
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**СЛЕДОВЫЕ АМИНЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ (TAARs) В РАЗВИТИИ
НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ И В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ
ПОВРЕЖДЕНИЯХ СПИННОГО И ГОЛОВНОГО МОЗГА**

© 2025 г. А. Д. Буглинина¹, Е. А. Романюк¹, С. И. Милов¹, А. А. Чесноков¹,
Д. С. Калинина^{1, 2, 3, *}, П. Е. Мусиенко^{4, 5, 6, **}

¹Научно-технологический университет “Сириус”, направление “Нейробиология”,
Федеральная территория Сириус, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Институт трансляционной
биомедицины, Санкт-Петербург, Россия

³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова, РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁵Центр “LIFT” (Life Improvement by Future Technologies), Москва, Россия

⁶Центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

*E-mail: kalinina.ds@talantiuspeh.ru

**E-mail: pol-spb@mail.ru

Поступила в редакцию 31.10.2024 г.

После доработки 10.12.2024 г.

Принята к публикации 10.12.2024 г.

Травматические повреждения спинного и головного мозга представляют собой тяжелые неврологические состояния, выражающиеся частичным или полным нарушением двигательных, сенсорных и вегетативных функций, а в случае черепно-мозговой травмы также могут приводить к головным болям и мигреням, нарушениям памяти и других когнитивных функций. Травмы центральной нервной системы вызывают сильное нейровоспаление, характеризующееся острой реактивностью микроглии, макрофагов и астроцитов. Это приводит к долгосрочным последствиям, включая локальное образование рубцов, глиоз и дефекты миелинизации, которые значительно влияют на развитие и функционирование мозга. Исследования показывают, что следовые амины могут вносить весомый вклад при травмах спинного и головного мозга в развитие нейровоспаления и гипоксии. Некоторые отдельные следовые амины оказывают влияние на процессы восстановления: 3-йодотиронамин участвует в регуляции апоптоза, октопамин модулирует состояние астроцитов, агматин влияет на экспрессию трофических факторов и нейрогенез после травмы. Также ряд следовых аминов, таких как тирамин, триптамин, β-фенилэтиламин и ассоциированные с ними рецепторы действуют как нейромодуляторы функций спинного и головного мозга и влияют на локомоторную активность независимо от нисходящих проекций классических моноаминов. В настоящей работе собраны и обобщены имеющиеся данные о влиянии различных следовых аминов и их рецепторов на развитие воспалительных процессов при повреждениях спинного и головного мозга, а также возможности потенциального терапевтического применения.

Ключевые слова: следовые амины, TAAR, травма спинного мозга, черепно-мозговая травма, нейровоспаление

DOI: 10.31857/S0869813925080071, **EDN:** NAXOBT

ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения спинного и головного мозга – это тяжелые неврологические состояния, приводящие к значительному снижению качества жизни. Травма спинного мозга (ТСМ) характеризуется снижением или утратой функций каудальнее места повреждения [1]. Для спинальной и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) характерны первичные повреждения серого и белого вещества, за которыми следует каскад вторичных повреждений, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, процессы нейровоспаления и нейродегенерацию [2, 3].

Несмотря на то, что нейровоспаление является частью защитной и восстановительной систем, при длительном действии оно оказывает повреждающий эффект. Он проявляется в усилении разрушения гематоэнцефалического барьера, активации микроглии и астроцитов, секреции цитокинов и миграции иммунных клеток [4], что влечет гибель клеток и дальнейшее повреждение тканей [5, 6]. Длительное нейровоспаление при травме головного мозга способно индуцировать головные боли и мигрени, приводить к расстройству памяти, внимания, мышления, а в более тяжелых случаях оно оказывается решающим фактором в развитии таких тяжелых патологий, как деменции различного типа, болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, рассеянный склероз [7, 8]. Со стороны спинного мозга длительное нейровоспаление в области травмы является критическим препятствием для восстановления, что связано с повреждением нейронов и ингибированием регенерации аксонов [9].

За последние годы накопилось множество данных о влиянии моноаминов на модуляцию моторных, сенсорных, когнитивных и вегетативных функций ЦНС [10], однако сегодня появляется все больше информации о вовлеченности в патологические и восстановительные процессы другой группы эндогенных моноаминов, называемых следовыми аминами. Следовые амины (СА), названные так из-за низких эндогенных концентраций у млекопитающих, обладают структурным, метаболическим, физиологическим и фармакологическим сходством с классическими моноаминовыми нейромедиаторами, т.е. являются их симпатомиметиками [11]. В настоящее время СА приписывается более широкий спектр функций, выходящий за рамки их симпатомиметического действия: например, они известны своей модулирующей ролью в различных физиологических функциях [12], включая нейромодуляцию функций нервной системы [13].

Интерес к СА усилился после открытия связанных с G-белком рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (Trace Amine-Associated Receptors, TAARs) [14]. Первоначально у позвоночных TAAR (кроме TAAR1) связывали с ольфакторной функцией из-за их высокой экспрессии в обонятельном эпителии и способности связываться с летучими аминами [15, 16], но с обнаружением их экспрессии в других структурах (в т.ч. в различных областях головного и спинного мозга) представление о функциях TAAR значительно расширилось [12, 17, 18]. Так, сегодня активно исследуется возможная роль СА и их рецепторов в нейровоспалении после ТСМ и ЧМТ [19, 20], а также их возможные нейропротекторные свойства [21].

Этот обзор обобщает накопленные данные о значении различных СА и их рецепторов при травматических повреждениях в центральной нервной системе и сопровождающем их нейровоспалении, что важно для разработки новой эффективной терапии.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЛЕДОВЫХ АМИНОВ И ЭКСПРЕССИЯ ИХ РЕЦЕПТОРОВ

Синтез большинства СА осуществляется путем ферментативного декарбоксилирования общих с моноаминами ароматических аминокислот-предшественников, таких как фенилаланин, тирозин и триптофан. Как и другие амины, СА главным образом метаболизируются с помощью моноаминоксидаз (МАО) [21, 22]. Дальнейшего преобразования СА в моноамины в их жизненном цикле, по-видимому, не происходит [23]. Единственным

ферментом, необходимым для производства СА, является декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (AADC, также называемая дофа-декарбоксилаза) [24]. СА имеют гетерогенное распределение в головном мозге: их содержание в нейрональной ткани составляет 0.1–13 нг/г [25]. Большинство СА в головном мозге обнаруживаются в хвостатом ядре, обонятельных бугорках и гипоталамусе, в меньшем количестве в стволе и мозжечке [26], в спинном мозге их содержание ниже, чем в головном, за исключением триптамина [26, 27]. Локализация СА ассоциирована с распределением AADC. В ЦНС присутствуют моноферментные клетки, содержащие AADC: D-клетки в головном мозге и D1-клетки в спинном мозге. В спинном мозге D1-клетки найдены в вентральном канатике белого вещества, в большей степени они распространены в сером веществе, включая мотонейроны передних рогов, промежуточную зону, вентральный рог и нейроны, окружающие спинномозговой канал [28]. На протяжении всего спинного мозга наиболее высокая концентрация AADC зафиксирована в области шейного отдела, меньшее количество обнаруживается в грудном и поясничном отделах [29, 30].

TAAR повсеместно экспрессируются у людей и грызунов в различных областях спинного и головного мозга, а также обнаруживаются в почках, желудке, печени, поджелудочной железе, тонком кишечнике, гипофизе и лейкоцитах [14, 31]. У крыс и мышей в спинном мозге экспрессируются TAAR1, TAAR4, TAAR5, TAAR6, TAAR8, в головном – TAAR1, TAAR2, TAAR5, TAAR6, TAAR8, TAAR9 [17, 32]. TAAR1 распространен вокруг центрального канала и в вентральных рогах. В области, где находятся мотонейроны, экспрессия рецепторов 2-, 5-, 6-го типов ниже, чем TAAR1. TAAR4 присутствует в сером веществе: вентральных рогах и зонах рядом со спинномозговым каналом [30, 33]. У человека обнаружено 6 функциональных рецепторов к следовым аминам: TAAR1, TAAR2, TAAR5, TAAR6, TAAR8 и TAAR9 [32]. По сравнению с млекопитающими у рыб обнаруживается большое разнообразие рецепторов TAAR. Например, у *Danio rerio* идентифицировано 112 рабочих генов рецепторов к следовым аминам, однако на данный момент их функции недостаточно изучены [32].

В настоящее время имеющийся объем данных по распределению и многообразию TAAR в ЦНС позвоночных животных позволяет оценить возможную роль рецепторов и СА в физиологии ЦНС, а также в ее восстановлении после травм.

