

УДК 577.352.465+616.895

КАЛЬЦИОПАТИИ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2023 г. Н. А. Дюжикова^а, М. Б. Павлова^{а, *}

^аФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: pavlova@infran.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.

После доработки 20.11.2022 г.

Принята к публикации 28.12.2022 г.

Кальций является ключевым и универсальным вторичным посредником, эффективным регулятором метаболических процессов. Кальциопатии — нарушения использования кальция в клетке, вызванные дисфункцией субъединиц ионного канала и/или регулирующих их белков, включают отклонения в работе регуляторных путей и митохондрий, сопровождают нейروпсихиатрические заболевания. Выявление ассоциированных генов кальциевого обмена и изучение роли изменений в их работе в детерминации подобных состояний важно для поиска новых молекулярных мишеней направленной фармакотерапии расстройств психики и сопутствующих заболеваний, их профилактики. Обзор посвящен рассмотрению физиологических и генетических нарушений в регуляции кальциевого гомеостаза, взаимосвязи с психоневропатологией различного генеза, известным и перспективным терапевтическим подходам к их лечению, основанным на воздействии на процессы кальциевого обмена и активность генов кальциевого ответа.

Ключевые слова: кальций, кальциопатии, психоневрологические расстройства, физиологическая и генетическая детерминация, экспрессия генов, фармакология

DOI: 10.31857/S0301179823020054, **EDN:** PLHMCL

ВВЕДЕНИЕ

Кальций — один из важнейших элементов в организме человека и самый распространенный, связанный с обеспечением физиологического гомеостаза и нормального функционирования практически всех систем организма, содержится в составе соединений с белками, фосфолипидами, органическими кислотами, в виде солей, а также в ионизированной форме [119].

Именно свободный кальций принимает участие в регуляции внутриклеточных процессов, являясь одной из универсальных сигнальных молекул, регулирующих разнообразные биологические процессы — от мембранного потенциала до ионов-переносчиков, активности киназ и транскрипции [133], ее эпигенетической регуляции [47] и других молекулярных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование клетки. Ионы кальция инициируют процессы возбуждения, сокращения, роста, пролиферации, синаптогенеза, нейрогенеза, секреции гормонов и биологически активных веществ, апоптоза, некроза, аутофагии и других. Система кальциевой сигнализации высоко лабильна и обеспечивается сложными механизмами контроля над различны-

ми по продолжительности и динамике клеточными процессами.

Концентрация кальция внутри клетки мала, во внеклеточном пространстве — многократно выше [45]. Кальций может поступать в цитоплазму из межклеточного пространства через каналы плазматической мембраны или из внутриклеточных депо — митохондрий и эндоплазматического (саркоплазматического) ретикулума. И, напротив, внутриклеточный кальций выводится из цитоплазмы АТФазами и обменниками во внеклеточное пространство, либо во внутриклеточные депо кальция [2]. Баланс концентраций определяется энергозависимой работой мембранных каналов, насосов и обменников за счет реакций входа и выхода кальция. Связывание лиганда с рецептором, изменение потенциала и другие внешние стимулы индуцируют вход внеклеточного кальция в цитозоль и активацию вторичных посредников, которые запускают выход кальция из внутриклеточных депо [24, 33.] Тонкая регуляция кальциевого сигнала в клетке осуществляется различными молекулами-мишенями, индуцирующими и модифицирующими изменения концентрации Ca^{2+} (помпы, каналы, Ca^{2+} -связывающие белки, Ca^{2+} -зависимые ферменты). При избыточ-

ности кальция в цитозоле клеток происходит аккумуляция ионов кальция в митохондриях при помощи кальциевого унипортера [11], а высвобождение кальция происходит посредством натрий/кальциевого и кальций/протонного обменников [110, 156]. Избыточное накопление кальция в митохондриях может приводить к генерации кислородных свободных радикалов, формированию пор высокой проницаемости, высвобождению цитохрома С, играющих важную роль в гибели клеток при многих патологических процессах. Кроме того, аккумуляция Ca^{2+} митохондриями участвует и в поддержании биоэнергетического баланса клетки, что особенно важно для нервных клеток, где периоды клеточной активности и энергетических затрат тесно связаны с потенциалами действия и синаптической передачей сигнала.

Кальциевая сигнализация в нервной ткани имеет особое значение, так как участвует в деполаризации мембраны и синаптической активности, обеспечивая пластичность нейронов, а также контроле биохимических и физиологических процессов [36, 130]. Нейроны очень чувствительны к изменениям внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Даже относительно небольшие нарушения Ca^{2+} -сигнализации могут со временем привести к разрушительным последствиям [149]. В поддержании определенного уровня внутриклеточного Ca^{2+} задействованы различные Ca^{2+} -связывающие белки цитоплазмы и эндоплазматического ретикулула (такие как кальбиндин-D28, кальретицин, парвальбумин, кальретикулин, кальнексин) и Ca^{2+} -зависимые структуры — белки, вовлеченные в слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной, Ca^{2+} -зависимые киназы и фосфатазы, сигнальные энзимы и транскрипционные факторы [1].

Многообразие Ca^{2+} -зависимых элементов обеспечивает возможность тонкой Ca^{2+} -зависимой регуляции нейрональных функций во времени. Эти Ca^{2+} -зависимые процессы приводят к кратковременным и долговременным изменениям возбудимости нейронов и к изменениям в работе синапсов [1].

Известно, что нарушения гомеостаза кальция в центральной нервной системе могут являться основой для запуска патогенетических механизмов развития нейродегенеративных и нейропсихиатрических расстройств [8].

В соответствии с такими представлениями, причиной развития большого количества патологических состояний является изменение равновесной концентрации Ca^{2+} [133]. Значимой является роль Ca^{2+} в возбуждении клеток организма посредством влияния на мембраны нервных клеток. Снижение внеклеточной концентрации Ca^{2+} увеличивает возбудимость мембран, а ее повыше-

ние, напротив, влечет за собой снижение возбудимости [7].

Заболевания, вызванные нарушением использования кальция в клетке, называют кальциопатиями. Нарушения в работе кальциевых каналов, вызванные дисфункцией субъединиц ионного канала и/или регулирующих их белков, принято обозначать кальциевыми каналопатиями. Они составляют основу кальциопатий наряду с дисфункцией регуляторных путей и митохондрий [133]. В данной работе будут рассмотрены более подробно физиологические и генетические аспекты кальциевых каналопатий и кальциопатий в их взаимосвязи с различными психоневропатологиями, а также освещены подходы к их лечению на основе воздействия на процессы кальциевого обмена и гены кальциевого ответа.

КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛЫ

Ca^{2+} -каналы представляют собой структуры в мембране клеток и внутриклеточных органелл, через которые проходит пассивный транспорт ионов кальция. Каналы непроницаемы для ионов в неактивном состоянии, тогда как при активации образуют ионоселективные поры, через которые ионы Ca^{2+} проникают внутрь клетки. Кальциевые каналы являются рецепторами некоторых внеклеточных и внутриклеточных сигналов, имеют особые участки в своей структуре, необходимые для связывания лигандов или служащие сенсорами [6].

Кальциевые каналы плазматической мембраны делят по механизму их активации на: 1) потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы (Voltage-gated Ca^{2+} -channels; VGCC, или Voltage operated channels; VOC), 2) рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы (receptor-operated channels, ROC), 3) депо-управляемые Ca^{2+} -каналы (store-operated Ca^{2+} channels, SOC) [6, 10, 24, 33]. Деление условно, поскольку для многих потенциал-управляемых каналов известна прямая регуляция рецепторами, показана и возможность регуляции рецептор-управляемых каналов потенциалом мембран.

Представлена классификация и краткое описание основных типов кальциевых каналов, более подробно остановимся на потенциал-управляемых кальциевых каналах, с дисфункцией которых связано большинство кальциевых каналопатий.

Потенциал-управляемые каналы VOC были обнаружены впервые в электровозбудимых клетках. При потенциале покоя они находятся в неактивном состоянии, их активация происходит при деполаризации мембраны, сдвиге потенциала в положительную область. VOC находят не только в возбудимых, но и эндокринных клетках [3, 6]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы, расположенные в мембранах нейронов и мышечных

волокон, являются наиболее значимыми участниками кальциевой сигнализации и запускают множество различных процессов в клетке. В нейронах они участвуют в проведении электрических импульсов, процессах синаптической передачи, регулируют секреторные клеточные процессы, экспрессию генов [24, 36, 45].

Кальциевые каналы VOC различаются по чувствительности к мембранному потенциалу и фармакологическим веществам, а также по проводимости. Изначально были обнаружены каналы L-, T- и N- и P-типа. Названия L (Long-lasting)- и T (transient)-типов даны по длительности инактивации, N (neuron)- и P (Purkinje cells)- по типу клеток, где они были обнаружены. В дальнейшем выявили еще 2 дополнительных типа кальциевых каналов: каналы Q-типа, незначительно отличающиеся от каналов P-типа (их стали часто группировать вместе и обозначать как кальциевые каналы P/Q-типа), а также каналы, которые остаются активны при блокировании L-, T-, N-, P/Q- типов, а сами блокируются ионами никеля; их назвали каналами R-типа.

Каналы L-, T-, N-, P/Q- и R-типов индуцируют выброс нейротрансмиттера из пресинаптического окончания нейрона. Выделяют две основные категории кальциевых каналов — высокопороговые и низкопороговые. Высокопороговые (HVA) состоят из каналов L-типа (CaV1.1, 1.2, 1.3 и 1.4, кодируются соответственно генами *CACNA1S*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1F*), P/Q-типа (CaV2.1, ген *CACNA1A*), N-типа (CaV2.2, ген *CACNA1B*), а низкопороговые каналы (LVA) включают каналы T-типа (CaV3.1, CaV3.2, CaV3.3, гены *CACNA1G*, *CACNA1H*, *CACNA1I*). Каналы R-типа имеют промежуточный порог активации (CaV2.3, ген *CACNA1E*). Все каналы HVA содержат несколько субъединиц, формирующих функциональный комплекс каналов. Эти субъединицы включают порообразующую субъединицу CaV α 1 и вспомогательные субъединицы α 2 δ и β , а в некоторых случаях субъединицу γ . Напротив, для функционирования каналов LVA требуется только субъединица CaV α 1. Субъединица α 1 образует проводящий канал, несет сенсор потенциала и участок, связывающий дигидропиридин. Субъединицы CaV α 1 — основные функциональные единицы, образующие поры, демонстрируют четыре повторяющихся домена, каждый из которых содержит шесть трансмембранных сегментов [65].

Потенциал-зависимые кальциевые каналы играют важную роль в обеспечении экспрессии генов в ответ на деполяризацию мембраны [18]. Происходит, например, активация таких факторов транскрипции как CREB (cAMP response element-binding protein), NFAT (Nuclear factor of activated T-cells), DREAM (Downstream regulatory element antagonist modulator), изменения экспрессии

MEF2 (Myocyte enhancer factor-2), MeCP2 (methyl-CpG binding protein 2), SRF (serum response factor), NF κ B (nuclear factor κ B) [18].

К рецептор-управляемым каналам ROC относятся Ca²⁺-каналы, которые активируются исключительно по рецептор-опосредованному пути, — собственно кальциевые каналы и низкоселективные катионные каналы. Выделяют подгруппы ROC, участвующие в транспорте Ca²⁺: истинные ROC каналы и Ca²⁺-каналы, активируемые вторичными мессенджерами (second messenger-operated channels — SMOC).