РОЛЬ СЛЕДОВЫХ АМИНОВ В СПИННОМ И ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

В спинном мозге млекопитающих такие следовые амины, как триптамин и тирамин, способны вызывать повышение двигательной активности и локомоторного ритма, напрямую действуя на мотонейроны и нейронные цепи центрального генератора паттернов (ЦГП) [13, 27]. В условиях искусственно вызванной сниженной синаптической передачи и блокады переносчиков моноаминов транспорт СА происходит через пентамидин-чувствительные Na-независимые мембранные транспортеры [13], таким образом СА способны в отрыве от моноаминов воздействовать на локомоторные функции и могут играть роль эндогенной спинальной модулирующей системы [34]. β -фенилэтиламин (ФЭА) самостоятельно усиливает моносинаптический рефлекс при его введении спинализированным крысам за счет высвобождения норадреналина из окончаний нисходящих норадренергических нервных волокон. Наблюдаемый эффект ФЭА был кратковременным в связи с его быстрым метаболизмом [35]. После инъекции ФЭА в дозе 50 мг/кг здоровым мышам с 3 по 6 мин у них повышалась локомоторная активность [35]. В подобном исследовании Jackson [36] было предположено, что такая дозировка вызывает повышение локомоторной активности через высвобождение дофамина и норадреналина, так как эффект ингибировался в результате введения блокаторов синтеза и транспорта моноаминов. При увеличении дозы до 100 мг/кг ФЭА повышал локомоторную активность самостоятельно, воздействуя на рецепторы к дофамину, и в этом случае

действие прекращалось при введении более высоких концентраций блокаторов дофаминергических рецепторов – пимозиды и галоперидола [36]. Локомоторная активность, вызываемая СА и классическими моноаминами, отличается. На изолированном препарате спинного мозга было показано, что локомоторная активность, вызываемая классическими моноаминами, была непрерывной, в то время как у СА фиксируемый сигнал имел более медленное начало, а эпизоды активности прерывались периодами покоя. Было выдвинуто предположение, что спады активности и медленное начало действия СА обусловлены внутриклеточной локализацией TAAR1 и TAAR4 [13]. То есть СА не могут вызывать стабильного и продолжительного эффекта, поэтому их действие имеет “взрывной” характер. Учитывая вышесказанное, СА могут играть определенную роль в быстрой двигательной реакции организма, например на сильный стрессор. Косвенным подтверждением этого может служить изменение экспрессии AADC в D-клетках после острого стресса [36] и обнаружение повышенной концентрации ФЭА в моче людей, подвергшихся стрессу [37].

Следовые амины и их рецепторы играют важную физиологическую и патофизиологическую роль в ЦНС, в частности в головном мозге при развитии различных неврологических расстройств. При мигрени обнаруживается повышенный синтез октопамина и тирамина [38]. На ранних стадиях болезни Паркинсона, напротив, было обнаружено снижение содержания октопамина в крови в результате нарушения активности тирозиндекарбоксилазы [39]. Еще в прошлом столетии была показана роль ФЭА в работе мозга и его влияние на аффективные расстройства, что позволяет предполагать наличие связи эндогенной депрессии с дефицитом ФЭА головного мозга [40]. Также исследования показали, что β -PEA может значительно увеличить концентрацию дофамина в полосатом теле, что связано с усилением психомоторной активности и поощрительным поведением на животных моделях. Например, в одной из работ острое введение β -PEA (50 мг/кг) привело к усилению стереотипий, таких как круговые движения и подергивание головы у мышей, что свидетельствует о его психоактивных свойствах [41]. Подобное повышение уровня дофамина может иметь значение для восстановления после ЧМТ. Влияние триптамина исследовалось на таких модельных животных, как мыши, крысы, кролики, кошки, морские свинки и куры, преимущественно обнаруживая возбуждающее воздействие, которое значительно усиливалось при ингибировании MAO [42]. T1AM оказывает влияние на широкий спектр функций. Так, внутримозговая инъекция T1AM вызвала значительные изменения в пищевом поведении у мышей: при введении T1AM в дугообразное ядро (в дозах 0.12–1.2 нмоль/кг) либо в желудочки головного мозга (в дозе 1.2 нмоль/кг) увеличивалась потребность в пище у мышей, однако остается неясным, чем был опосредован подобный эффект [43]. Не менее интересной кажется связь T1AM со сном. При микроинъекциях T1AM в преоптическую область у крыс было замечено значительное снижение продолжительности быстрого сна и увеличение дельта- и тета-частот во время бодрствования, а интрацеребровентрикулярное введение увеличивало исследовательскую активность, способность к обучению и снижало болевой порог [44, 45].

Помимо влияния СА на спинной и головной мозг в норме, последние исследования демонстрируют их потенциальную роль в развитии воспалительных процессов, происходящих после TCM и ЧМТ.

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

При TCM и ЧМТ первичное повреждение возникает в результате воздействия механических сил, что приводит к повреждению нейронов, аксонов и глиальных клеток, а также к смещению и разрушению кровеносных сосудов, что влечет за собой кровоизлияние [46]. Повреждение приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в формирование которого вносят весомый вклад перicytes (рис. 1),

окружающие эндотелиальные клетки сосудов и участвующие в ангиогенезе [47, 48]. Изменения в них потенциально имеют отрицательное влияние на целостность барьера и повышают его проницаемость [49]. Сочетание механического повреждения ГЭБ и повышения его проницаемости при ТСМ и ЧМТ может приводить к увеличению инфильтрации участка травмы иммунными клетками [3, 9, 49, 50], а изменения в кровоснабжении вызывают митохондриальные дисфункции, ведущие к последующему нарушению выработки энергии. Вместе это способствует высвобождению нейротрансмиттеров и свободных радикалов, активации и увеличению инфильтрации иммунными клетками, апоптозу и высвобождению цитокинов, хемокинов и нейротоксических веществ [46, 51, 52]. Клетки микроглии, астроцитарной глии и иммунной системы высвобождают такие цитокины и хемокины, как IL-6, интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1 β , IL-12, C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10), участвующий в хемоаттракции моноцитов, а также реактивные виды кислорода (ROS) и нейротоксические молекулы, что приводит к гибели нормальных клеток и дальнейшему повреждению тканей [5, 6].

Таким образом запускается вторичное повреждение мозга. Нейровоспаление развивается в течение нескольких часов или дней после травмы и приводит к образованию отека, последующему повышению внутричерепного давления или ишемии, что вызывает дополнительное нарушение кровотока и доставки кислорода, тем самым осложняя течение болезни [53].

Одним из принципиально важных открытий, совершенных в последние годы, стало обнаружение влияния СА на кровоснабжение спинного мозга после травмы, критическую роль в котором играют перициты [54]. При повреждении спинного мозга нарушается регуляция тонуса сосудов, индуцируемая нейронами ствола головного мозга за счет выделения моноаминов (таких как серотонин и норадреналин). Такое снижение нисходящей моноаминовой иннервации приводит к повышенной экспрессии AADC перицитами. При острой ТСМ моноферментные клетки, содержащие AADC (D1-клетки), модифицируются и становятся способны синтезировать моноамины при экзогенном введении их предшественников [28, 29]. Предположительно, D1-клетки приобретают такую функцию в области травмы вследствие прекращения ингибирования нисходящими моноаминергическими аксонами [29]. В интактном спинном мозге D1-клетки не участвуют в синтезе моноаминов [28]. Наиболее высокая экспрессия серотонина (5-HT) в D1-клетках у крыс была зафиксирована на 14-й день после ТСМ, у животных с хронической ТСМ показатели немного ниже [28]. Мнения относительно изменения количества клеток, содержащих AADC после ТСМ, отличаются. В некоторых исследованиях утверждается, что после ТСМ у крыс изменяется количество AADC клеток [55], в других работах их количество оставалось неизменным [56]. Возможной причиной этого отличия является разный подход к сравнению экспрессии AADC клеток до и после ТСМ. Azam с соавт. [56] после гемисекции проводили сравнение между поврежденной и неповрежденной стороной СМ одного и того же животного, Li с соавт. [55] сравнивали между собой СМ интактных крыс и крыс с транссекцией СМ. Данный фермент участвует в синтезе следовых аминов и серотонина, однако показано полное отсутствие последнего каудальнее травмы [19]. Новообразованные СА, связываясь с моноаминовыми рецепторами (5-HT $_1$) на перицитах, могут вызывать сужение капилляров и кровотока до ишемического уровня подобно серотонину [55]. Таким образом, спинной мозг ниже места повреждения находится в хроническом состоянии гипоксии [57]. В этом случае описанные результаты позволяют рассматривать синтез AACD и СА в перицитах как потенциальную мишень для уменьшения гипоксии и улучшения двигательной функции после ТСМ [58]. Другие же исследования показывают, что установленная причинно-следственная связь может быть ошибочной, поскольку AADC способна экспрессироваться в периваскулярной области не только перицитами, но и другими типами клеток, такими как макрофаги и глиальные клетки. Кроме того, возможно, что моноаминовые рецепторы экспрессируются несколькими другими клеточными популяциями [57].

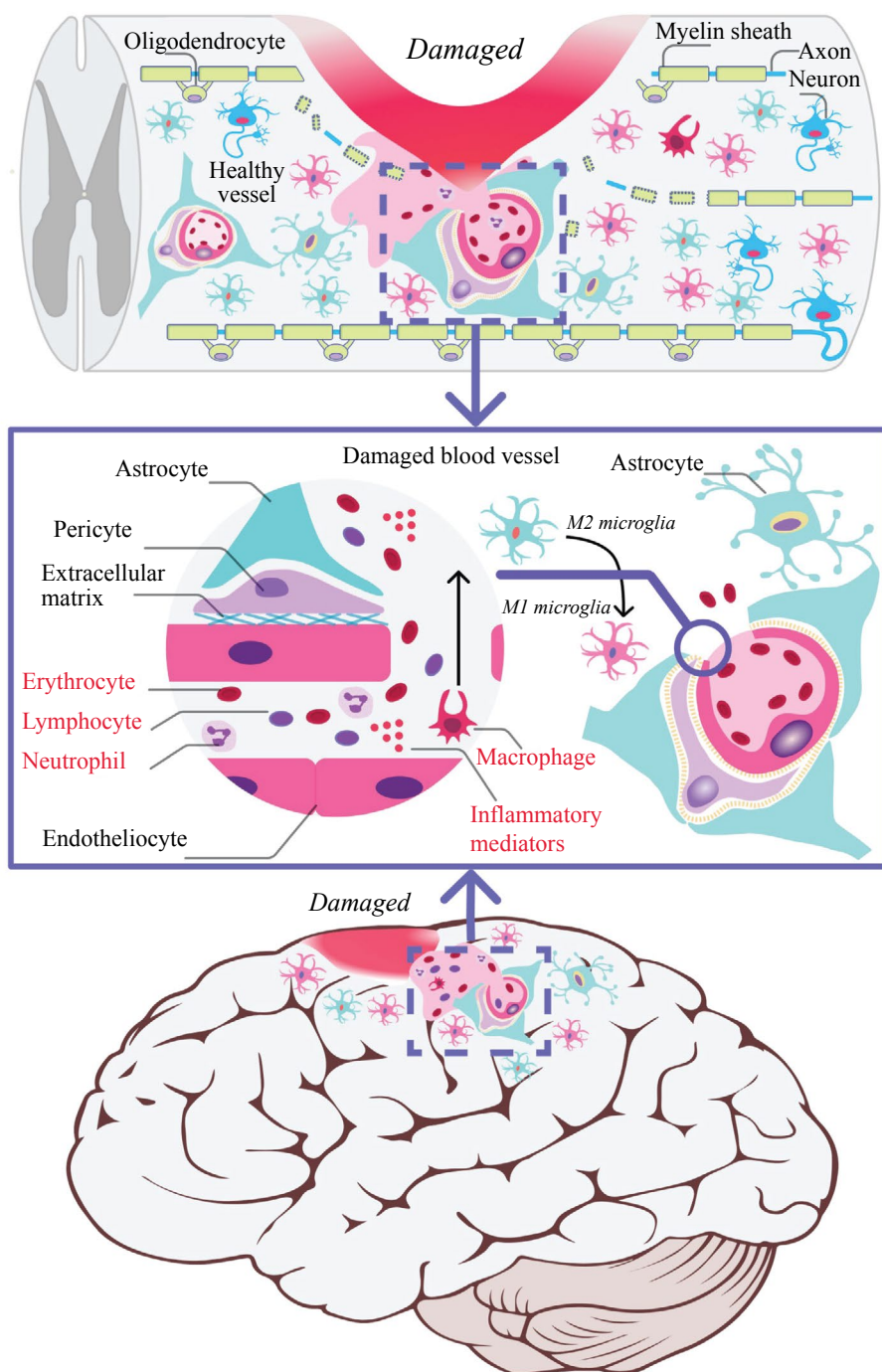


Рис. 1. Травма спинного мозга и черепно-мозговая травма с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Взаимодействие нервной и иммунной систем. Поврежденный кровеносный сосуд и выход в нервную ткань форменных элементов крови и медиаторов воспаления. Иллюстрация подготовлена в программе Figma.

При терапии TCM, включающей в себя повышение оксигенации и подавление чрезмерного тонуса сосудов, вызванного путем ингибирования AADC, у крыс наблюдалось улучшение локомоторной функции [19]. Деактивация перицитов позволяет аксонам регенерировать и содействует восстановлению двигательных функций [59, 60]. При ишемии перициты сужают капилляры, это сопровождается снижением кровотока и последующей их гибелью, что было показано на модели инсульта у мышей [61]. Также перициты способны вызывать потерю функции ГЭБ путем снижения экспрессии фактора роста тромбоцитов PDGFR β . Они также мигрируют в поврежденные области и участвуют в формировании рубца, что может препятствовать регенерации нейронов, участвуют в ангиогенезе при повреждениях и, вероятно, регулируют проникновение иммунных клеток при различных заболеваниях, таких как инсульт, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, ЧМТ и TCM [50].

После TCM и ЧМТ концентрация некоторых аминокислот, предшественников ферментов, участвующих в синтезе, и самих СА изменяется [62–64]. Например, у крыс количество тирозина увеличивается в месте повреждения вскоре после нанесения травмы и постепенно снижается спустя некоторое время [62]. Такие изменения в концентрации могут приводить к гиперактивности иммунной системы [65], а также способствовать развитию нейровоспаления. СА способны регулировать степень воспалительной реакции в спинном мозге через активацию рецепторов к моноаминам и следовым аминам на иммунных клетках. TAAR модулируют функцию иммунной системы, включая активность В-лимфоцитов, нейтрофилов и микроглии, а также стимулируют синтез интерлейкинов лейкоцитами [20, 65, 66].

Некоторые отдельные СА способны улучшать динамику восстановления после TCM. Среди исследований есть работы, посвященные действию 3-йодотиронамина, октопамина, агматина и путресцина (табл. 1).

Таблица 1. Роль следовых аминов при повреждении нервной системы

Следовой амин	Выявленные эффекты	Модельный объект	Рецепторы
Агматин	Уменьшает некроз и апоптоз [74, 86], в том числе мотонейронов [89], способствует уменьшению коллагенового рубца [82] и области повреждения [87, 88], способствует восстановлению [81] посредством регуляции сигнальных путей, трофических и ростовых факторов, нейрогенезу у взрослых [79, 80, 92, 93]	Культуры клеток, крыса, мышь	TAAR6, TAAR8, TAAR13, TAAR14d [32]
	Снижает нарушение ГЭБ и отек мозга [78, 90, 91]	Мышь, крыса	
	Улучшает локомоторные функции при TCM [81]	Мышь, крыса	
	Снижает нейропатическую, а также острую, тоническую и воспалительную боли [82, 92]	Мышь, крыса	
	Ослабляет негативное воздействие активированной микроглии [83] и оказывает противовоспалительный эффект, снижая оксидативный стресс [84, 93]	Мышь, крыса	

Таблица 1. Продолжение

Следовой амин	Выявленные эффекты	Модельный объект	Рецепторы
Октопамин	Модулирует переход астроцитов из состояния A1 в A2 [21]	Культуры астроцитов крысы и мыши, аутопсийный материал мозга человека, мышь	TAAR1 [21, 103]
	В низких концентрациях стимулирует выработку лактата, способствующего увеличению АТФ в нейронах и предотвращению нейродегенерации [21]		
	В высоких концентрациях останавливает выработку лактата, что приводит к гибели нервных клеток и астроцитозу [21]		
Путресцин	Положительно влияет на пролиферацию, выживание и интеграцию трансплантированных шванновских клеток, что способствует регенерации аксонов и ремиелинизации после TCM [96]	Крыса	TAAR1, TAAR6 [32, 94]
	При ЧМТ связан с возникновением отеков, разрушением ГЭБ, повреждением нейрональных клеток и синтезом метаболитов, участвующих в развитии вторичного воспаления [63, 99]		
Триптамин, тирамин	Повышает двигательную активность, воздействуя на нейроны ЦГП [13, 27]	Крыса	TAAR1 [13, 27, 32]
3-йодотиронамин	Ингибирует высвобождение провоспалительных факторов и способствует высвобождению противовоспалительных факторов микроглии [67]	Культура микроглиальных клеток человека	TAAR1 [70, 71] TAAR2, TAAR5 [32, 68, 104]
	Оказывает защитный эффект при ЧМТ, травме миокарда и других типах повреждений [32, 68, 104]	Мышь, крыса	
	Вызывает у мышей состояние, подобное гибернации, активируя TAAR1 и Adra2a [71]	Мышь	
	Оказывает нейропротекторный эффект и индуцирует аутофагию [75]		
	Оказывает нейропротекторный эффект посредством ингибирования апоптотического пути при TCM [73]	Крыса	

Таблица 1. Окончание

Следовой амин	Выявленные эффекты	Модельный объект	Рецепторы
β-фенилэтиламин	Усиливает моносинаптический рефлекс за счет высвобождения норадреналина у спинализированных животных [35]	Крыса	TAAR1 [40], TAAR4 [13, 27, 32]
	Кратковременно повышает локомоторную активность [36, 105]	Мышь	
	Стимулирует высвобождение дофамина и норадреналина у спинализированных животных [35, 36]	Мышь, крыса	
	В высоких концентрациях может вызывать гибель дофаминергических нейронов и снижение нейрогенеза [101]	Мышь	

Примечание. Помимо действия перечисленных СА, влияние на восстановление нервных тканей после повреждения может оказывать способность TAAR связываться с классическими моноаминами [32] и взаимодействие TAAR с некоторыми рецепторами, например с D2-рецепторами.

3-йодотиронамин

В снижении нейровоспаления могут принимать участие сигнальные пути, в каскад которых вовлечены определенные СА. Например, сигнальный путь 3-йодотиронамин (T1AM)/TAAR1 может уменьшать нейровоспаление, подавляя воспалительную реакцию клеток микроглии. Механизм действия T1AM заключается в ингибировании высвобождения провоспалительных факторов, таких как IL-6, TNF-α, транскрипционный ядерный фактор (NF-κB), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP1) и макрофаговый воспалительный белок-1 (MIP1), одновременно способствуя высвобождению противовоспалительных медиаторов, таких как IL-10 [67].

3-йодотиронамин (T1AM) – это эндогенное производное гормона щитовидной железы, присутствие которого обнаружено почти во всех тканях грызунов, а также в крови человека [68]. T1AM циркулирует в плазме у здоровых грызунов и накапливается в большинстве тканей, включая головной мозг [69]. T1AM с высоким сродством активирует TAAR1 [70], обладает агонистическим эффектом в отношении TAAR1, TAAR2 и обратным агонистическим эффектом в отношении TAAR5, а также характеризуется защитным действием при травме головного мозга, миокарда и других типах повреждений [32, 68].

Принимая во внимание, что T1AM путем активации TAAR1 и Adra2a вызывает у мышей состояние, подобное гибернации [71], а животные во время “естественной” гибернации обладают механизмами защиты от окислительного стресса и апоптоза [72], можно предположить, что T1AM может играть существенную роль в регуляции апоптоза нейронов путем оказания нейропротекторного действия. Так, в исследованиях на крысах было показано, что спровоцированная T1AM активация TAAR1 приводит к нейропротекторному эффекту при TCM посредством ингибирования апоптотического пути. [73]. В отличие от острого некроза, который возникает в ходе каскада вторичных реакций после TCM и почти не поддается остановке, апоптоз нервных клеток более адаптивен и может рассматриваться как один из этапов вероятного подхода к терапии [74]. В головном мозге так же, как и в спинном, 3-йодотиронамин играет нейропротекторную роль. T1AM ингибирует сигнальный путь PI3K-Akt-mTOR (фосфоинозитид-3-киназа, киназы АКТ и mTOR), отвечающий за пролиферацию, рост

и выживаемость клеток, что впоследствии индуцирует аутофагию, необходимую для клиренса клеток. Это критически важный процесс для поддержания нейрональной пластичности, восстановления и регенерации нервных тканей после ЧМТ [75].