ROC активируются за счет связывания лиганда, например, нейромедиатора, с их внеклеточным доменом, что ведет к открытию ионного канала [6]. Основным возбуждающим нейромедиатором в мозге млекопитающих является L-глутамат, активирующий ионотропные и метаботропные рецепторы. Ионотропными глутаматными рецепторами являются NMDA и AMPA рецепторы. AMPA рецепторы опосредуют быструю возбуждающую синаптическую передачу, являются проводящими каналами ионов Na⁺ и K⁺, некоторые из них проницаемы и для Ca²⁺. NMDA рецепторы проницаемы для Na⁺ (постсинаптическая деполяризация) и для Ca²⁺, генерирующего кальциевый ответ и определяющего внутриклеточные процессы. Активация этих каналов требует не только связывания лиганда, но и деполяризации мембраны. При деполяризации удаляются внеклеточные ионы Mg²⁺, блокирующие каналы в неактивном состоянии [24, 33].

Подгруппа кальциевых каналов, активируемых вторичными посредниками SMOC, представлена каналами, сопряжение которых с рецепторами происходит при участии вторичных посредников. Известны кальциевые каналы плазматической мембраны, активируемые инозитол-1,4,5-трисфосфатом, инозитол-1,3,4,5-тетрафосфатом, ионами Ca²⁺ и циклическими нуклеотидами цГМФ и цАМФ. Из активируемых вторичными посредниками проводящих Ca²⁺ каналов лучше всего исследованы цГМФ/цАМФ-чувствительные каналы.

Каналы, управляемые кальциевым депо (SOC), представлены семейством каналов с транзиторным рецепторным потенциалом TRPC (Transient receptor potential canonical) (TRPC1, TRPC2, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6 и TRPC7), каналами семейства Orai (Orai1, Orai2 и Orai3) и двумя кальциевыми сенсорами — каналами STIM1 и STIM2 (STIM — stromal interaction molecule, молекула стромального взаимодействия), пронизывающими мембрану эндоплазматического ретикула и отличающимися по своей чувствительности к концентрации кальция в депо [10]. Задача каналов SOC — постоянно пополнять запасы

ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом (эндоплазматическом) ретикулуме при их снижении вследствие выхода по кальциевым каналам [10]. Молекулы, участвующие в сигналинге депо-зависимого кальциевого входа, представляют собой Ca^{2+} -связывающие трансмембранные белки из семейства с EF-доменами (EF-hand family). Впервые каналы, активируемые выходом кальция из эндоплазматического ретикулума, были обнаружены в невозбудимых клетках, позже они были найдены также в нейронах и мышечных тканях [152].

TRPK каналы активируются высвобождением кальция и открываются в результате истощения внутриклеточных запасов кальция. По структуре их делят на белки первой группы – TRPK 1,4,5 и второй – TRPK 3,6,7, что определяет их способность взаимодействовать с сенсорами уровня ионов кальция STIM. Каналы из первой группы способны связываться с сенсорами STIM и работают как депо-управляемые. В головном мозге млекопитающих в основном представлены каналы TRPK 1,4,5, экспрессирующиеся в кортико-лимбических областях. Каналы из второй группы могут работать независимо и активироваться производными каскада фосфолипазы C, диацилглицеролом и вне зависимости от опустошения депо [42].

Наиболее изученные к настоящему времени Orai каналы имеют низкую проводимость, играют ключевую роль в поддержании депо-управляемого входа кальция в клетку.

Кальциевые сенсоры STIM теряют связь с кальцием при уменьшении концентрации кальция в депо, происходит изменение их конформации и перемещение в область сближения плазматической мембраны и мембраны эндоплазматического ретикулума.

Действие кальция опосредовано рецепторами инозитол-трифосфата (IP3Rs) и рианодиновыми рецепторами (RyRs), которые могут играть роль сенсоров нарушенного внутриклеточного гомеостаза кальция [3, 79]. Выход кальция из эндоплазматического ретикулума осуществляется через эти рецепторы, в результате чего в цитоплазме запускается локальное повышение концентрации кальция, регулирующего различные внутриклеточные процессы.

КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛОПАТИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция лежат в основе кальциопатий. Кальциопатии – общий термин, обозначающий нарушения использования кальция в клетке, вызванные дисфункцией субъединиц ионного канала и/или регулирующих их белков, включают отклонения в работе регуляторных путей и митохондрий, ос-

новных внутриклеточных депо кальция, которые участвуют в передаче сигналов кальция [68]. Через эти каналы Ca^{2+} во время потенциала действия попадает в клетку, влияя на самые разные внутриклеточные процессы. Так, кратковременное увеличение уровня Ca^{2+} в процессе потенциала действия приводит как к выбросу медиаторов в нервном окончании, так и к сокращению мышечного волокна.

Кальциевые каналопатии – разновидность кальциопатий, связанных с нарушением структуры и функции ионных каналов, что может приводить, учитывая важность кальция для внутриклеточной сигнализации, к значительным клеточным изменениям и серьезным заболеваниям нервной системы (как правило, это редкие моногенные формы заболеваний). Нейрональные кальциевые каналы участвуют в контроле высвобождения нейромедиаторов, регуляции экспрессии генов, интеграции и распространении постсинаптических сигналов и росте нейритов. Резкое повышение, либо снижение уровня кальция может быть цитотоксичным [102].

Каналопатии имеют генетическую или приобретенную природу, их проявление обусловлено преимущественно мутациями генов, кодирующих белки ионных каналов. Систематизация таких мутаций началась в 90-е годы [95, 72].

Неполная X-сцепленная врожденная стационарная куриная слепота у человека связана с мутациями в гене, кодирующем субъединицу $\alpha 1F$ ретинального канала L-типа, что приводит к измененной синаптической передаче от фоторецепторных клеток к нейронам сетчатки второго порядка и вызывает нарушения ночного и дневного зрения [102].

Обнаружены мутации в генах, кодирующих субъединицу кальциевого канала $\alpha 1A$, которые вызывают у человека изменение функции мозжечка при аутосомно-доминантных неврологических расстройствах, – семейной гемиплегической мигрени, эпизодической атаксии типа 2, спиноцеребеллярной атаксии 6 и эпизодической и прогрессирующей атаксии [72, 89, 102]. Существуют модели с мутациями в генах, кодирующих $\alpha 1A$ у мышей (например, [66]).

Низкопороговые кальциевые каналы T-типа (CaV3-каналы) играют существенную роль в регуляции физиологических функций в нервной системе. Они регулируют возбудимость нейронов, участвуют в сенсорной обработке, высвобождении гормонов и нейротрансмиттеров за счет своих электрофизиологических свойств. Выявлено, что мутации в генах, кодирующих CaV3-каналы (*CACNA1G*, *CACNA1H* и *CACNA1I*) связаны с CaV3 каналопатиями, вызывающими нарушения развития нервной системы, неврологическими и психическими заболеваниями. Именно генетиче-

ские исследования внесли большой вклад в выяснение роли каналов CaV3 , их свойств в протекании как физиологических, так и патологических процессов, в выявление патогенетических механизмов заболеваний нервной системы. К таким исследованиям можно отнести, в частности, изучение *in vitro* и *in vivo* мутантных каналов, *de novo* миссенс-мутаций с усилением функции, недавно обнаруженных в генах *CACNA1G* и *CACNA1H* [103].

Следует отметить, что во многих случаях мутации, лежащие в основе каналопатий, идентифицированы, но механизмы, способствующие формированию патологии, остаются недостаточно исследованными.

Исследование каналопатий дает возможность оценить молекулярные (генетические и нейрохимические) нарушения в работе центральной нервной системы у пациентов с нейропсихическими заболеваниями и позволяет расширить представления о степени важности кальциевой сигнализации в функционировании мозга.

КАЛЬЦИОПАТИИ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В этиопатогенезе психоневрологических заболеваний роль кальциевой сигнализации рассматривается в качестве определяющей, поскольку это наиболее крупный сигнальный путь с наибольшим количеством взаимодействий с другими сигнальными путями [8, 107]. Ионы кальция играют важную роль в большинстве сигнальных путей и сетей взаимодействия сигнальных путей. Многие гены кальциевого сигнального пути связаны с различными формами психоневропатологии.

Кальциевая сигнализация играет основополагающую роль в различных нейрональных процессах — в контроле выхода нейромедиаторов из пресинаптической терминали, регуляции нейрональной возбудимости и синаптической пластичности, ответственной за обучение и память [26]. В связи с этим кальциопатии оказывают значительное влияние на функционирование головного мозга.

Известно, что нарушения кальциевой сигнализации характерны для таких нейропсихических заболеваний, как биполярное расстройство и шизофрения [26], депрессия [55, 60, 112], аутизм [8, 51]. Выявлена ключевая роль кальциевой дисрегуляции в нейродегенеративных заболеваниях [62] — болезни Альцгеймера [87, 150, 41], болезни Паркинсона, болезни Хантингтона [50], спиноцеребеллярных атаксий и др. [1].

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), которые широко проводятся в последнее десятилетие, позволяют изучать миллионы генетических вариантов и являются мощным инструментом для выявления общих генетических

факторов риска развития заболеваний человека, в том числе — нейропсихиатрических [9]. В рамках исследований Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium проведен крупнейший полногеномный анализ пяти основных нейропсихических расстройств (расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и шизофрения). Проанализированы данные об однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) по всему геному, выявлена связь определенных SNP с исследуемыми заболеваниями [94].

Результаты клинических, эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований позволяют предположить, что некоторые генетические факторы риска являются общими для нейропсихических расстройств.

В частности, изменения в передаче сигналов через кальциевые каналы, по-видимому, оказывают плеiotропное влияние на психопатологию и могут рассматриваться в качестве фундаментального механизма, способствующего широкой предрасположенности к этим заболеваниям [94]. Так, например, для пяти исследованных заболеваний были выявлены два локуса, кодирующие субъединицы кальциевых каналов (*CACNA1C* и *CACNB2*), SNP для которых превышают пороговое значение в первичном анализе [94].

Субъединицы $\text{CaV}\alpha1$, $\text{CaV}\alpha2\delta$ и $\text{CaV}\beta$ потенциал-управляемых каналов L-типа уже являются относительно хорошо известными фармакологическими мишенями, продемонстрировано их участие в процессах развития и возбуждения нейронов, в формировании синапсов. Показано, что вариации в гене, кодирующем CaV , связаны с пятью основными психическими расстройствами (расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и шизофрения) [14]. Однако главная проблема заключается в том, чтобы связать генетические вариации CaV с их патофизиологическими функциями при психиатрических расстройствах. Исследования SNP rs1006737 в *CACNA1C* являются ведущими в этом вопросе; несколько исследований были выполнены на молекулярном, клеточном и поведенческом уровнях, чтобы выяснить, как задействованы вариации этого гена в биполярном расстройстве [14].

Ключевая роль в патогенезе нейропсихических расстройств может принадлежать белку кальмодулину, как непосредственному участнику внутриклеточной кальциевой сигнализации [43, 143]. Кальмодулин (кальций-модулированный протеин, CaM) — это многофункциональный кальций-связывающий белок, который экспрессируется во всех эукариотических клетках [142].

СаМ является внутриклеточной мишенью второго мессенджера Ca^{2+} . Связывание Ca^{2+} активирует кальмодулин, который после активации действует как часть пути передачи кальциевого сигнала, вступая во взаимодействие с белками-мишенями – СаМ-киназами (СаМК) [43, 124].

С СаМ связывают кальциевые эффекты возбуждения. Активность СаМ-киназ наиболее выражено регистрируется в тканях мозга. Эти киназы отвечают за целый ряд функций мозга – регулируют процессы синаптической пластичности, экспрессии генов и ремоделирования цитоскелета, что определяет их ключевую роль при формировании нейropsychиатрических расстройств [143]. В экспериментальных моделях на животных выявлены эффекты влияния СаМКII и СаМКIV, подобные антидепрессивному и анксиолитическому, и прокогнитивному [129]. Предполагается, что дисфункция СаМКII в мозге может лежать в основе ряда нервно-психических расстройств, таких как шизофрения, депрессия, эпилепсия, нарушения развития нервной системы. Это влияние может быть опосредовано нарушением глутаматной сигнализации и нейропластичности [127]. Разрабатываются фармакологические подходы, позволяющие проводить фармакологическое ингибирование СаМКK2 (кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа 2, принимает участие в каскаде кальций/кальмодулин-зависимых (СаМ) киназ, фосфорилируя киназы СаМК1 и СаМК4) [163].

Остановимся более подробно на некоторых нейropsychиатрических заболеваниях, патогенез которых связан с нарушениями в системе кальциевой сигнализации.

Аутизм

Аутизм – это сложный синдром, который характеризуется целым рядом состояний и симптомов, определяющих его как спектр расстройств (расстройство аутистического спектра, РАС) [13, 105].

Расстройство аутистического спектра (РАС) – это группа расстройств, вызванных патологией развития нервной системы, приводящих к раннему нарушению психического развития. Заболевание характеризуется выраженным дефицитом социального взаимодействия, вербальной и невербальной коммуникации, повторяющимся стереотипным поведением и ограничением интересов [13, 93]. Сопутствующие симптомы включают раздражительность, тревожность, агрессию и др. [30].

РАС включает в себя группу полигенных расстройств многофакторного происхождения, развивающихся на сложном генетическом фоне. Известно о генетических мутациях, эпигенетических из-

менениях, однонуклеотидных полиморфизмах и вариациях числа копий (CNVs), которые вызывают аутизм или изменения его фенотипа [121, 147]. Один из основных факторов патогенеза аутизма – вариации числа копий (CNVs) нескольких генов, регулирующих синаптогенез и сигнальные пути. Этот процесс вызывает дисфункцию пластичности, которая, в сочетании с эпигенетическими модификациями и разнообразными провоцирующими факторами внешней среды, приводит к развитию РАС. В частности, нарушение глутаматергической сигнализации и баланса в возбуждающих и тормозных путях вызывает активацию глиальных клеток и высвобождение воспалительных медиаторов, которые отвечают за абберантное социальное поведение аутистов [30].

Среди сигнальных путей, влияющих на патогенез РАС, важная роль отводится кальциевой сигнализации [121]. Доказана роль генетических эффектов различных ионных каналов, в том числе кальциевых, в патогенезе РАС [133, 51]. Так, известно, что точечная мутация в гене *CACNA1C*, кодирующем потенциалзависимый Ca^{2+} канал L-типа Cav1.2, вызывает синдром Тимоти, сопровождающийся, в частности, аутистическими проявлениями [138]. Каналы этого типа играют важную роль в активации Ca^{2+} -сигнальных путей и возбудимости нейронов [39]. После деполаризации мембраны каналы Ca^{2+} сначала открываются, но под влиянием механизмов отрицательной обратной связи закрываются и остаются в неактивированном состоянии. Под действием мутации инактивация Ca^{2+} каналов нарушается, что приводит к его длительному открытию и увеличению внутриклеточного потока Ca^{2+} у больных с синдромом Тимоти [138, 19]. У больных, имеющих симптомы РАС, также выявлены мутации в других генах, кодирующих потенциалзависимые кальциевые каналы – *CACNA1D* [118], *CACNA1H* [139], *CACNB2* [34].

Понимание патогенеза РАС совершенствуется благодаря достижениям в области геномного секвенирования и создания генетических моделей. С помощью широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявлено более 800 локусов с вариантами, имеющими повышенную восприимчивость к РАС (Коллаборация в открытом доступе: <http://www.mindspec.org/autdb.html>).

Выявлено большое количество вариантов генов, ассоциированных с РАС, кодирующих субъединицы кальциевых каналов и кальциевые сигнальные белки, с которыми они взаимодействуют. В частности, обнаружены варианты в локусах кодирующих альфа-субъединицы кальциевых каналов *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1H*, *CACNA1G*, *CACNA1I*, *CACNA1E* и их вспомогательные субъединицы *CACNB2*, *CACNA2D3*, *CACNA2D2* и *CACNA2D4*, а также в локусе *GRIN2B*, кодирующем

субъединицу кальций-проницаемого NMDA-рецептора в возбуждающих синапсах по всему мозгу [109].

В работе Лиао и Ли [97] обобщены и проанализированы результаты генетических исследований, содержащиеся в трех базах данных, с целью выявления генетических ассоциаций между потенциал-зависимыми кальциевыми каналами и РАС. Обнаружены ассоциации с РАС для локусов, кодирующих α субъединицы кальциевых каналов (гены *CACNA1A*, *CACNA1B*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1E*, *CACNA1F*, *CACNA1G*, *CACNA1H* и *CACNA1I*), а также их вспомогательные субъединицы (гены *CACNB2*, *CACNA2D3* и *CACNA2D4*) [97]. По мнению авторов, полученные данные указывают на то, что Ca^{2+} сигнализация является наиболее значимым узлом “интегративной сетевой модели” [166] взаимодействия генов и среды в контексте РАС [97]. Полученные данные хорошо согласуются с ранее опубликованными, приведенными выше.

В дополнение к генам ионных каналов, связанным с риском развития РАС, получены данные, свидетельствующие об участии митохондриальных переносчиков и кальциевых насосов в патогенезе аутизма. Известно, что именно митохондрии, наряду с эндоплазматическим ретикуломом, являются ключевыми структурами, вовлеченными в кальциевую сигнализацию при РАС [121, 109].

В недавней работе 2022 г. [125] по изучению результатов мета-анализов 28 генетических исследований, посвященных поиску генов-кандидатов РАС, на основе анализа 41 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) 9 генов выявлено 12 значимых SNP в пяти генах, в том числе в гене *SLC25A12*, кодирующем кальций-связывающий митохондриальный белок-носитель [99, 100]. Более высокий риск развития РАС выявлен у людей с мутантным аллелем rs2056202 или rs2292813 в гене *SLC25A12* [15].

В другом исследовании выявлена повышенная транспортная активность продукта гена *SLC25A12* в смертной ткани мозга шести больных аутизмом по сравнению с тканями от пациентов контрольных групп. Установлено, что это связано с повышенным уровнем цитозольного кальция в тканях больных, страдающих этим заболеванием [115].

Результаты различных исследований подтверждают высокую степень наследуемости РАС, хотя механизмы с помощью которых выявленные гены приводят к фенотипам РАС, не установлены [109]. Предпринимаются попытки изучения роли этих генов в ключевых биохимических и биофизических путях патогенеза РАС [109].

Шизофрения

Шизофрения — это тяжелое, социально значимое психическое заболевание, характеризующееся продуктивной, негативной симптоматикой и когнитивными нарушениями [101, 128].

В настоящее время особое внимание в исследованиях шизофрении уделяют когнитивному дефициту, так он связан с плохим ответом организма больного на терапию и с вероятностью рецидива [113]. Высокая наследуемость когнитивных нарушений в семьях пациентов с шизофренией (55–98%) инициировала интерес к исследованиям в области генетического картирования этих нарушений и других психических расстройств с помощью полигенных методов [158, 164].

На основании результатов GWAS — Полногеномных Ассоциативных Исследований общих когнитивных функций и шизофрении, сделаны выводы о том, что наследование заболевания носит в значительной степени полигенный характер. Ассоциации обнаружены, как правило, для генов, выражено экспрессируемых в тканях мозга, что обеспечивает высокую биологическую достоверность полученных результатов [9]. Роль кальциевой сигнализации в этиологии этого заболевания не вызывает сомнения [25, 90, 94].

В полногеномных исследованиях выявлены ассоциации с генами *CACNA1C*, *CACNB2* и *CACNA1I*, которые кодируют субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, что дополняет и подтверждает существующие представления о роли этого семейства белков в шизофрении и других психических расстройствах [64, 71, 94, 126]. Гены, которые кодируют кальциевые каналы, и белки, участвующие в глутаматергической нейротрансмиссии и синаптической пластичности, были выявлены независимым путем в исследованиях общей и редкой генетической изменчивости [67, 91, 123]. В связи с полученными результатами представляет интерес выявление участия генов кальциевого сигнального пути в нарушении исполнительной функции у пациентов, страдающих шизофренией [90].

Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, амиотрофный латеральный склероз, болезнь Хантингтона и спинномозжечковые атаксии представляют собой важнейшую проблему фундаментальной науки и практической медицины. Для разработки эффективных методов лечения этих патологий необходимо ясное понимание их этиологии и патофизиологии [1].

Болезнь Альцгеймера (БА). Механизм, лежащий в ее основе, до конца не изучен [41]. В большинстве случаев БА носит спорадической харак-

тер с поздним проявлением симптомов (у людей старше 60 лет). Небольшая часть от всех случаев этого заболевания (1–2%) – семейная БА, характеризуется генетическим наследованием и ранним проявлением симптомов [74]. При болезни Альцгеймера наблюдается преимущественная гибель нейронов гиппокампа [132].

Существует несколько различных гипотез возникновения этой патологии. Первой была предложена холинергическая гипотеза, согласно которой болезнь вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина [53]. Тау-гипотеза основывается на предположении о существовании механизма нейротоксичности, приводящего к деградации цитоскелета по причине потери стабилизирующего микротрубочки тау-белка [78].

“Амилоидная гипотеза”, принятая в качестве основной [70, 73, 74], постулирует, что накопление β -амилоидных бляшек запускает повреждение нейронов, образование нейрофибриллярных клубков с помощью тау-белка, что приводит к дисфункции нейронов и гибели клеток [31, 76, 134]. Наследственная форма БА вызвана мутациями в генах, кодирующих пресенилин 1 (PS1), пресенилин 2 (PS2) и белок-предшественник амилоида (APP) [22, 74]. Пресенилины вместе с ферментом секретазой образуют секретазный протеазный комплекс, который отвечает за расщепление белка APP и последующее образование токсичных пептидов – бета-амилоидов (A β). Производство A β требует двух последовательных расщеплений APP, индуцируемых бета- и гамма-секретазами. Измененная активность этих секретаз участвует в патогенезе БА. При поздней спорадической БА повышаются экспрессия и активность β -секретазы (BACE1) в головном мозге. Мутантный пресенилин 1 (PS1), основной генетический дефект ранней семейной (наследственной) БА, изменяет активность гамма-секретазы, приводя к увеличению продукции A β 42 [146].

Однако попытки разработать препараты, снижающие выработку A β или усиливающие его выведение из мозга, не дают положительных результатов в клинических испытаниях БА [48, 85, 86]. Кроме того получены данные, свидетельствующие о том, что β -амилоид является антимикробным пептидом – компонентом врожденного иммунитета здорового организма, что было продемонстрировано как в модельных системах *in vitro* [7], так и на живых организмах [92, 106]. Результаты этих исследований не вполне согласуются с моделью A β -опосредованной патологии БА общепринятой амилоидной гипотезы и имеют важное значение для разработки стратегий лечения БА [137].

В качестве альтернативных по отношению к амилоидной гипотезе БА точек зрения предложены “Кальциевая гипотеза БА” [12, 29, 35, 88] и отно-

сительно новая “Иммунологическая теория болезни Альцгеймера”, которая предполагает ключевую роль хронического воспаления (inflammaging) в патогенезе болезни Альцгеймера [4, 5].

Остановимся подробнее на “Кальциевой гипотезе”, в рамках которой в качестве ключевого патогенетического пути и характерной особенности БА рассматривается нарушение кальциевой сигнализации [12], влияющее на функционирование большинства клеточных компонентов нервной системы, на пластичность нейронов, на процессы обучения и памяти. Гипотеза основана на результатах многочисленных исследований, подтверждающих взаимосвязь кальциевого сигнального пути и патогенеза БА [17, 27, 29, 40, 150]. Она была изначально сформулирована в 80-х годах 20 в. в связи с изучением старения мозга и болезни Альцгеймера [88]. В 2004 г. гипотеза получила новое развитие в виде “Кальциевой гипотезы болезни Хантингтона” [27], а позднее была сформулирована как “Кальциевая гипотеза нейродегенеративных заболеваний” [1].