Октопамин

Октопамин – эндогенный амин, ранее известный как нейромедиатор беспозвоночных, участвующий в реакции “бей или беги” [21]. У млекопитающих октопамин связывается с TAAR1 [76], экспрессия которого показана также в астроцитах [76].

Исследования на моделях альфа-синуклеинопатии *in vitro* и *in vivo* показали, что октопамин является ключевым модулятором астроцитов: его присутствие в следовых количествах влияет на астроциты и их переход из состояния A1 (провоспалительная, фиброзная форма) в A2 (противовоспалительная, протоплазматическая форма) через TAAR1-Orai1-Ca²⁺-кальциневрин-опосредованный сигнальный путь [21]. В исследовании Shum с соавт. было показано, что снижение активности кальциневрина в нейронах, подвергающихся протеотоксическому α -синуклеиновому стрессу, приводит к высвобождению октопамина [21]. Октопамин активирует приток Ca²⁺ через TAAR1-Orai1 (белок 1 кальций-селективный канала), что приводит к выработке лактата [21, 77]. Выработанный лактат поступает в нейроны через транспортер монокарбоксилазы 2 (monocarboxylate transporter 2, MCT2) и используется в качестве энергетического субстрата для восполнения дефицита АТФ, вызванного накоплением α -синуклеина, и предотвращения нейродегенерации [21].

В случае невозможности снижения активности кальциневрина нейроны начинают выделять патологически высокие уровни октопамина [10]. Это приводит к длительному увеличению активности Orai1-Ca²⁺-кальциневрина в астроцитах и предотвращению синтеза лактата и, как следствие, способствует гибели клеток и астроцитозу [10]. Таким образом, октопамин является значимым модулятором астроцитов, что потенциально может быть использовано для стимуляции процесса восстановления после ТСМ и ЧМТ и предотвращения вторичного воспаления [21].

Агматин

Агматин – это эндогенный метаболит аргинина, широко распространенный в тканях млекопитающих, в том числе в ЦНС, преимущественно в подкорковых областях. Агматин является селективным лигандом TAAR13с, а также потенциально может взаимодействовать с TAAR6 и TAAR8 за счет схожих сайтов связывания [32]. Данный СА регулирует множество нейромедиаторов и сигнальных путей, а также оказывает нейропротекторное действие на моделях повреждений ЦНС, включая ТСМ [78]. Положительное влияние агмата на эндогенные механизмы восстановления осуществляется за счет его воздействия на экспрессию трофических факторов и нейрогенез у взрослых [79]. Так, в работе Куо с соавт. показано, что агматин стимулировал нейрогенез у крыс, перенесших ЧМТ [80].

В различных исследованиях на мышах было показано улучшение локомоторных функций в результате инъекций агмата. Например, у мышей, которым в пределах 1 ч после травмы спинного мозга внутрибрюшинно вводили агматин (100 мг/кг/день), наблюдалось улучшение двигательного восстановления и функции мочевого пузыря в течение следующих 35 дней. Искусственное введение агмата значительно ингибировало явления демиелинизации, потерю нейронов и образование глиальных рубцов вокруг места поражения, а также индуцировало олигодендрогенез [81]. В другой работе был выявлен анальгетические свойства агмата на моделях нейропатической боли [82].

Кроме того, агматин модулирует экспрессию факторов роста BMP-2/4/7 (bone morphogenetic protein – костный морфогенетический белок) в нейронах и глиальных клетках. Данный белок является многофункциональным фактором роста из суперсемейства TGF- β , за счет чего способствует выживанию нейронов и глиальных клеток в поврежденном спинном мозге [81]. Агматин ослабляет негативное воздействие активированной микроглии при повреждении ЦНС [83] и оказывает противовоспалительный эффект, снижая оксидативный стресс [84]. Еще одним фактором защиты от нейровоспаления является нейропротективное действие агматина, которое обусловлено модуляцией экспрессии макрофагов M2, вызывающих противовоспалительный эффект, после TCM путем индуцированной экспрессии IL-10 и BMP2 [85].

Также известно, что транспорт агматина в синапсомы нейрональных терминалей спинного мозга зависит от температуры и его концентрации [86]. Этот амин может уменьшать область повреждения после TCM как при химической [87], так и при механической [87] модели повреждения [87, 88]. Более того, на крысиной модели ишемии спинного мозга агматин был способен ускорять восстановление двигательных нарушений, предотвращая потерю мотонейронов [89].

Агматин также продемонстрировал положительное воздействие на животных моделях ЧМТ, снижая некроз, отек мозга и нарушение ГЭБ за счет подавления экспрессии аквапоринов, а также снижая апоптоз путем подавления фосфорилирования митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и способствуя увеличению ядерной транслокации NF- κ B [90]. Кроме того, агматин уменьшал гистопатологические повреждения (нейрональные, аксональные и микрососудистые) после ЧМТ в модели диффузного повреждения головного мозга [91]. Некоторые авторы рассматривают возможность применения агматина для лечения травм головного мозга и хронической боли, что связано с его нейропротекторной активностью и способностью подавлять гипералгезию [92].

Отдельная обзорная статья посвящена нейропротекторным эффектам агматина [93]. Авторами отмечается широкий спектр обнаруженных защитных свойств против окислительного стресса, нейровоспаления, ишемического повреждения и различных форм повреждения нейронов, продемонстрированных на моделях травмы спинного и головного мозга [93].

Путресцин

Путресцин – это полиамин, способный синтезироваться эндогенно в ЦНС и активировать TAAR, в частности, TAAR1 и TAAR6 [94]. Путресцин обнаруживается преимущественно в астроцитах, некоторые метаболиты путресцина находятся в спинномозговой жидкости [95]. Было показано, что добавление путресцина в сочетании с трансплантацией шванновских клеток улучшает рост аксонов, это приводит к лучшему функциональному восстановлению у крыс с TCM. В частности, добавление путресцина значительно увеличивало размер имплантатов шванновских клеток, что сопровождалось сохранением миелинизации и улучшением функционального восстановления. Это говорит о том, что путресцин повышает выживаемость и интеграцию трансплантированных шванновских клеток, что является ключевым фактором, способствующим регенерации аксонов и ремиелинизации после TCM [96].

Помимо самого путресцина, в зоне повреждения нервных тканей отмечается также увеличение концентрации фермента, катализирующего его синтез, а также синтез спермина и спермидина – орнитиндекарбоксилазы. В зоне TCM у рыб *Danio rerio* показано увеличение экспрессии гена *odc1*, кодирующего данный фермент [97]. У крыс также отмечалось увеличение концентрации орнитиндекарбоксилазы в поврежденных нервных тканях при травмах спинного [98] и головного мозга [63]. Рост активности данного фермента указывает на увеличение скорости биосинтеза полиаминов. Было

показано накопление путресцина в коре головного мозга со стороны травмы [64], в некоторых случаях его концентрация увеличивалась в 4–5 раз [63]. В отличие от положительного действия путресцина при ТСМ [96], изменение его концентрации при ЧМТ связывают с возникновением отеков, разрушением ГЭБ, повреждением нейрональных клеток и синтезом метаболитов, участвующих в развитии вторичного воспаления [63, 99]. С другой стороны, существуют сведения об участии путресцина и синтезируемых из него спермидина и спермина в процессах роста, развития и регенерации тканей, а также о необходимости двух последних соединений для выживания и восстановления нейронов. Данное противоречие связано с нарушением синтеза спермидина и спермина в условиях сопутствующего падения их концентраций, роста концентрации путресцина и активности орнитиндекарбоксилазы при ЧМТ, что служит причиной описанных выше патологических изменений в тканях головного мозга [63]. Подавление работы орнитиндекарбоксилазы при ЧМТ способствовало уменьшению отека [63].

β-Фенилэтиламин

β-Фенилэтиламин (ФЭА) является агонистом рецепторов TAAR1 [40] и TAAR4 [27, 34, 40] и представляет собой субстрат моноаминоксидазы В (МАО-В) – митохондриально-связанного изофермента, катализирующего дезаминирование моноаминовых нейротрансмиттеров [100]. В одном из исследований у мышей с нокаутом гена, кодирующего синтез МАО-В, было обнаружено значительное увеличение содержания ФЭА во всех областях мозга при неизменных уровнях серотонина и дофамина, а также более чем 6-кратное увеличение активности генов *Ido1* (индоламин-2,3-диоксигеназа), *AVP* (аргинин-вазопрессин), *Tdo2* (триптофан 2,3-диоксигеназа) и *TSPO* (белок-транслокатор 18k), вовлеченных в травматическое повреждение мозга и воспаление [101]. Наибольшее увеличение концентрации ФЭА при отсутствии МАО-В было обнаружено в полосатом теле, что может вызывать гибель дофаминергических нейронов, а также влиять на ниши взрослых нейрональных стволовых клеток, вызывая снижение нейрогенеза [101]. Кроме того, ФЭА может модулировать дофаминергическую и серотонинергическую системы [102].