Известно, что при БА повышен уровень Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме и в стареющих нейронах [29], что приводит к нарушениям в нейронной кальциевой сигнализации, смещающим баланс активности кальциневрина – Ca^{2+} -зависимой фосфатазы (CaN) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII). Эти изменения блокируют долгосрочную потенциацию, вызывая долгосрочную депрессию, синаптические нарушения и ухудшение памяти, и в конечном счете – потерю синапсов и нейродегенерацию [23, 28, 120].

Причиной переизбытка внутриклеточного кальция при БА могут являться Ca^{2+} -проницаемые поры в плазматической мембране, образуемые цитотоксичными пептидами A β [16, 17]. Кроме того, A β вызывает дисрегуляцию экспрессии и нарушение сигнализации NMDA-рецепторов – потенциальных источников внутриклеточного кальция, что приводит к нарушению синаптической пластичности и потере синапсов [135].

Получены данные, свидетельствующие о существенной роли в патогенезе БА нейронального пути входа кальция из запасов (SOCE), который активизируется после критического снижения уровня Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме. Обнаружено снижение уровня экспрессии белка STIM2 – сенсора Ca^{2+} входа SOCE в экспериментах с фибробластами [32] и в образцах коры головного мозга пациентов с БА [144], а также в образцах гиппокампа мышей PS1-M146V-K1, моделирующих БА [144]. Снижение синаптической SOCE было показано на мышах с APP-мутацией и после введения пептидов A β [169]. Фармакологическая коррекция нейронального пути SOCE

является одним из потенциальных направлений для разработки лекарств при БА [168].

БА является наиболее распространенной формой деменции, но ни один из методов лечения пока не приводит к улучшению когнитивных функций у пациентов [38]. Поэтому приобретает все большую актуальность разработка новых методов лечения, направленных на раннюю причину БА. Коррекция дисрегуляции внутриклеточных кальциевых процессов может являться перспективной терапевтической стратегией, которая может быть применима в сочетании с традиционными методами лечения и разрабатываемыми методами генной терапии для предотвращения развития БА [38].

Болезнь Хантингтона (БХ) — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся моторными, когнитивными и психическими нарушениями. На начальных этапах болезни происходит поражение полосатого тела (стриатума) с симптомами поражения двигательных функций, но при прогрессировании могут значительно повреждаться и другие области головного мозга [154]. Для БХ характерна избирательная гибель ГАМК-ергических нейронов стриатума [153].

Эта патология наследуется по аутосомно-доминантному типу, вызвана мутацией в гене *HTT*, кодирующем белок хантингтин [104]. Мутация в гене приводит к переизбытку аминокислотного остатка глутамина в белке хантингтин. Патогенез БХ обусловлен токсичными свойствами мутантного белка хантингтина (mHtt) с одновременным нарушением функций нормального белка (Htt) [170]. Эти изменения запускают такие процессы, как транскрипционная дисрегуляция, синаптическая дисфункция, дисфункция митохондрий, окислительный стресс, нарушение аксонального транспорта, гибель нейронов [82], вплоть до дегенерации стриатума в связи с нарушениями в регуляции транскрипции ряда генов, в том числе — генов, отвечающих за приток кальция (Ca^{2+}) в клетку [50].

Дестабилизация Ca^{2+} -сигнализации в нейронах является результатом токсического действия мутантного белка хантингтина — mHtt [1]. Согласно “Кальциевой гипотезе БХ” mHtt влияет на кальциевую систему посредством изменения активности различных каналов, проницаемых для ионов кальция [27]. Так, показано, что экспрессия mHtt усиливает активность рецептора инозитол-1,4,5-трисфосфата InsP3R1 [148, 84], NR2B-содержащего NMDA-рецептора [167], приводя к притоку ионов кальция с клетку. Кроме того, мутантный хантингтин напрямую связывается с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами [84, 145], изменяя ток Ca^{2+} в клетку.

Доказана способность mHtt напрямую взаимодействовать с кальций-связывающими белками, в частности, с кальмодулином, препятствуя возможности выполнять его функции, связанные с иницированием внутриклеточных сигнальных процессов. Селективное нарушение взаимодействия CaM-хантингтин может послужить в качестве терапевтического вмешательства при БГ [58, 59].

Выявлено также взаимодействие между mHtt и другим кальций-связывающим белком — кальретином, сверхэкспрессия которого ослабляет патологические изменения в Ca^{2+} -зависимой сигнальной системе клетки с одновременным снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Снижение экспрессии кальретина, напротив, приводит к усилению процесса гибели нейронов. Авторы рассматривают кальретинин в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения БХ [56].

Известно, что ген *NPY*, кодирующий нейропептид Y, широко экспрессируется во всех отделах центральной нервной системы, играет важную роль при различных патологических состояниях, включая тревогу, эпилепсию, депрессию, посттравматическое стрессорное расстройство, а также нейродегенеративные заболевания — болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. Показано, что вариации в экспрессии гена *NPY*, а также гена *NPY2R*, кодирующего рецептор нейропептида Y, способствуют нейропротекции и замедлению течения БХ, что позволяет рассматривать нейропептид в качестве возможного терапевтического средства от БХ [20, 54, 159].

Воздействие на трансгенных мышей YAC128 HD модулятора SK-каналов (кальций-активированные калиевые каналы малой проводимости) хлорзоксазона (CHZ) приводит к улучшению морфологии клеток мозжечка и к восстановлению двигательных симптомов в модели БХ на мышах. Результаты работы предполагают использование аналогичных подходов для лечения БХ у человека [61].

В работе Джакомелло с соавторами [69] проанализированы данные, полученные на людях с патологией БХ и на животных в экспериментах, моделирующих БХ. Представлены дифференциально экспрессируемые гены, связанные с кальциевой сигнализацией, 67 из которых снизили экспрессию, а 32 повысили в экспериментальных моделях по изучению данной патологии [69].

Недавние исследования показали, что один из основных сигнальных путей Ca^{2+} , депо-управляемый вход Ca^{2+} (SOCE — Store-operated calcium entry), значительно активирован при БХ. Причиной прогрессирования заболевания является нарушение регуляции гомеостаза Ca^{2+} в связи с аномальной активацией пути SOCE мутантным хантинг-

тином. Взаимосвязь между патологией БХ и активацией SOCE продемонстрирована на различных моделях БХ [10, 50, 160, 161]. Препараты, ингибирующие SOCE, могут представлять собой потенциально новый подход к лечению БХ [117].

Депрессии

Большое депрессивное расстройство (БДР) — одно из наиболее распространенных психических заболеваний, вызванное взаимодействием различных факторов — социальных, психологических и биологических [96]. В настоящее время не существует точной теории, объясняющей его патогенез, но достигнут большой прогресс в разработке и применении новых антидепрессантов [96].

В последние годы активно проводится идентификация генов, ассоциированных с БДР. Но зачастую роль этих генов и их взаимодействие в этиологии и развитии этого заболевания остается не ясна [63]. В связи с этим особую актуальность приобретают подходы системной биологии, ориентированные на исследование функциональных взаимосвязей и взаимодействий генов-кандидатов БДР, что позволяет приблизиться к изучению молекулярно-генетических механизмов этого заболевания [63].

В работе Фан Т. с соавторами представлен список 255 генов-кандидатов БДР, составленный на основе результатов скрининга генетических исследований человека, размещенных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Часть из этих генов ответственны за возникновение и развитие других нейropsychических и соматических заболеваний. Функциональный анализ показал, что этими генами обогащены биохимические пути, связанные с развитием нейронов, эндокринной системой, ростом клеток и/или выживанием, а также иммунологией [63].

В этом списке указаны, в том числе, гены, вовлеченные в биологические пути кальциевого сигналинга (*PDE1C, AVPR1B, ADCY3, ADCY9, ITPRI, CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1E, CACNA1S, DRD1, HTR2A, HTR2C, HTR4, HTR6, GRIN2A, P2RX7, PRKCG*) [63]. Этот перечень может быть дополнен 4 генами потенциалзависимых кальциевых каналов — *CACNA2D2, CACNA2D4, CACNA1S* и *CACNB2*, перечисленными в работе в качестве генов-кандидатов БДР, вовлеченных в другие биологические пути, а также — геном *GRIN2B*, кодирующим глутаматный рецептор NMDA с высокой проницаемостью для Ca^{2+} (<https://string-db.org>).

В другом исследовании, посвященном поиску генов-кандидатов БДР, выявлены гены *NPY* и *NPY2R*, кодирующие белки NPY (неuropeпид Y) и NPY2R (рецептор Y2 неuropeпида Y), которые принимают участие в нейротрансмиссии через

регуляцию активности кальциевых каналов [111]. Известно, что NPY связан с резистентностью к лечению при БДР [55]. Ген *NPY* также представлен в работе Фан Т., но не в качестве вовлеченного в биологические пути кальциевого сигналинга [63].

Подчеркивается, что разнообразие генов-кандидатов БДР хорошо согласуется с тем фактом, что эта патология является сложным мульти- и гетерогенным заболеванием, включающим различные физиологические процессы [63, 111, 140].

Нами проведен полногеномный транскриптомный анализ гиппокампа мышей в депрессивноподобном состоянии, сформированном под влиянием хронического социального стресса в условиях негативного опыта поражений при межсамцовых взаимодействиях [116]. Цель работы — выявление дифференциально экспрессируемых генов из числа ассоциированных с кальциевым сигналингом. Из 75 исследованных генов выявлено 24, экспрессия которых значимо отличалась от аналогичных показателей у животных контрольной и/или альтернативной (с позитивным опытом социального взаимодействия) групп, а именно: *Cacna1a, Cacna1b, Cacna1g, Cacna1h, Cacna1i, Cacna2d1, Cacnb1, Cacnb3, Cacng2, Cacng3, Cacng5* — кодируют белки потенциалзависимых кальциевых каналов; *Calb1, Calcoco1, Calm2, Caln1, Ppp3r1* — кодируют кальций-связывающие белки; *Caly* — кодирует кальцион — нейрон-специфический белок, необходимый для максимального высвобождения Ca^{2+} ; *Camk1g, Camk2d, Camk2n2* — кодируют Ca^{2+} /кальмодулинзависимые протеинкиназы I гамма, II дельта и ингибитор протеинкиназы II; *Slc24a2, Slc24a4* — кодируют транспортные белки-переносчики ионов Na/K/Ca; *Grin2a, Grin2c* — кодируют субъединицы 2A и 2C глутаматного рецептора NMDA с высокой проницаемостью для Ca^{2+} . На основе анализа полученных данных сделано предположение о развитии в гиппокампе мышей в депрессивноподобном состоянии, вызванном хроническим социальным стрессом — кальциопатии, в том числе — кальциевой каналопатии. Обсуждается участие в этом процессе генов кальмодулина, Ca^{2+} /кальмодулинзависимых протеинкиназ и ингибитора протеинкиназы II — в качестве ключевых [116].

Для этих 24 генов, связанных с кальциевыми процессами, выявленных в модели хронического социального стресса на животных, также обнаружена связь с нейродегенеративными и психическими заболеваниями у человека (на основе анализа сведений из генетических баз данных <https://www.malacards.org/> и <https://www.genecards.org/> и опубликованных материалов (табл. 1).

Таблица 1. Гены, связанные с кальциевыми процессами, ассоциированные с нейروпсихическими заболеваниями человека (источники: <https://www.malacards.org/> и <https://www.genecards.org/> и опубликованные материалы)

Ген	Нейропсихических заболевания
<i>CACNA1A</i>	Эпилепсия. Аутизм. Болезнь Хантингтона. Расстройство аутистического спектра. Шизофрения. Болезнь Паркинсона. Большое депрессивное расстройство. Биполярное расстройство. Большое аффективное расстройство. Умственная отсталость и глобальная задержка развития. Спинально-жесточкая атаксия. Мигрень. Эпилептическая энцефалопатия
<i>CACNA1B</i>	Шизофрения. Биполярное расстройство. Синдром Тимоти. Эпилепсия. Аутизм. Расстройство аутистического спектра. Большое депрессивное расстройство. Психоз. Спинально-жесточкая атаксия. Эпилептическая энцефалопатия
<i>CACNA1G</i>	Эпилепсия. Синдром Тимоти. Расстройство аутистического спектра. Аутизм. Паркинсонизм. Шизофрения. Эпилепсия. Умственная отсталость и глобальная задержка развития, в том числе в тяжелой форме. Спинально-жесточкая атаксия
<i>CACNA1H</i>	Эпилепсия. Аутизм. Расстройство аутистического спектра. Синдром Тимоти. Биполярное расстройство. Шизофрения. Психоз. Умственная отсталость и глобальная задержка развития. Семейная гемиплегическая мигрень
<i>CACNA1I</i>	Эпилепсия. Шизофрения. Расстройство аутистического спектра. Болезнь Хантингтона. Умственная отсталость и глобальная задержка развития. Аутизм
<i>CACNA2D1</i>	Синдром Тимоти. Эпилепсия. Шизофрения. Расстройство аутистического спектра. Аутизм. Шизофрения. Биполярное расстройство. Большое депрессивное расстройство. Умственная отсталость и глобальная задержка развития
<i>CACNB1</i>	Расстройство аутистического спектра. Аутизм. Большое депрессивное расстройство. Эпилепсия. Болезнь Хантингтона
<i>CACNB3</i>	Биполярное расстройство. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания
<i>CACNG2</i>	Шизофрения. Эпилепсия. Биполярное расстройство. Большое депрессивное расстройство. Умственная отсталость. Нарушение умственного развития
<i>CACNG3</i>	Эпилепсия. Расстройство аутистического спектра
<i>CACNG5</i>	Шизофрения. Биполярное расстройство. Болезнь Паркинсона. Эпилепсия
<i>CALB1</i>	Болезнь Хантингтона. Болезнь Альцгеймера. Болезнь Паркинсона. Шизофрения. Биполярное расстройство. Эпилепсия. Деменция. Расстройство аутистического спектра
<i>CALCOCO1</i>	Шизофрения. Паническое расстройство
<i>CALM2</i>	Болезнь Альцгеймера. Большое депрессивное расстройство
<i>CALN1</i>	Шизофрения. Аутизм
<i>CALY</i>	Шизофрения. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Большое депрессивное расстройство. Посттравматическое стрессорное расстройство. Ментальная депрессия. Маразм. Паническое расстройство. Аутизм. Деменция. Биполярное расстройство. Расстройство аутистического спектра. Эпилепсия
<i>CAMK1G</i>	Болезнь Альцгеймера. Болезнь Хантингтона. Шизофрения
<i>CAMK2D</i>	Большое депрессивное расстройство. Болезнь Паркинсона. Эпилепсия. Шизофрения. Биполярное расстройство
<i>CAMK2N2</i>	Шизофрения. Боковой амиотрофический склероз
<i>PPP3R1</i>	Болезнь Альцгеймера. Деменция. Болезнь Паркинсона. Большое депрессивное расстройство. Спинально-жесточкая атаксия
<i>SLC24A2</i>	Эпилепсия. Аутизм. Болезнь Альцгеймера. Расстройство аутистического спектра. Шизофрения
<i>SLC24A4</i>	Болезнь Альцгеймера. Биполярное расстройство. Деменция
<i>GRIN2A</i>	Эпилепсия. Шизофрения. Биполярное расстройство. Болезнь Хантингтона. Болезнь Альцгеймера. Аутизм. Обсессивно-компульсивное расстройство. Психоз. Ментальная депрессия. Болезнь Паркинсона. Большое аффективное расстройство.
<i>GRIN2C</i>	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, депрессия, шизофрения. Аутизм, умственная отсталость

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С КАЛЬЦИОПАТИЯМИ

В литературе рассматриваются некоторые модуляторы CaV для лечения психических расстройств (прежде всего, биполярного расстройства, шизофрении, расстройства аутистического спектра, тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства и синдрома дефицита внимания и гиперактивности) [14]. Учитывая большое количество доказательств из многочисленных исследований, в которых говорится о причастности генов CaV к патофизиологии психических расстройств [52], рассматриваются возможности воздействия на CaV α 1, CaV α 2 δ , и субъединицы CaV β в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения этих нарушений. Несколько препаратов, нацеленных на CaV α 1 и CaV α 2 δ субъединицы уже существуют, их назначают для лечения боли и эпилепсии [165]. Нимодипин, исрадипин, верапамил и дилтиазем-блокаторы CaV1 каналов и в настоящее время прописаны для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но ведутся исследования возможности их использования для лечения психических расстройств [114, 57].

Препараты с противоэпилептическим и обезболивающим действием, такие как габапентин и прегабалин, в настоящее время исследуются как новый подход к лечению тревоги [81]. Топирамат — препарат, имеющий несколько мишеней, включая каналы CaV2.2 и CaV2.3 — потенциальное средство для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), сочетающегося с алкогольной зависимостью [136]. Такие блокаторы CaV2.2 каналов, как Z160 и CNV2197944, рассматриваются для лечения тревожности [118]. Ламотриджин, препарат, блокирующий каналы CaV2,3, используется для лечения биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства [108, 122]. Известно, что проводятся испытания препаратов, нацеленных на CaV и их субъединицы (www.clinicaltrials.gov). Блокаторы каналов L-типа нимодипин и исрадипин оцениваются на предмет их влияния на когнитивные функции у пациентов с шизофренией [37].

Этосуксимид — препарат, блокирующий каналы CaV3, рассматривается в качестве препарата, направленного на лечение устойчивой депрессии [80]. Проверяется эффективность ламотриджина (препарат, нацеленный на каналы CaV2,3) при биполярном расстройстве, большом депрессивном расстройстве и шизофрении [141, 157]. Препарат, нацеленный на CaV, который показывает многообещающие результаты на животных моделях, это — усилитель канала CaV3, Sak3 (производное спироимидазопиридина). Было обнаружено, что этот препарат редуцирует депрессивно-подобное

состояние у мышей за счет повышения уровня серотонина и дофамина [155, 162].

В терапевтических целях следует учитывать тканевую специфичность экспрессии генов, кодирующих CaV. Например, каналы CaV1.2 являются многообещающими мишенями при биполярном и большом депрессивном расстройствах; однако их значительная экспрессия в сердце и кровеносных сосудах представляют проблему для вмешательства. Существует мнение [14], что исследования должны быть направлены на поиск возможностей блокировки или активации определенных CaV именно в головном мозге. И здесь альтернативный сплайсинг — возможный путь для лекарственной специфичности, поскольку варианты сплайсинга CACNA1C в сердце существенно отличаются от такового в головном мозге [77, 98].

Рассматривается возможность использования генетических, молекулярных и фармакологических подходов для улучшения селективности, эффективности и переносимости антагонистов кальциевых каналов L-типа. Разработка селективных для мозга лигандов этих каналов может стать одним из многообещающих подходов к инновационной фармакотерапии биполярного расстройства [44].

Результаты, представленные в работе [21], служат подтверждением необходимости исследования кальциевой сигнализации в целом, не только концентрации ионов, для поиска эффективных терапевтических стратегий. Регулированием поступления в организм Ca²⁺ удавалось повлиять на выраженность симптоматики аутистического расстройства в экспериментальных моделях, однако на практике такой подход не оправдал себя. Многообещающим является подход, основанный на взаимодействии различных сигнальных путей. Разрабатываются новые методики регулирования уровней цитозольного Ca²⁺ [131].

Фармакологическая коррекция активности CREB и Ca²⁺ может способствовать лечению нейродегенеративных заболеваний, в частности за счет увеличения экспрессии гена митохондриальных переносчиков аспартата и глутамата, зависимой от активности CREB и Ca²⁺. На основе подхода, учитывающего разнообразный спектр кальциопатий и вовлеченных в эти патологии сигнальных путей, появилась возможность начать разработку и применение новых методов лечения пациентов с нейروпсихиатрическими заболеваниями [83].

При лечении болезни Альцгеймера применяется мемантин в качестве антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата с сильным потенциалом сродства. Основная функция этих рецепторов заключается в связывании глутамата — основного возбуждающего нейротрансмиттера, играющего решающую роль в нейропластичности и механиз-

мах обучения, в поддержании физиологического состояния мозга в целом и отдельных его структур. Переизбыток передачи глутамата может вызывать увеличение токов ионов кальция и нейротоксичность, а недостаток — вызывать симптомы, подобные шизофрении. То есть патофизиологические состояния могут быть обусловлены модуляцией активности NMDA. Результаты исследований и клинических испытаний свидетельствуют о том, что мемантин имеет небольшое количество побочных эффектов и хорошо переносится пациентами. Предполагается, что мемантин может быть использован также при лечении других нейропсихических патологий, таких как шизофрения и депрессия [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль кальция, кальциевого обмена, кальциевой сигнализации в этиопатогенезе нейропсихиатрических заболеваний не вызывает сомнений. Выявлены ассоциированные с ними гены кальциевых каналов и субъединиц кальциевых каналов, кальмодулина, протеинкиназ, других белков — участников внутриклеточных процессов — в масштабных полногеномных исследованиях на людях, определены и апробированы некоторые физиологические и генетические мишени для терапевтических воздействий.

Однако, несмотря на длительную историю попыток использования, например, блокаторов кальциевых каналов в терапии нейропсихических расстройств и дискуссий вокруг этого [46, 75], эффективных способов лечения этих заболеваний так и не существует, а терапевтический потенциал сохраняют именно селективные для мозга блокаторы кальциевых каналов.

Необходимо выявление именно в мозге (в разных его отделах) изменений активности кальциевых генов и соответствующих белков, ассоциированных с симптомами психоневропатологии, с применением комплексного подхода к анализу различных звеньев кальциевого сигналинга, а также поиск связей с другими сигнальными системами, что целесообразно осуществить с использованием экспериментальных моделей таких расстройств на животных и применением современной технологии транскриптомного анализа и ее широких возможностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Безprozванный И.Б.* Система кальциевой сигнализации при нейродегенерации // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2010. Т. 2. С. 80–88.
2. *Заводник И.Б.* Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация // *Биомедицинская химия*. 2016. Т. 62. № 3. С. 311–317.