ТААР И КЛАССИЧЕСКИЕ МОНОАМИНЫ ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО И ГОЛОВНОГО МОЗГА

Дофамин

TAAR1 физически и функционально взаимодействует с D2-рецептором [106] и способен подавлять нейротрансмиссию дофамина в головном мозге [107]. Также на примере активации комплекса TAAR1-D2R было показано уменьшение сигналинга киназы GSK3β [108], которая участвует во многих сигнальных путях, контролирующих выживание и пролиферацию клеток [109]. Известно, что дофамин играет важную роль в регулировании воспаления при ЧМТ и ТСМ [51]. Исследования показывают, что дофамин ингибирует пироптоз, уменьшает вторичные повреждения после ТСМ и ускоряет восстановление опорно-двигательного аппарата у спинализированных мышей [110]. Также у грызунов дофамин участвует в восстановлении регуляции рефлекса мочеиспускания после ТСМ [111]. При ЧМТ дофамин может ускорить функциональное восстановление и реабилитацию [112]. У рыб *Danio rerio* нисходящие дофаминергические проекции из головного мозга способствуют генерации двигательных нейронов в развивающемся спинном мозге путем активации рецептора D4a, влияющего на путь *hedgehog*. Аналогичный эффект нисходящих дофаминовых сигналов наблюдается при регенеративном нейрогенезе [113]. У мышей, нокаутных по гену TAAR1, наблюдали увеличение концентрации внеклеточного дофамина и его высвобождения [107]

и повышенную чувствительность к дофаминергическим препаратам [114]. Ранее этими же авторами было проведено исследование, показавшее, что спонтанная локомоторная активность, характерная для мышей с нокаутом гена дофаминавого транспортера DAT (KO), значительно снижалась с помощью ФЭА в течение длительного периода [102]. Это указывает на то, что ФЭА может оказывать подавляющее действие на дофамин-опосредованную гиперактивность с помощью механизмов, опосредованных другими моноаминами, потенциально вовлекая взаимодействие с TAAR1 [115].

Серотонин

Как и дофамин, серотонин демонстрирует частичную агонистическую активность к TAAR1 [116]. Серотонин (5-HT) также способен связываться с рецептором TAAR10a [32]. В ЦНС мышей и крыс показана экспрессия мРНК TAAR1, преимущественно в дофаминергических и серотонинергических областях мозга, таких как гипоталамус и преоптическая область, вентральная покрышка, миндалевидное тело, ядро дорсального шва, ядро одиночного пути, а также в парагиппокампальной области (ринальная кора) и субикулуме [115]. Существуют сведения о положительном влиянии 5-HT и агонистов серотонинергических рецепторов на восстановление грызунов и других позвоночных после TCM [117, 118]. Восстановление возбудимости нейронов и связанного с ней локомоторного поведения наблюдались при введении 5-HT или агонистов рецепторов 5-HT как в острой, так и в хронической фазе повреждения [119]. Исследования на крысах с гемисекцией спинного мозга показали улучшение восстановления дыхания и усиление импульсации в диафрагмальном нерве при внутривенном введении предшественника серотонина 5-гидрокситриптофана 5-HTP [120]. Как известно, триптофан может метаболизироваться не только в 5-HTP, но и в кинуренин с помощью фермента индоламин-2,3-диоксигеназы-1 (IDO1). Было описано влияние нейровоспаления на восстановление после ЧМТ на модели контролируемого кортикального воздействия. У крольчат ЧМТ вызывала провоспалительную реакцию и изменения в триптофан-кинурениновом пути [121]. Исследование показало, что ЧМТ приводит к изменению уровня про- и противовоспалительных цитокинов в поврежденной области мозга, создавая провоспалительную микросреду. Увеличение активности фермента IDO1 и уровня кинуренина на ранних сроках, а также снижение серотонина и мелатонина позже указывают на изменения в метаболизме триптофана, что важно для иммунной системы, поскольку его снижение может подавлять пролиферацию мононуклеарных клеток и Т-клеточные реакции, необходимые для иммунной защиты [122]. После ЧМТ наблюдается острое повышение внеклеточных уровней 5-HT в зоне коры головного мозга, находящейся в непосредственной близости от области удара, что предполагает его участие в патофизиологии ЧМТ [123]. Было показано, что флувоксамин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, демонстрирует нейропротекторное действие при ЧМТ у мышей, подавляя инфильтрацию периферических лейкоцитов и активацию глии, а также способствуя фенотипической трансформации микроглии/макрофагов из провоспалительного фенотипа M1 в противовоспалительный фенотип M2. Таким образом, воздействие флувоксамином снижало апоптоз нейронов, нарушение ГЭБ и улучшало неврологические функции [124].

Воздействие агонистов на серотонинергические рецепторы у мышей с полной перерезкой спинного мозга повышало возбудимость нейронов спинного мозга и стимулировало двигательную активность [125]. Положительное влияние эндогенного и экзогенного серотонина, а также дофамина на восстановление после TCM было показано на модельном объекте *Danio rerio*. Данные амины стимулировали клеточную пролиферацию мотонейронов и рост аксонов [126]. В исследованиях на переживающих срезах головного мозга мышей была показана способность TAAR1 модулировать активность серотонинергических нейронов при активации синтетическим агонистом

RO5166017 [127]. ФЭА ингибирует захват и индуцирует отток серотонина и других классических аминов в синапсосамах мыши [40]. Таким образом, по крайней мере, TAAR1 демонстрирует чувствительность к серотонину и способность модулировать работу серотонинергической системы, что предполагает его участие в регуляции локомоции у интактных животных и восстановлении после TCM.

Гистамин

Существуют сведения о связи СА и гистаминергической системы. Показано участие T1AM в модуляции болевых путей посредством его активирующего воздействия на гистаминергическую передачу. Предварительное воздействие антагонистом гистаминовых H1-рецепторов (пириламин) или антагонистом гистаминовых H2-рецепторов (золантиндин) предотвращало гипералгезию, вызванную T1AM у мышей [128]. Это подтверждают и более поздние исследования авторов, однако в них не показана зависимость описанной модуляции гистаминергической системы от TAAR [68]. Среди известных на сегодняшний день рецепторов к СА TAAR1 человека (hTAAR1) [129], TAAR13a и TAAR13d *Danio rerio* чувствительны к гистамину [32]. В восстановлении при TCM гистамин оказывает двоякие эффекты на поврежденные ткани. В исследованиях на крысах антагонисты гистаминовых H2-рецепторов, такие как циметидин и ранитидин, дозозависимо уменьшают ранние патофизиологические явления, в частности, образование отеков, нарушение гемато-спинномозгового барьера и нарушения кровотока в спинном мозге после травмы. С другой стороны, агонист гистаминовых H3-рецепторов α -метилгистамин также оказывает нейропротекторное действие, ингибируя синтез и высвобождение гистамина в ЦНС [130, 131]. Сходные эффекты были обнаружены у *Danio rerio* при введении гистамина в головной мозг в ходе восстановления после TCM. Внутрижелудочковая инъекция гистамина приводила к увеличению количества активированной микроглии и снижению экспрессии нейротрофических факторов, а также к ухудшению восстановления локомоции [132]. Таким образом, эффект гистамина при TCM различается в зависимости от возбуждаемых рецепторов и модельного объекта.

Гистамин играет сложную роль в нейровоспалении после ЧМТ. В одном из исследований было показано, что ЧМТ приводит к увеличению инфильтрации тучными клетками и изменению экспрессии рецепторов гистамина в мозге [133]. Гистамин также модулирует нейровоспаление, регулируя фенотипы микроглии и астроцитов, подавляя выработку провоспалительных цитокинов и смягчая воспалительные реакции [134]. В работе, авторы которой исследовали влияние гистамина на иммуномодулирующую функцию астроцитов, была обнаружена экспрессия рецепторов H1R, H2R и H3R на астроцитах, которые могли быть избирательно активированы в различной степени при воздействии гистамином. Также гистамин дозозависимо стимулировал активацию астроцитов и выработку нейропротекторных факторов, таких как нейротрофический фактор глиальных клеток GDNF, при этом подавляя провоспалительные факторы TNF- α и IL-1 β [135]. Кроме того, в одном из обзоров было рассмотрено влияние гистамина, не нейронального происхождения, на нейровоспаление, и описана роль дефицита гистамина на повышение уязвимости к провоспалительным повреждениям во время развития мозга, что потенциально может способствовать нарушениям развития [136].

На основе вышеописанных исследований прослеживается не только тесная связь между СА и классическими моноаминами, но и возможность улучшать функции и способствовать восстановлению при TCM и ЧМТ посредством подавления воспаления, стимуляции роста аксонов, выживания нейронов. Однако, как в случае гистамина, возможны и обратные эффекты в виде роста числа активированной микроглии и снижения экспрессии нейротрофических факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы собрали и обобщили результаты доклинических исследований о влиянии СА и роли TAAR при травматических повреждениях ЦНС в развитии нейровоспалительной реакции и восстановительных процессах у млекопитающих и других позвоночных. Несмотря на то, что на сегодняшний день еще собрано недостаточно данных об эффектах конкретных СА на животных при моделировании травм нервной системы, есть все основания полагать, что некоторые амины, а также TAAR и их лиганды могут быть потенциальными мишенями при поиске новых подходов к терапии после ТСМ и ЧМТ. В отличие от моноаминов, СА продолжают синтезироваться в области повреждения после травмы. Особое внимание следует уделить роли СА в патогенезе вторичного воспаления, которое является одним из наиболее тяжелых последствий травмы ЦНС и может приводить к инвалидизации. В этом контексте важно изучение взаимодействия СА с иммунной системой, перичитами, синтезом и метаболизмом декарбоксилазы ароматических L-аминокислот в области локализации травмы. Понимание механизмов нейрорепротекторных влияний T1AM, агматина и других СА потенциально открывает новые возможности для предотвращения развития ряда вторичных повреждений. Открытие одного из механизмов ингибирования апоптоза в результате активация TAAR1 под влиянием T1AM указывает на необходимость дальнейших исследований в области влияния TAAR и их агонистов на процессы восстановления. Обобщая сказанное, представленные данные демонстрируют явную роль СА и TAAR в патофизиологических процессах, развивающихся после травматических повреждений ЦНС, что делает их перспективными мишенями для разработки новых терапевтических стратегий.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (К. Д. С., М. П. Е.), сбор и анализ литературных данных, написание рукописи (Б. А. Д., Р. Е. А., М. С. И.), подготовка иллюстраций (Ч. А. А.), таблицы (М. С. И.), обсуждение и одобрение финальной версии (К. Д. С., Ч. А. А., М. П. Е.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-15-20036, <https://rscf.ru/project/24-15-20036/>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В настоящей работе отсутствуют исследования человека или животных в качестве объекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы настоящей работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fehlings M, Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A* (2014) Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol* 6: 309–331. <https://doi.org/10.2147/clep.s68889>
2. *Nasser M, Bejjani F, Raad M, Abou-El-Hassan H, Mantash S, Nokkari A, Ramadan N, Kassem N, Mondello S, Hamade E, Darwish H, Zibara K, Kobeissy F* (2016) Traumatic Brain Injury and Blood-Brain Barrier Cross-Talk. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 15(9): 1030–1044. <https://doi.org/10.2174/1871527315666160815093525>