3. *Зинченко В.П., Долгачева Л.П.* Внутриклеточная сигнализация. Пушино, 2003. 84с.
4. *Зуев В.А.* Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 4.
5. *Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Полтавский И.Д.* Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2017. 6. Вып. 2. С. 3–10.
6. *Мельников К.Н.* Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2006. Т. 6. № 1–2. С. 1139–1155.
7. *Николлс Д.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Д., Фукс П.А.* От нейрона к мозгу. Изд. 4-е, УРСС: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, М.: 2017. [Nikolls D.G., Martin A.R., Vallas B.D., Fuks P.A. From neuron to brain [От нейрона к мозгу]. Изд. 4-е, URSS: Knizhnyy dom “LIBROKOM”, Moscow: 2017. (in Russian)]
8. *Соловьева Н.В., Чаусова С.В., Кичук И.В., Макарова Е.В.* Влияние кальциевой сигнализации на развитие расстройств аутистического спектра // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64. № 4. С. 106–117.
9. *Федоренко О.Ю., Иванова С.А.* Новый взгляд на генетику нейрокогнитивного дефицита при шизофрении // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 8. С. 183–192.
10. *Циркин В.И., Сизова Е.Н.* Са-каналы, управляемые кальциевым депо (обзор литературы) // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51. № 2. С. 37–54.
11. *Abeti R., Abramov A.Y.* Mitochondrial Ca^{2+} in neurodegenerative disorders // *Pharmacological Research*. 2015. V. 99. P. 377–381.
12. *Alzheimer's Association Calcium Hypothesis Workgroup.* Calcium Hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: A framework for integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis // *Alzheimers Dement*. 2017. V. 13. P. 178–182 e117.
13. *American Psychiatric Association DSM-5.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washingt. DC. 2013. p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>.
14. *Andrade A., Brennecke A., Mallat S., Brown J., Rivadeneira J., Czepiel N., Londrigan L.* Genetic Associations between Voltage-Gated Calcium Channels and Psychiatric Disorders // *Int. J. Mol. Sci*. 2019, V. 20. P. 3537.
15. *Aoki Y., Cortese S.* Mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 and autism spectrum disorder: a meta-analysis // *Mol. Neurobiol*. 2016. V. 53. P. 1579–88.
16. *Arispe N., Diaz J.C., Simakova O.* Abeta ion channels. Prospects for treating Alzheimer's disease with Abeta channel blockers // *Biochim Biophys Acta*. 2007. V. 1768. P. 1952–1965.
17. *Arispe N., Rojas E., Pollard H.B.* Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and alu-

- minum // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. № 2. P. 567–571.
18. *Barbado M., Fablet K., Ronjat M., De Waard M.* Gene regulation by voltage-dependent calcium channels // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. V. 1793. P. 1096–1104.
19. *Barrett C.F., Tsien R.W.* The Timothy syndrome mutation differentially affects voltage- and calcium-dependent inactivation of Cav1.2 L-type calcium channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008. V. 105. P. 2157–2162.
20. *Benarroch E.E.* Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance // *Neurology*. 2009. V. 72. P. 1016–1020.
21. *Berger S.M., Bartsch D.* The role of L-type voltage gated calcium channels Cav 1.2 and Cav 1.3 in normal and pathological brain function // *Cell Tissue Res*. 2014. V. 357. № 2. P. 463–476.
22. *Bergmans B.A., De Strooper B.* gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies // *Lancet Neurol*. 2010. V. 9. P. 215–226.
23. *Berridge M.J.* Calcium signalling and Alzheimer's disease // *Neurochem. Res*. 2011. V. 36. P. 1149–1156.
24. *Berridge M.J., Bootman M.D., Roderick H.L.* Calcium: Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003. V. 4. № 7. P. 517–529.
25. *Berridge M.J.* Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia // *Prion*. 2013. Iss. 1. P. 2–13.
26. *Berridge M.J.* Calcium signalling and psychiatric disease: Bipolar disorder and schizophrenia // *Cell and Tissue Research*. 2014. V. 357. № 2. P. 477–492.
27. *Bezprozvanny I., Hayden M.R.* Deranged neuronal calcium signaling and Huntington disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004. V. 322. № 4. P. 1310–1317.
28. *Bezprozvanny I., Hiesinger P.R.* The synaptic maintenance problem: membrane recycling, Ca²⁺ homeostasis and late onset degeneration // *Mol. Neurodegener*. 2013. V. 8. P. 23.
29. *Bezprozvanny I., Mattson M.P.* Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Trends Neurosci*. 2008. V. 31. № 9. P. 454–463.
30. *Bhandari R., Paliwal J.K., Kuhad A.* Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors // *Adv. Neurobiol*. 2020. V. 24. P. 97–141. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_432006358
31. *Bloom G.S.* Amyloid-beta and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis // *JAMA Neurol*. 2014. V. 71. P. 505–508.
32. *Bojarski L., Pomorski P., Szybinska A., Drab M., Skibinska-Kijek A., Gruszczynska-Biegala J., Kuznicki J.* Presenilin-dependent expression of STIM proteins and dysregulation of capacitative Ca²⁺ entry in familial Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. V. 1793 P. 1050–1057.
33. *Bootman M.D., Collins T.J., Peppiatt C.M., Prothero L.S., MacKenzie L., Smet P. De, Travers M., Tovey S.C., Seo J.T., Berridge M.J., Ciccolini F., Lipp P.* Calcium signaling - an overview // *Sem. in Cell & Developmental Biology*. 2001. V. 12. № 1. P. 3–10.
34. *Breitenkamp A.F.S., Matthes J., Nass R.D., Sinzig J., Lehmkuhl G., Nürnberg P., Herzog S.* Rare Mutations of CACNB2 Found in Autism Spectrum Disease-Affectected Families Alter Calcium Channel Function // *PLoS One*. 2014. V. 9. e95579.
35. *Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E.* Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017 V. 483. № 4. P. 988–997.
36. *Brini M., Cali T., Ottolini D., Carafoli E.* Neuronal calcium signaling: function and dysfunction // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014. V. 71. № 15. P. 2787–2814.
37. *Burdick K.E., Perez-Rodriguez M., Birnbaum R., Shanahan M., Larsen E., Harper C., Poskus J., Sklar P.* A molecular approach to treating cognition in schizophrenia by calcium channel blockade: An open-label pilot study of the calcium-channel antagonist isradipine // *Schizophr. Res. Cogn*. 2020. V. 21. P. 100180.
38. *Calvo-Rodriguez M., Kharitonova E.K., Bacskaï B.J.* Therapeutic Strategies to Target Calcium Dysregulation in Alzheimer's Disease // *Cells*. 2020. V. 9. № 11. P. 2513
39. *Catterall W.A., Lenaeus M.J., Gamal El-Din T.M.* Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels Review // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2020. V. 60. P. 133–154
40. *Chakroborty S., Stutzmann G.E.* Calcium channelopathies and Alzheimer's disease: Insight into therapeutic success and failures // *Eur. J. Pharmacol*. 2014. V. 739. P. 83–95.
41. *Chami M.* Calcium Signalling in Alzheimer's Disease: From Pathophysiological Regulation to Therapeutic Approaches // *Cells*. 2021. V. 10. № 1. P. 140.
42. *Cheng K.T., Ong H.L., Liu X., Ambudkar I.S.* Contribution and regulation of TRPC channels in store-operated Ca²⁺ entry // *Curr. Top. Membr*. 2013. V. 71. P. 149–79.
43. *Chin D., Means A.R.* Calmodulin: a prototypical calcium sensor // *Trends in Cell Biology*. 2000. V. 10. № 8. P. 322–8.
44. *Cipriani A., Saunders K., Attenburrow M-J, Stefaniak J., Panchal P., Stockton S., Lane T.A., Tunbridge E.M., Geddes J.R., Harrison P.J.* A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development // *Mol. Psychiatry*. 2016. V.21. № 10. P. 1324–1332.
45. *Clapham D.E.* Calcium Signaling // *Cell*. 2007. V. 131. № 6. P. 1047–1058.
46. *Colbourne L., Luciano S., Harrison P.J.* Onset and recurrence of psychiatric disorders associated with antihypertensive drug classes // *Translational Psychiatry*. 2021. V. 11. № 1. P. 319.
47. *Cortés-Mendoza J., de León-Guerrero S.D., Pedraza-Alva G., Pérez-Martínez L.* Shaping synaptic plasticity: the role of activity mediated epigenetic regulation on gene transcription // *Int. J. Dev. Neurosci*. 2013. V. 31. № 6. P. 359–69.
48. *Cummings J., Aisen P.S., DuBois B., Frölich L., Jack C.R., Jones R.W., Morris J.C., Raskin J., Dowsett S.A., Schel-*

- tens P.* Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025 // *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016. V. 8. P. 39.
49. *Czarnecka K., Chuchmacz J., Wójtowicz P., Szymański P.* Memantine in neurological disorders – schizophrenia and depression // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2021. V. 99. № 3. 327–334.
 50. *Czeredys M.* Dysregulation of Neuronal Calcium Signaling via Store-Operated Channels in Huntington's Disease // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 611735.
 51. *Da Silva P.R., do Nascimento Gonzaga T.K.S., Maia R.E., da Silva B.A.* Ionic Channels as Potential Targets for the Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Review // *Curr. Neuropharmacol.* 2022. V. 20. № 10. P. 1834–1849.
<https://doi.org/10.2174/1570159X19666210809102547>
 52. *Dabkeviciene D., Jarmalaite S., Bulotiene G.A.* Systematic Review of Candidate Genes for Major Depression // *Medicina (Kaunas)*. 2022. V. 58. № 2. P. 285.
 53. *Davies P., Maloney A.J.* Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease // *Lancet*. 1976. V. 2. 8000: 1403. PMID 63862. S2CID 43250282.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
 54. *Decressac M., Barker R.A.* Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair // *Exp Neurol*. 2012. V. 238. P. 265–272
 55. *Donev R., Alawam K.* Alterations in gene expression in depression: Prospects for personalize patient treatment // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2015. V. 101. P. 97–124.
 56. *Dong G., Gross K., Qiao F., Justine Ferguson J., Eduardo A., Callegari E.A., Khosrow Rezvani K., Dong Zhang D., Christian J., Gloeckner C.J., Marius Ueffing M., Hongmin Wang H.* Calretinin interacts with huntingtin and reduces mutant huntingtin-caused cytotoxicity // *J. Neurochemistry*. 2012. V. 123. № 3. P. 437–446.
 57. *Dubovsky S.L., Marshall D.* Calcium Channel Antagonists for Mood Disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2022. V. 42. № 2. P. 188–197.
 58. *Dudek N.L., Dai Y., Muma N.A.* Neuroprotective effects of calmodulin peptide 76–121aa: disruption of calmodulin binding to mutant huntingtin // *Brain Pathol.* 2010. 20. P. 176–89.
 59. *Dudek N.L., Dai Y., Muma N.A.* Protective effects of interrupting the binding of calmodulin to mutant huntingtin // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008. V. 67. P. 355–365.
 60. *Duman R.S., Voleti B.* Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: Novel mechanisms for rapid-acting agents // *Trends in Neurosciences*. 2012. V. 35. № 1. P. 47–56.
 61. *Egorova P.A., Gavrilova A.V., Bezproznyanny I.B.* Ataxic Symptoms in Huntington's Disease Transgenic Mouse Model Are Alleviated by Chlorzoxazone // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 279.
 62. *Fairless R., Williams S.K., Diem R.* Dysfunction of neuronal calcium signalling in neuroinflammation and neurodegeneration // *Cell Tissue Res.* 2014. V. 357. P. 455–462.
 63. *Fan T., Hu Y., Xin J., Zhao M., Wang J.* Analyzing the genes and pathways related to major depressive disorder via a systems biology approach // *Brain Behav.* 2020. V. 10: e01502.
 64. *Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., Jones I.R., Ruderfer D.M., Jones L. et al.* Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis of 10,596 individuals supports a role for Ankyrin-G (ANK3) and the alpha-1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel (CACNA1C) in bipolar disorder // *Nature Genetics*. 2008. V. 40. P. 1056–1058.
 65. *Ferron L., Koshti S., Zamponi G.W.* The life cycle of voltage-gated Ca²⁺ channels in neurons: an update on the trafficking of neuronal calcium channels // *Neuronal Signaling*. 2021. V. 5. № 1: NS20200095
 66. *Fletcher C.F., Lutz C.M., O'sullivan T.N., Shaughnessy Jr, Jd, Hawkes R., Frankel W.N., Copeland N.G., Jenkins N.* Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects // *Cell*. 1996. V. 87. P. 607–617.
 67. *Fromer M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H., Williams H.J., Dwyer S., Gormley P., Georgieva L., Rees E., Palta P., Ruderfer D.M., Carrera N., Humphreys I., Johnson J.S., Roussos P., Barker D.D., Banks E., Milanova V., Grant S.G., Hannon E., Rose S.A., Chambert K., Mahajan M., Scolnick E.M., Moran J.L., Kirov G., Palotie A., McCarroll S.A., Holmans P., Sklar P., Owen M.J., Purcell S.M., O'Donovan M.C.* De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks // *Nature*. 2014. V. 506. № 7487. P. 179–184.
 68. *Gargus J.J.* Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraine, and autism // *Ann. N Y Acad Sci*. 2009. V. 1151. P. 133–56.
 69. *Giacomello M., Oliveros J., Naranjo J., Carafoli E.* Neuronal Ca²⁺ dyshomeostasis in Huntington disease // *Prion*. 2013. V. 7. № 1. 76–84.
 70. *Glennner G., Wong C.* Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984. V. 120. № 3. P. 885–890.
 71. *Hamshere M.L., Walters J.T., Smith R., Richards A.L., Green E., Grozeva D., Jones I., Forty L., Jones L., Gordon-Smith K., Riley B., O'Neill F.A., Kendler K.S., Sklar P., Purcell S., Kranz J.* Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC // *Molecular Psychiatry*. 2012. V. 18. № 6. P. 708–712.
 72. *Hanna M.G., Wood N.W., Kullmann D.M.* Ion channels and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998. V. 65. P. 427–431.
 73. *Hardy J., Allsop D.* Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease // *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991. V. 12. P. 383–388.
 74. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. 2002. V. 297. P. 353–356.
 75. *Harrison P.J., Tunbridge E.M., Dolphin A.C., Hall J.* Voltage-gated calcium channel blockers for psychiatric disorders: genomic reappraisal // *The British J. Psychiatry*. 2020. V. 216. P. 250–253.