3. *Sterner RC, Sterner RM* (2023) Immune response following traumatic spinal cord injury: Pathophysiology and therapies. *Front Immunol* 13: 1084101.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1084101>
4. *Patel A, Taksande A, Khandelwal R, Jain A* (2024) A Narrative Review of Post-traumatic Neuroinflammation: Relevance to Pediatrics. *Cureus* 16(9): e69512.
<https://doi.org/10.7759/cureus.69512>
5. *Pottorf TS, Rotterman TM, McCallum WM, Haley-Johnson ZA, Alvarez FJ* (2022) The Role of Microglia in Neuroinflammation of the Spinal Cord after Peripheral Nerve Injury. *Cells* 11: 2083.
<https://doi.org/10.3390/cells11132083>
6. *Xia Q-P, Cheng Z-Y, He L* (2019) The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. *Int Immunopharmacol* 76: 105908.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105908>
7. *Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH* (2010) Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell* 140: 918–934.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
8. *Chen M-H, Sung Y-F, Chien W-C, Chung C-H, Chen J-W* (2023) Risk of Migraine after Traumatic Brain Injury and Effects of Injury Management Levels and Treatment Modalities: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Clin Med* 12: 1530.
<https://doi.org/10.3390/jcm12041530>
9. *Hellenbrand DJ, Quinn CM, Piper ZJ, Morehouse CN, Fixel JA, Hanna AS* (2021) Inflammation after spinal cord injury: A review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration. *J Neuroinflammat* 18: 284.
<https://doi.org/10.1186/s12974-021-02337-2>
10. *Gerin C, Becquet D, Privat A* (1995) Direct evidence for the link between monoaminergic descending pathways and motor activity. I. A study with microdialysis probes implanted in the ventral funiculus of the spinal cord. *Brain Res* 704: 191–201.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01111-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01111-0)
11. *Saavedra JM* (1989) β -Phenylethylamine, Phenylethanolamine, Tyramine and Octopamine. In: *Trendelenburg U, Weiner N* (eds) Catecholamines II. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer. Berlin Heidelberg. 90: 181–210.
12. *Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R* (2018) The Case for TAAR1 as a Modulator of Central Nervous System Function. *Front Pharmacol* 8: 987.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00987>
13. *Gozal EA, O'Neill BE, Sawchuk MA, Zhu H, Halder M, Chou C-C, Hochman S* (2014) Anatomical and functional evidence for trace amines as unique modulators of locomotor function in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits* 8: 134.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00134>
14. *Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C* (2001) Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 8966–8971.
<https://doi.org/10.1073/pnas.151105198>
15. *Liberles SD* (2015) Trace amine-associated receptors: Ligands, neural circuits, and behaviors. *Curr Opin Neurobiol* 34: 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.001>
16. *Efimova EV, Kozlova AA, Razenkova V, Katolikova NV, Antonova KA, Sotnikova TD, Merkulyeva NS, Veshchitskii AS, Kalinina DS, Korzhevskii DE, Musienko PE, Kanov EV, Gainetdinov RR* (2021) Increased dopamine transmission and adult neurogenesis in trace amine-associated receptor 5 (TAAR5) knockout mice. *Neuropharmacology* 182: 108373.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108373>
17. *Efimova EV, Kuvardin SR, Mor MS, Katolikova NV, Shemiakova TS, Razenkova V, Ptukha M, Kozlova AA, Murtazina RZ, Smirnova D, Veshchitskii AA, Merkulyeva NS, Volnova AB, Musienko PE, Korzhevskii DE, Budygin EA, Gainetdinov RR* (2022) Trace Amine-Associated Receptor 2 Is Expressed in the Limbic Brain Areas and Is Involved in Dopamine Regulation and Adult Neurogenesis. *Front Behav Neurosci* 16: 847410.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.847410>

18. Kalinina DS, Ptukha MA, Goriainova AV, Merkulyeva NS, Kozlova AA, Murtazina RZ, Shemiakova TS, Kuvarzin SR, Vaganova AN, Volnova AB, Gainetdinov RR, Musienko PE (2021) Role of the trace amine associated receptor 5 (TAAR5) in the sensorimotor functions. *Sci Rep* 11: 23092.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02289-w>
19. Li Y, Lucas-Osma AM, Black S, Bandet MV, Stephens MJ, Vavrek R, Sanelli L, Fenrich KK, Di Narzo AF, Dracheva S, Winship IR, Fouad K, Bennett DJ (2017) Pericytes impair capillary blood flow and motor function after chronic spinal cord injury. *Nat Med* 23: 733–741.
<https://doi.org/10.1038/nm.4331>
20. Moiseenko VI, Apryatina VA, Gainetdinov RR, Apryatin SA (2024) Trace Amine-Associated Receptors' Role in Immune System Functions. *Biomedicines* 12: 893.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12040893>
21. Shum A, Zaichick S, McElroy GS, D'Alessandro K, Alasady MJ, Novakovic M, Peng W, Grebenik EA, Chung D, Flanagan ME, Smith R, Morales A, Stumpf L, McGrath K, Krainc D, Mendillo ML, Prakriya M, Chandel NS, Caraveo G (2023) Octopamine metabolically reprograms astrocytes to confer neuroprotection against α -synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120(17): e2217396120.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2217396120>
22. Shimazu S, Miklya I (2004) Pharmacological studies with endogenous enhancer substances: β -phenylethylamine, tryptamine, and their synthetic derivatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 421–427.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.016>
23. Berry MD (2004) Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. *J Neurochem* 90: 257–271.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02501.x>
24. Berry MD, Juorio AV, Li X-M, Boulton AA (1996) Aromatic l-amino acid decarboxylase: A neglected and misunderstood enzyme. *Neurochem Res* 21: 1075–1087.
<https://doi.org/10.1007/bf02532418>
25. Durden DA, Davis BA (1993) Determination of regional distributions of phenylethylamine and meta- and para-tyramine in rat brain regions and presence in human and dog plasma by an ultra-sensitive negative chemical ion gas chromatography-mass spectrometric (NCI-GC-MS) method. *Neurochem Res* 18: 995–1002.
<https://doi.org/10.1007/bf00966759>
26. Gozal EA (2010) Trace Amines as Novel Modulators of Spinal Motor Function. Georgia Institute of Technology Ph. D thesis. Georgia: Institute of Georgia.
27. Hochman S, Gozal EA (2016) Trace Amines as Intrinsic Monoaminergic Modulators of Spinal Cord Functional Systems. *Trace Amines and Neurological Disorders*. Elsevier. 139–150.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803603-7.00010-0>
28. Ren L-Q, Chen M, Hultborn H, Guo S, Zhang Y, Zhang M (2017) Heterogenic Distribution of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Neurons in the Rat Spinal Cord. *Front Integr Neurosci* 11: 31.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2017.00031>
29. Wienecke J, Ren L-Q, Hultborn H, Chen M, Möller M, Zhang Y, Zhang M (2014) Spinal Cord Injury Enables Aromatic l-Amino Acid Decarboxylase Cells to Synthesize Monoamines. *J Neurosci* 34: 11984–12000.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3838-13.2014>
30. Jaeger CB, Teitelman G, Joh TH, Albert VR, Park DH, Reis DJ (1983) Some Neurons of the Rat Central Nervous System Contain Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylase But Not Monoamines. *Science* 219: 1233–1235.
<https://doi.org/10.1126/science.6131537>
31. D'Andrea G, Terrazzino S, Fortin D, Farruggio A, Rinaldi L, Leon A (2003) HPLC electrochemical detection of trace amines in human plasma and platelets and expression of mRNA transcripts of trace amine receptors in circulating leukocytes. *Neurosci Lett* 346: 89–92.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00573-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00573-1)
32. Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD (2018) Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol Rev* 70: 549–620.
<https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>