76. He Z., Guo J.L., McBride J.D., Narasimhan S., Kim H., Changolkar L., Zhang B., Gathagan R.J., Yue C., Dengler C., Stieber A., Nitla M., Coulter D.A., Abel T., Brunden K.R., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Amyloid-beta plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation // *Nat. Med.* 2018. V. 24. P. 29–38.
77. Heck J., Palmeira Do Amaral A.C., Weißbach S., El Khallouqi A., Bikbaev A., Heine M. More than a pore: How voltage-gated calcium channels act on different levels of neuronal communication regulation // *Channels (Austin)*. 2021. V. 15. № 1. P. 322–338.
78. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005. V. 1739. № 2–3. P. 198–210. PMID 15615638
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.008>.
79. Jaskova K., Pavlovicova M., Jurkovicova D. Calcium transporters and their role in the development of neuronal disease and neuronal damage // *Gen. Physiol. Biophys.* 2012. V. 31. № 4. P. 375–382.
80. Jiang J., Wang Z., Dong Y., Yang Y., Ng C.H., Ma S., Xu Y., Hu H., Hu S. A statistical analysis plan for a randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ethosuximide in patients with treatment-resistant depression // *Medicine (Baltimore)*. 2019. V. 98. № 31: e16674
81. Johannessen Landmark C., Beiske G., Baftiu A., Burns M.L., Johannessen S.I. Experience from therapeutic drug monitoring and gender aspects of gabapentin and pregabalin in clinical practice // *Seizure*. 2015. V. 28. P. 88–91.
82. Jurcau A. Molecular Pathophysiological Mechanisms in Huntington's Disease // *Biomedicines*. 2022. V. 10. P. 1432.
83. Kabir Z.D., Lee A.S., Burgdorf C.E., Fischer D.K., Rajadhyaksha A.M., Mok E., Rizzo B., Rice R.C., Singh K., Ota K.T., Gerhard D.M., Schierberl K.C., Glass M.J., Duman R.S., Rajadhyaksha A.M. Ca_v1.2 in the Prefrontal Cortex Regulates Depression-Related Behaviors via REDD1 // *Neuropsychopharmacology*. 2017. V. 4. № 10. P. 2032–42.
84. Kaltenbach L.S. et al. Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration // *PLoS. Genet.* 2007. V. 3. e22.
85. Karran E., Hardy J. A critique of the drug discovery and phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer disease // *Ann. Neurol.* 2014. V. 76. P. 185–205.
86. Karran E., Mercken M., De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011. V. 10. P. 698–712.
87. Karttunen K., Karppi P., Hiltunen A., Vanhanen M., Välimäki T., Martikainen J., Valtonen H., Sivenius J., Soininen H., Hartikainen S., Suhonen J., Pirttilä T. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease // *International J. Geriatric Psychiatry*. 2011. V. 26. № 5. P. 473–482.
88. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview // *Ann. N Y Acad. Sci.* 1989. V. 568. P. 1–4.
89. Kim J.S., Yue Q., Jen J.C., Nelson S.F., Baloh R.W. Familial migraine with vertigo: no mutations found in CACNA1A // *Am. J. Med. Genet.* 1998. V. 79. № 2. P. 148–151.
90. Kirchner S.K., Ozkan S., Musil R., Spellmann I., Kanayanian N., Falkai P., Rossner M., Papiol S. Polygenic analysis suggests the involvement of calcium signaling in executive function in schizophrenia patients // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2018. V. 270. № 4. P. 425–431.
91. Kirov G., Pocklington A.J., Holmans P., Ivanov D., Ikeda M., Ruderfer D., Moran J., Chambert K., Toncheva D., Georgieva L., Grozeva D., Fjodorova M., Wollerton R., Rees E., Nikolov I., van de Lagemaat LN, Bayes A, Fernandez E., Olason P.I., Bottcher Y., Komiyama N.H., Collins M.O., Choudhary J., Stefansson K., Stefansson H., Grant S.G., Purcell S., Sklar P., O'Donovan M.C., Owen M.J. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia // *Molecular Psychiatry*. 2012. V. 17. P. 142–153.
92. Kumar D.K.V., Choi S.H., Washicosky K.J., Eimer W.A., Tucker S. et al. Amyloid- peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease // *Science Translational Medicine*. 2016. V. 8. 340ra72.
93. Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S. Autism // *Lancet*. 2014. V. 383. 896–910.
94. Lee S.H., Ripke S., Neale B.M., Faraone S.V., Purcell S.M., Perlis R.H. et al. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (Collaboration). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis // *The Lancet*. 2013. V. 381(9875). P. 1371–1379.
95. Lerche H., Mitrovic N., Lehmann-Horn F. Ion channel diseases in neurology // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1997. V. 65. № 11. P. 481–488
96. Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications // *Neurosci. Bull.* 2021. V. 37. № 6. P. 863–880.
97. Liao X., Li Y. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and autism spectrum disorder: a systematic review // *Mol. Brain*. 2020. V. 13. № 1. P. 96.
98. Lipscombe D., Andrade A. Calcium Channel Ca_v1.2 Splice Isoforms – Tissue Specificity and Drug Action // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2015. V. 8. № 1. P. 22–31.
99. Liu J., Yang A., Zhang Q., Yang G., Yang W., Lei H. et al. Association between genetic variants in SLC25A12 and risk of autism spectrum disorders: An integrated metaanalysis // *Am. J. Med. Genet. Part B. Neuropsychiatr. Genet.* 2015. V. 168b. P. 236–46.
100. Liu J., Mo W., Zhang Z., Yu H., Yang A., Qu F., Hu P., Liu Z., Wang S. Single nucleotide polymorphisms in SLC19A1 and SLC25A9 are associated with childhood autism spectrum disorder in the Chinese Han population // *J. Mol. Neurosci.* 2017. V. 62. P. 262–267.
101. Loch A.A. Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited // *Front. Psychiatry*. 2019. V. 10. P. 328.

102. *Lorenzon N.M., Beam K.G.* Calcium channelopathies // *Kidney International*. 2000. V. 57. № 3. P. 794–802.
103. *Lory P., Nicole S., Monteil A.* Neuronal Cav3 channelopathies: recent progress and perspectives // *Pflugers Arch*. 2020. V. 472. № 7. P. 831–844.
104. *MacDonald M.E., Ambrose C.M., Duyao M.P., Myers R.H., Lin C., Srinidhi L. et al.* A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group // *Cell*. 1993. V. 72. P. 971–983.
105. *Masini E., Eleonora Loi E., Vega-Benedetti A.-F., Carta M., GDoneddu G., Fadda R., Zavattari P.* An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. V. 21. P. 8290.
<https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
106. *Massachusetts General Hospital.* "Human amyloid-beta acts as natural antibiotic in the brain: Alzheimer's-associated amyloid plaques may trap microbes." *ScienceDaily*, 25 May 2016. www.sciencedaily.com/releases/2016/05/160525161351.htm.
107. *Nanou E., Catterall W.A.* Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease // *Neuron*. 2018. V. 98. № 3. P. 466–481.
108. *Ng F., Hallam K., Lucas N., Berk M.* The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007. V. 3. P. 463–474.
109. *Nguyen R.L., Medvedeva Y.V., Ayyagari T.E., Schmunk G., Gargus J.J.* Intracellular calcium dysregulation in autism spectrum disorder: An analysis of converging organelle signaling pathways // *BBA – Molecular Cell Research*. 2018. V. 1865. P. 1718–1732.
110. *Nicholls D.G.* Mitochondria and calcium signaling // *Cell Calcium*. 2005. V. 38. № 3–4. P. 311–317
111. *Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N.* Peripheral Markers of Depression // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. №12. P. 3793.
112. *Norkeviciene A., Gocentiene R., Sestokaite A., Sabaliauskaite R., Dabkeviciene D., Jarmalaite S., Bulotiene G.* A Systematic Review of Candidate Genes for Major Depression // *Medicina (Kaunas)*. 2022. V. 58. № 2. P. 285.
113. *Ohi K., Sumiyoshi C., Fujino H., Yasuda Y., Yamamori H., Fujimoto M., Shiino T., Sumiyoshi T., Hashimoto R.* Genetic Overlap between General Cognitive Function and Schizophrenia: A Review of Cognitive GWASs // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19. № 12. pii: E3822.
114. *Ortner N.J., Striessnig J.* L-type calcium channels as drug targets in CNS disorders // *Channels (Austin)*. 2016. V. 10. № 1. P. 7–13
115. *Palmieri L., Papaleo V., Porcelli V., Scarcia P., GaitaL., Sacco R., Hager J., Rousseau F., Curatolo P., Manzi B., Militerni R., Bravaccio C., Trillo S., Schneider C., Melmed R., Elia M., Lenti C., Saccani M., Pascucci T., Puglisi-Allegra S., Reichelt K.-L., Persico A. M.* Altered calcium homeostasis in autism-spectrum disorders: evidence from biochemical and genetic studies of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1 // *Mol. Psychiatry*. 2010. V. 15. P. 38–52.
116. *Pavlova M.B., Smagin D.A., Kudryavtseva N.N., Dyuzhikova N.A.* Changes in the expression of genes, associated with calcium processes, in the hippocampus of mice under the influence of chronic social defeat stress // *Mol. Biol*. 2023. In print.
117. *Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I.* Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases // *Cell Calcium*. 2018. V. 70. P. 87–94.
118. *Pinggera A., Mackenroth L., Rump A., Schallner J., Beleggia F., Wollnik B., Striessnig J.* New gain-of-function mutation shows CACNA1D as recurrently mutated gene in autism spectrum disorders and epilepsy // *Hum. Mol. Genet*. 2017. V. 26. P. 2923–2932.
119. *Pochet R.* Calcium: The Molecular Basis of Calcium Action in Biology and Medicine. Kluwer Academic Publishers. 2000. 732 p.
120. *Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I.* Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – A therapeutic opportunity? // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017. V. 483. P. 998–1004.
121. *Pourtavakoli A., Ghafouri-Fard S.* Calcium signaling in neurodevelopment and pathophysiology of autism spectrum disorders // *Mol. Biol. Rep*. 2022. V. 49. P. 10811–10823.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07775-6>
122. *Prabhavalkar K.S., Poovanpallil N.B., Bhatt L.K.* Management of bipolar depression with lamotrigine: An antiepileptic mood stabilizer // *Front. Pharmacol*. 2015. V. 6. P. 242.
123. *Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D., Solovieff N., Roussos P., O'Dushlaine C., Chambert K., Bergen S.E., Kahler A., Duncan L., Stahl E., Genovese G., Fernandez E., Collins M.O., Komiyama N.H., Choudhary J.S., Magnusson P.K., Banks E., Shakir K., Garmella K., Fennell T., DePristo M., Grant S.G., Haggarty S.J., Gabriel S., Scolnick E.M., Lander E.S., Hultman C.M., Sullivan P.F., McCarroll S.A., Sklar P.* A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia // *Nature*. 2014. V. 506. №7487. P. 185–190.
124. *Purves D., Augustine G., Fitzpatrick D., Hall W., LaMantia A.S., White L.* Neuroscience. Massachusetts: Sinauer Associates. 2012. P. 95, 147, 148.
125. *Qiu S., Qiu Y., Li Y. et al.* Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Transl. Psychiatry*. 2022 V. 12. P. 249.
<https://doi.org/10.1038/s41398-022-02009-6>
126. *Ripke S., Neale B.M., Corvin A., Walters J.T., Farh K.H., Holmans P.A. et al.* Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. 2014. V. 511. № 7510. P. 421–427.
127. *Robison A.J.* Emerging role of CaMKII in neuropsychiatric disease // *Trends Neurosci*. 2014. V. 37. № 11. P. 653–62. Epub 2014 Jul 30.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.07.001>
128. *Ross C.A., Margolis R.L., Reading S.A.J., Pletnikov M., Coyle J.T.* Neurobiology of schizophrenia // *Neuron*. 2006. V. 52. P. 139–153.
129. *Sałaciak K., Koszałka A., Zmudzka E., Pytka K.* The Calcium/Calmodulin-Dependent Kinases II and IV as Therapeutic Targets in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders // *Int. J. Mol. Sci*. 2021.