33. Муртазина РЗ, Гайнетдинов РР (2019) Трансгенные животные в экспериментальной фармакологии: фокус на рецепторах следовых аминов. Росс физиол журн им ИМ Сеченова 105: 1373–1380. [Murtazina RZ, Gainetdinov RR (2019) Transgenic Animal Models in Experimental Pharmacology: Focus on Trace Amine-Associated Receptors. Russ J Physiol 105: 1373–1380. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0869813919110098>
34. Hochman S (2015) Metabolic recruitment of spinal locomotion: Intracellular neuromodulation by trace amines and their receptors. Neural Regen Res 10: 1940.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.169625>
35. Ono H, Ito H, Fukuda H (1991) 2-Phenylethylamine and methamphetamine enhance the spinal monosynaptic reflex by releasing noradrenaline from the terminals of descending fibers. Jpn J Pharmacol 55: 359–366.
<https://doi.org/10.1254/jjp.55.359>
36. Jackson DM (1975) Beta-phenylethylamine and locomotor activity in mice. Interaction with catecholaminergic neurones and receptors. Arzneimittelforschung 25: 622–626.
37. Paulos MA, Tessel RE (1982) Excretion of β -Phenethylamine Is Elevated in Humans After Profound Stress. Science 215: 1127–1129.
<https://doi.org/10.1126/science.7063846>
38. D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG, Galloni E, De Riva V, Colavito D, Leon A, Rosteghin V, Perini F (2013) The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. Cephalalgia 33: 932–937.
<https://doi.org/10.1177/0333102413480755>
39. D'Andrea G, Nordera G, Pizzolato G, Bolner A, Colavito D, Flaibani R, Leon A (2010) Trace amine metabolism in Parkinson's disease: Low circulating levels of octopamine in early disease stages. Neurosci Lett 469: 348–351.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.12.025>
40. Xie Z, Miller GM (2008) β -Phenylethylamine Alters Monoamine Transporter Function via Trace Amine-Associated Receptor 1: Implication for Modulatory Roles of Trace Amines in Brain. J Pharmacol Exp Ther 325: 617–628.
<https://doi.org/10.1124/jpet.107.134247>
41. Ryu IS, Kim O-H, Kim JS, Sohn S, Choe ES, Lim R-N, Kim TW, Seo J-W, Jang EY (2021) Effects of β -Phenylethylamine on Psychomotor, Rewarding, and Reinforcing Behaviors and Affective State: The Role of Dopamine D1 Receptors. Int J Mol Sci 22: 9485.
<https://doi.org/10.3390/ijms22179485>
42. Foldes A, Costa E (1975) Relationship of brain monoamine and locomotor activity in rats. Biochem Pharmacol 24: 1617–1621.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(75\)90089-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(75)90089-1)
43. Dhillon WS, Bewick GA, White NE, Gardiner JV, Thompson EL, Batavljic A, Murphy KG, Roy D, Patel NA, Scutt JN, Armstrong A, Ghatei MA, Bloom SR (2009) The thyroid hormone derivative 3-iodothyronamine increases food intake in rodents. Diabetes Obes Metab 11: 251–260.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00935.x>
44. James TD, Moffett SX, Scanlan TS, Martin JV (2013) Effects of acute microinjections of the thyroid hormone derivative 3-iodothyronamine to the preoptic region of adult male rats on sleep, thermoregulation and motor activity. Hormones and Behavior 64: 81–88.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.05.004>
45. Manni ME, De Siena G, Saba A, Marchini M, Landucci E, Gerace E, Zazzeri M, Musilli C, Pellegrini-Giampietro D, Maticucci R, Zucchi R, Raimondi L (2013) Pharmacological effects of 3-iodothyronamine (T1AM) in mice include facilitation of memory acquisition and retention and reduction of pain threshold. Br J Pharmacol 168: 354–362.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02137.x>
46. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R (2008) Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol 7: 728–741.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
47. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, He L, Norlin J, Lindblom P, Strittmatter K, Johansson BR, Betsholtz C (2010) Pericytes regulate the blood–brain barrier. Nature 468: 557–561.
<https://doi.org/10.1038/nature09522>

48. *Chopra N, Menounos S, Choi JP, Hansbro PM, Diwan AD, Das A* (2021) Blood-Spinal Cord Barrier: Its Role in Spinal Disorders and Emerging Therapeutic Strategies. *NeuroSci* 3: 1–27. <https://doi.org/10.3390/neurosci3010001>
49. *Montague-Cardoso K, Malcangio M* (2021) Changes in blood–spinal cord barrier permeability and neuroimmune interactions in the underlying mechanisms of chronic pain. *Pain Rep* 6(1): e879. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000879>
50. *Cheng J, Korte N, Nortley R, Sethi H, Tang Y, Attwell D* (2018) Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. *Acta Neuropathol* 136: 507–523. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1893-0>
51. *Lan Y-L, Li S, Lou J-C, Ma X-C, Zhang B* (2019) The potential roles of dopamine in traumatic brain injury: A preclinical and clinical update. *Am J Transl Res* 11: 2616–2631.
52. *Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A, Blachère NE, Bar-Or A* (2015) Neuroinflammation: Ways in Which the Immune System Affects the Brain. *Neurotherapeutics* 12: 896–909. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0385-3>
53. *Krakau K, Hansson A, Karlsson T, De Bousard CN, Tengvar C, Borg J* (2007) Nutritional treatment of patients with severe traumatic brain injury during the first six months after injury. *Nutrition* 23: 308–317. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.010>
54. *Zhu S, Chen M, Ying Y, Wu Q, Huang Z, Ni W, Wang X, Xu H, Bennett S, Xiao J, Xu J* (2022) Versatile subtypes of pericytes and their roles in spinal cord injury repair, bone development and repair. *Bone Res* 10: 30. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00203-2>
55. *Li Y, Li L, Stephens MJ, Zenner D, Murray KC, Winship IR, Vavrek R, Baker GB, Fouad K, Bennett DJ* (2014) Synthesis, transport, and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats. *J Neurophysiol* 111: 145–163. <https://doi.org/10.1152/jn.00508.2013>
56. *Azam B, Wienecke J, Jensen DB, Azam A, Zhang M* (2015) Spinal Cord Hemisection Facilitates Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Cells to Produce Serotonin in the Subchronic but Not the Chronic Phase. *Neural Plasticity* 2015: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/549671>
57. *Almeida VM, Paiva AE, Sena IFG, Mintz A, Magno LAV, Birbrair A* (2018) Pericytes Make Spinal Cord Breathless after Injury. *Neuroscientist* 24: 440–447. <https://doi.org/10.1177/1073858417731522>
58. *Wang D, Lu P* (2017) More complication after chronic spinal cord injury: Impairment of blood flow, which could be potentially restored for functional improvement. *J Xiangya Med* 2: 72. <https://doi.org/10.21037/jxym.2017.10.02>
59. *Picoli CC, Coimbra-Campos LMC, Guerra DAP, Silva WN, Prazeres PHDM, Costa AC, Magno LAV, Romano-Silva MA, Mintz A, Birbrair A* (2019) Pericytes Act as Key Players in Spinal Cord Injury. *Am J Pathol* 189: 1327–1337. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.03.008>
60. *Dias DO, Kim H, Holl D, Werne Solnestam B, Lundeberg J, Carlén M, Göritz C, Frisén J* (2018) Reducing Pericyte-Derived Scarring Promotes Recovery after Spinal Cord Injury. *Cell* 173: 153–165.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.004>
61. *Fernández-Klett F, Potas JR, Hilpert D, Blazej K, Radke J, Huck J, Engel O, Stenzel W, Genové G, Priller J* (2013) Early Loss of Pericytes and Perivascular Stromal Cell-Induced Scar Formation after Stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 33: 428–439. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.187>
62. *McAdoo DJ, Xu G-Y, Robak G, Hughes MG* (1999) Changes in Amino Acid Concentrations over Time and Space around an Impact Injury and Their Diffusion Through the Rat Spinal Cord. *Exp Neurol* 159: 538–544. <https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7166>
63. *Henley CM, Muszynski C, Cherian L, Robertson CS* (1996) Activation of Ornithine Decarboxylase and Accumulation of Putrescine after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 13: 487–496. <https://doi.org/10.1089/neu.1996.13.487>
64. *Shohami E, Nates JL, Glantz L, Trembovler V, Shapira Y, Bachrach U* (1992) Changes in brain polyamine levels following head injury. *Exp Neurol* 117: 189–195. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(92\)90126-B](https://doi.org/10.1016/0014-4886(92)90126-B)

65. *Christian SL, Berry MD* (2018) Trace Amine-Associated Receptors as Novel Therapeutic Targets for Immunomodulatory Disorders. *Front Pharmacol* 9: 680.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00680>
66. *Babusyte A, Kothhoff M, Fiedler J, Krautwurst D* (2013) Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *J Leukoc Biol* 93: 387–394.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0912433>
67. *Polini B, Ricardi C, Bertolini A, Carnicelli V, Rutigliano G, Saponaro F, Zucchi R, Chiellini G* (2023) T1AM/TAAR1 System Reduces Inflammatory Response and β -Amyloid Toxicity in Human Microglial HMC3 Cell Line. *Int J Mol Sci* 24: 11569.
<https://doi.org/10.3390/ijms241411569>
68. *Laurino A, Gencarelli M, Raimondi L* (2021) The 3-iodothyronamine (T1AM) and the 3-iodothyroacetic acid (TAI) indicate a novel connection with the histamine system for neuroprotection. *Eur J Pharmacol* 912: 174606.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174606>
69. *Musilli C, De Siena G, Manni ME, Logli A, Landucci E, Zucchi R, Saba A, Donzelli R, Passani MB, Provensi G, Raimondi L* (2014) Histamine mediates behavioural and metabolic effects of 3-iodothyroacetic acid, an endogenous end product of thyroid hormone metabolism. *Br J Pharmacol* 171: 3476–3484.
<https://doi.org/10.1111/bph.12697>
70. *Cöster M, Biebermann H, Schöneberg T, Stäubert C* (2015) Evolutionary Conservation of 3-iodothyronamine as an Agonist at the Trace Amine-Associated Receptor 1. *Eur Thyroid J* 4: 9–20.
<https://doi.org/10.1159/000430839>
71. *Lee J-S, Jang B-S, Chung C-M, Choi I, Kim J-G, Park SH* (2013) In vivo molecular imaging of [125 I]-labeled 3-iodothyronamine: A hibernation-inducing agent. *Appl Radiat Isotop* 73: 74–78.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.11.017>
72. *Rouble AN, Hefler J, Mamady H, Storey KB, Tessier SN* (2013) Anti-apoptotic signaling as a cytoprotective mechanism in mammalian hibernation. *Peer J* 1: e29.
<https://doi.org/10.7717/peerj.29>
73. *Lv J, Liao J, Tan W, Yang L, Shi X, Zhang H, Chen L, Wang S, Li Q* (2018) 3-Iodothyronamine Acting through an Anti-Apoptotic Mechanism Is Neuroprotective Against Spinal Cord Injury in Rats. *Ann Clin Lab Sci* 48: 736–742.
74. *Mojša B, Mora S, Bossowski JP, Lassot I, Desagher S* (2015) Control of neuronal apoptosis by reciprocal regulation of NFATc3 and Trim17. *Cell Death Differ* 22: 274–286.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2014.141>
75. *Bellusci L, Laurino A, Sabatini M, Sestito S, Lenzi P, Raimondi L, Rapposelli S, Biagioni F, Fornai F, Salvetti F, Rossi L, Zucchi R, Chiellini G* (2017) New Insights into the Potential Roles of 3-iodothyronamine (T1AM) and Newly Developed Thyronamine-Like TAAR1 Agonists in Neuroprotection. *Front Pharmacol* 8: 905.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00905>
76. *Cisneros IE, Ghorpade A* (2014) Methamphetamine and HIV-1-induced neurotoxicity: Role of trace amine associated receptor 1 cAMP signaling in astrocytes. *Neuropharmacology* 85: 499–507.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.011>
77. *Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, Alberini CM* (2011) Astrocyte-Neuron Lactate Transport Is Required for Long-Term Memory Formation. *Cell* 144: 810–823.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.018>
78. *Neis VB, Rosa PB, Olescowicz G, Rodrigues ALS* (2017) Therapeutic potential of agmatine for CNS disorders. *Neurochem Int* 108: 318–331.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.006>
79. *Gawali NB, Bulani VD, Gursahani MS, Deshpande PS, Kothavade PS, Juvekar AR* (2017) Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrenergic signalling pathway. *Brain Res* 1663: 66–77.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.03.004>
80. *Kuo J-R, Lo C-J, Chang C-P, Lin K-C, Lin M-T, Chio C-C* (2011) Agmatine-Promoted Angiogenesis, Neurogenesis, and Inhibition of Gliosis-Reduced Traumatic Brain Injury in Rats. *J Trauma* 71: E87–E93.
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31820932e2>