- V. 22. P. 4307.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094307>
130. *Salińska E., Łazarewicz J.W.* Role of calcium in physiology and pathology of neurons // *Postepy Biochem.* 2012. V. 58. № 4. P. 403–417.
 131. *Sandoval A., Duran P., Gandini M.A., Andrade A., Almanza A., Kaja S., Felix R.* Regulation of L-type CaV1.3 channel activity and insulin secretion by the cGMP–PKG signaling pathway // *Cell Calcium.* 2017. V. 66. P. 1–9.
 132. *Sarkar A., Irwin M., Singh A., Riccetti M., Singh A.* Alzheimer's disease: The silver tsunami of the 21st century // *Neural Regen. Res.* 2016. V. 11. № 5. P. 693–697.
 133. *Schmunk G., Gargus J.J.* Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders // *Front. Genet.* 2013. V. 4. P. 222.
 134. *Selkoe D.J., Hardy J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO Mol. Med.* 2016. V. 8. P. 595–608.
 135. *Sinnen B.L., Bowen A.B., Gibson E.S., Kennedy M.J.* Local and Use-Dependent Effects of beta-Amyloid Oligomers on NMDA Receptor Function Revealed by Optical Quantal Analysis // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 11532–11543.
 136. *Sofuoglu M., Rosenheck R., Petrakis I.* Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: Recent progress // *Addict. Behav.* 2014. V. 39. P. 428–433.
 137. *Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M. et al.* The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide // *PLoS One.* 2010. 5. e9505
 138. *Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M., Decher N., Kumar P., Bloise R., Napolitano C., Schwartz P.J., Joseph R.M., Condouris K. et al.* CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism // *Cell.* 2004. V. 119. P. 19–31.
 139. *Splawski I., Yoo D.S., Stotz S.C., Cherry A., Clapham D.E., Keating M.T.* CACNA1H Mutations in Autism Spectrum Disorders // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 22085–22091.
 140. *Stacey D., Cohen-Woods S., Toben C., Arolt V., Dannlowski U., Baune B.T.* Evidence of increased risk for major depressive disorder in individuals homozygous for the high-expressing 5-HTTLPR/rs25531 (LA) allele of the serotonin transporter promoter // *Psychiatr. Genet.* 2013. V. 23. P. 222–223.
 141. *Stefani A., Spadoni F., Siniscalchi A., Bernardi G.* Lamotrigine inhibits Ca^{2+} currents in cortical neurons: Functional implications // *Eur. J. Pharmacol.* 1996. V. 307. P. 113–116.
 142. *Stevens F.C.* Calmodulin: an introduction // *Canadian J. Biochemistry and Cell Biology.* 1983. V. 61. № 8. P. 906–10.
 143. *Stratton M.M., Chao L.H., Schulman H., Kuriyan J.* Structural studies on the regulation of Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase II // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2013. V. 23. № 2. P. 292–301.
 144. *Sun S., Zhang H., Liu J., Popugaeva E., Xu N.J., Feske S., White C.L. 3rd, Bezprozvanny I.* Reduced Synaptic STIM2 Expression and Impaired Store-Operated Calcium Entry Cause Destabilization of Mature Spines in Mutant Presenilin Mice // *Neuron.* 2014. V. 82. P. 79–93.
 145. *Swayne L.A., Chen L., Hameed S., Barr W., Charlesworth E., Colicos M.A., Zamponi G.W., Braun J.E.* Crosstalk between huntingtin and syntaxin 1A regulates N-type calcium channels // *Mol. Cell. Neurosci.* 2005. V. 30. 339–351.
 146. *Tabaton M., Tamagno E.* The molecular link between beta- and gamma-secretase activity on the amyloid beta precursor protein // *Cell Mol. Life Sci.* 2007. V. 64. № 17. P. 2211–2218.
 147. *Takata A., Miyake N., Tsurusaki Y. et al.* Integrative analyses of de novo mutations provide deeper biological insights into autism spectrum disorder // *Cell Rep.* 2018. V. 22. P. 734–747
 148. *Tang T.-S., Tu H., Chan E.Y., Maximov A., Wang Z., Wellington C.L., Hayden M.R., Bezprozvanny I.* Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1 // *Neuron.* 2003. V. 39. P. 227–239.
 149. *Toescu E.C., Verkhatsky A.* The importance of being subtle: small changes in calcium homeostasis control cognitive decline in normal aging // *Aging Cell.* 2007. V. 6. P. 267–273
 150. *Tong B.C.-T., Wu A.J., Li M., Cheung K.-H.* Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2018. 1865. P. 1745–1760.
 151. *Vallipuram J., Grenville J., Crawford D.A.* The E646D-ATP13A4 mutation associated with autism reveals a defect in calcium regulation. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. V. 30. P. 233–246.
 152. *Venkiteswaran G., Hasan G.* Intracellular Ca^{2+} signaling and store-operated Ca^{2+} entry are required in *Drosophila* neurons for flight. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009. V. 106. № 25. P. 10326–10331.
 153. *Vonsattel J.P., Difiglia M.* Huntington Disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998. V. 57. № 5. P. 369–384.
 154. *Walker F.O.* Huntington's disease // *Lancet.* 2007. V. 369. P. 218–228.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1)
 155. *Wang S., Yabuki Y., Matsuo K., Xu J., Izumi H., Sakimura K., Saito T., Saido T.C., Fukunaga K.* T-type calcium channel enhancer SAK3 promotes dopamine and serotonin releases in the hippocampus in naive and amyloid precursor protein knock-in mice // *PLoS One.* 2018. V. 13. e0206986.
 156. *Ward M.W., Huber H.J., Weisova P., Duessmann H., Nicholls D.G., Prehn J.H.M.* Mitochondrial and plasma membrane potential of cultured cerebellar neurons during glutamate induced necrosis, apoptosis and tolerance // *J. Neuroscience.* 2007. V. 27. № 31. P. 8238–8249.
 157. *Weiergräber M., Henry M., Radhakrishna K., Hescheler J., Schneider T.* Hippocampal seizure resistance and reduced neuronal excitotoxicity in mice lacking the Cav2.3 E/R-type voltage-gated calcium channel // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. V. 3660–3669.
 158. *Wiener H., Klei L., Calkins M., Wood J., Nimgaonkar V., Gur R., Bradford L.D., Richard J., Edwards N., Savage R.,*

- Kwentus J., Allen T., McEvoy J., Santos A., Gur R., Devlin B., Go R. Principal components of heritability from neurocognitive domains differ between families with schizophrenia and control subjects // *Schizophr. Bull.* 2013. V. 39. № 2. P. 464–471.
159. Wu G., Feder A., Wegener G., Bailey C., Saxena S., Charney D., Mathé A.A. Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. V. 15. № 11. P. 1317–1331.
 160. Wu J., Ryskamp D.A., Liang X., Egorova P., Zakharova O., Hung G., Bezprozvanny I. Enhanced Store-Operated Calcium Entry Leads to Striatal Synaptic Loss in a Huntington's Disease Mouse Model // *The J. Neuroscience.* 2016b. V. 36. P. 125–141.
 161. Wu J., Shih H.P., Vigont V., Hrdlicka L., Diggin L., Singh C., Mahoney M., Chesworth R., Shapiro G., Zimina O., Chen X., Wu Q., Glushankova L., Ahlijanian M., Koenig G., Mozhayeva G.N., Kaznacheyeva E., Bezprozvanny I. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment // *Chem. Biol.* 2011. V. 18. P. 777–793.
 162. Xu J., Yabuki Y., Yu M., Fukunaga K. T-type calcium channel enhancer SAK3 produces anti-depressant-like effects by promoting adult hippocampal neurogenesis in olfactory bulbectomized mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2018. V. 137. P. 333–341.
 163. York B., Li F., Lin F., Marcelo K.L., Mao J., Dean A. et al. Pharmacological inhibition of CaMKK2 with the selective antagonist STO-609 regresses NAFLD // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 11793.
 164. Zai G., Robbins T.W., Sahakian B.J., Kennedy J.L. A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 72. P. 50–67.
 165. Zamponi G.W. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. V. 15. P. 19–34.
 166. Zeidan-Chulia F., Rybarczyk-Filho J.L., Salmina A.B. et al. Exploring the multifactorial nature of autism through computational systems biology: calcium and the rho GTPase RAC1 under the spotlight // *Neuro-Molecular. Med.* 2013. V. 15. № 2. P. 364–83
 167. Zeron M.M., Hansson O., Chen N., Wellington C.L., Leavitt B.R., Brundin P., Hayden M.R., Raymond L.A. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease // *Neuron.* 2002. V. 33. P. 849–860.
 168. Zhang H., Sun S., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Fon Tacer K., Bezprozvanny I. Store-Operated Calcium Channel Complex in Postsynaptic Spines: A New Therapeutic Target for Alzheimer's Disease Treatment // *The J. Neuroscience.* 2016a. V. 36. P. 11837–11850.
 169. Zhang H., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Saito T., Saido T., Bezprozvanny I. Neuronal Store-Operated Calcium Entry and Mushroom Spine Loss in Amyloid Precursor Protein Knock-In Mouse Model of Alzheimer's Disease // *J. Neurosci.* 2015b V. 35. P. 13275–13286.
 170. Zuccato C., Valenza M., Cattaneo E. Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Huntington's // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. № 3. P. 905–981.

Calciopathies and Neuropsychic Disorders: Physiological and Genetic Aspects

N. A. Dyuzhikova¹ and M. B. Pavlova^{1, *}

¹*Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: pavlova@infran.ru

Abstract—Calcium is a key and universal second messenger, an effective regulator of metabolic processes. Calciopathies – violations of the use of calcium in the cell, caused by dysfunction of the subunits of the ion channel and/or proteins regulating them, include abnormalities in the work of regulatory pathways and mitochondria, accompany neuropsychiatric diseases. The identification of associated genes of calcium metabolism and the study of the role of changes in their work in the determination of such conditions is important for the search for new molecular targets for targeted pharmacotherapy of mental disorders and concomitant diseases, and their prevention. The review is devoted to the consideration of physiological and genetic disorders in the regulation of calcium homeostasis, the relationship with psychoneuropathology of various origins, known and promising therapeutic approaches to their treatment, based on the impact on the processes of calcium metabolism and the activity of calcium response genes.

Keywords: calcium, calciopathies, neuropsychiatric disorders, physiological and genetic determination, gene expression, pharmacology