81. *Park YM, Lee WT, Bokara KK, Seo SK, Park SH, Kim JH, Yenari MA, Park KA, Lee JE* (2013) The Multifaceted Effects of Agmatine on Functional Recovery after Spinal Cord Injury through Modulations of BMP-2/4/7 Expressions in Neurons and Glial Cells. *PLoS One* 8: e53911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053911>
82. *Dyuzizen IV, Balashova TV, Lamash NE, Mnatsakanyan LA, Shoumatov VB* (2013) Neurotransmitter role of agmatine, its interaction with classic neuromediators and contribution to mechanism of pain development. *Pac Med J* (4): 22–27.
83. *Barua S, Kim JY, Lee JE* (2019) Role of Agmatine on Neuroglia in Central Nervous System Injury. *Brain Neurorehabil* 12: e2. <https://doi.org/10.12786/bn.2019.12.e2>
84. *Firat T, Kukner A, Ayturk N, Gezici AR, Serin E, Ozogul C, Tore F* (2021) The Potential Therapeutic Effects of Agmatine, Methylprednisolone, and Rapamycin on Experimental Spinal Cord Injury. *Cell J* 23(6): 701–707. <https://doi.org/10.22074/cellj.2021.7198>
85. *Kim JH, Kim JY, Mun CH, Suh M, Lee JE* (2017) Agmatine Modulates the Phenotype of Macrophage Acute Phase after Spinal Cord Injury in Rats. *Exp Neurobiol* 26: 278–286. <https://doi.org/10.5607/en.2017.26.5.278>
86. *Goracke-Postle CJ, Nguyen HOX, Stone LS, Fairbanks CA* (2006) Release of tritiated agmatine from spinal synaptosomes. *Neuroreport* 17: 13–17. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000192739.38653.aa>
87. *Fairbanks CA, Schreiber KL, Brewer KL, Yu C-G, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Grocholski BM, Shoeman DW, Kehl LJ, Regunathan S, Reis DJ, Yezierski RP, Wilcox GL* (2000) Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 10584–10589. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.19.10584>
88. *Kotil K, Kuscuoglu U, Kirali M, Uzun H, Akçetin M, Bilge T* (2006) Investigation of the dose-dependent neuroprotective effects of agmatine in experimental spinal cord injury: A prospective randomized and placebo–control trial. *J Neurosurg Spine* 4: 392–399. <https://doi.org/10.3171/spi.2006.4.5.392>
89. *Gilad GM, Gilad VH* (2000) Accelerated functional recovery and neuroprotection by agmatine after spinal cord ischemia in rats. *Neurosci Lett* 296: 97–100. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01625-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01625-6)
90. *Kim JY, Lee YW, Kim JH, Lee WT, Park KA, Lee JE* (2015) Agmatine Attenuates Brain Edema and Apoptotic Cell Death after Traumatic Brain Injury. *J Korean Med Sci* 30: 943. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.7.943>
91. *Sengul G, Takci E, Malcok UA, Akar A, Erdogan F, Kadioglu HH, Aydin IH* (2008) A preliminary histopathological study of the effect of agmatine on diffuse brain injury in rats. *J Clin Neurosci* 15: 1125–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.11.005>
92. *Reis DJ, Regunathan S* (2000) Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci*. 21: 187–193. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01460-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01460-7)
93. *Kotagale NR, Taksande BG, Inamdar NN* (2019) Neuroprotective offerings by agmatine. *Neurotoxicology* 73: 228–245. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.05.001>
94. *Glyakina AV, Pavlov CD, Sopova JV, Gainetdinov RR, Leonova EI, Galzitskaya OV* (2021) Search for Structural Basis of Interactions of Biogenic Amines with Human TAAR1 and TAAR6 Receptors. *Int J Mol Sci* 23: 209. <https://doi.org/10.3390/ijms23010209>
95. *Rieck J, Skatchkov SN, Derst C, Eaton MJ, Veh RW* (2022) Unique Chemistry, Intake, and Metabolism of Polyamines in the Central Nervous System (CNS) and Its Body. *Biomolecules* 12: 501. <https://doi.org/10.3390/biom12040501>
96. *Iorgulescu JB, Patel SP, Louro J, Andrade CM, Sanchez AR, Pearse DD* (2015) Acute Putrescine Supplementation with Schwann Cell Implantation Improves Sensory and Serotonergic Axon Growth and Functional Recovery in Spinal Cord Injured Rats. *Neural Plasticity* 2015: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/186385>

97. Herzog C, Greenald D, Larraz J, Keatinge M, Herrgen L (2020) RNA-seq analysis and compound screening highlight multiple signalling pathways regulating secondary cell death after acute CNS injury *in vivo*. *Biol Open* 9: bio050260.
<https://doi.org/10.1242/bio.050260>
98. Mautes AEM, Paschen W, Röhn G, Nacimiento AC (1999) Changes in ornithine decarboxylase activity and putrescine concentrations after spinal cord compression injury in the rat. *Neurosci Lett* 264: 153–156.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00197-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00197-4)
99. Zahedi K, Huttinger F, Morrison R, Murray-Stewart T, Casero RA, Strauss KI (2010) Polyamine Catabolism Is Enhanced after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 27: 515–525.
<https://doi.org/10.1089/neu.2009.1097>
100. Shih JC (2018) Monoamine oxidase isoenzymes: Genes, functions and targets for behavior and cancer therapy. *J Neural Transm* 125: 1553–1566.
<https://doi.org/10.1007/s00702-018-1927-8>
101. Chen K, Palagashvili T, Hsu W, Chen Y, Tabakoff B, Hong F, Shih AT, Shih JC (2022) Brain injury and inflammation genes common to a number of neurological diseases and the genes involved in the genesis of GABAergic neurons are altered in monoamine oxidase B knockout mice. *Brain Res* 1774: 147724.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147724>
102. Sotnikova TD, Budygin EA, Jones SR, Dykstra LA, Caron MG, Gainetdinov RR (2004) Dopamine transporter-dependent and -independent actions of trace amine β -phenylethylamine. *J Neurochem* 91: 362–373.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02721.x>
103. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, Darland T, Suchland KL, Pasumamula S, Kennedy JL, Olson SB, Magenis RE, Amara SG, Grandy DK (2001) Amphetamine, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, Lysergic Acid Diethylamide, and Metabolites of the Catecholamine Neurotransmitters Are Agonists of a Rat Trace Amine Receptor. *Mol Pharmacol* 60: 1181–1188.
<https://doi.org/10.1124/mol.60.6.1181>
104. Doyle KP, Suchland KL, Ciesielski TMP, Lessov NS, Grandy DK, Scanlan TS, Stenzel-Poore MP (2007) Novel Thyroxine Derivatives, Thyronamine and 3-iodothyronamine, Induce Transient Hypothermia and Marked Neuroprotection Against Stroke Injury. *Stroke* 38: 2569–2576.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480277>
105. Motohashi N, Nakagawara M, Semba J, Ishii K, Watanabe A, Kariya T (1983) [Effect of beta-phenylethylamine on locomotor activity and brain catecholamine metabolism in mice]. *Yakubutsu Seishin Kodo* 3: 67–75.
106. Espinoza S, Salahpour A, Masri B, Sotnikova TD, Messa M, Barak LS, Caron MG, Gainetdinov RR (2011) Functional Interaction between Trace Amine-Associated Receptor 1 and Dopamine D2 Receptor. *Mol Pharmacol* 80: 416–425.
<https://doi.org/10.1124/mol.111.073304>
107. Leo D, Mus L, Espinoza S, Hoener MC, Sotnikova TD, Gainetdinov RR (2014) Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: Role of D2 dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology* 81: 283–291.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.007>
108. Harmeier A, Obermueller S, Meyer CA, Revel FG, Buchy D, Chaboz S, Dernick G, Wettstein JG, Iglesias A, Rolink A, Bettler B, Hoener MC (2015) Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3 β signaling of TAAR1 and D2R heteromers. *Eur J Pharmacol* 25: 2049–2061.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.011>
109. Racaud-Sultan C, Vergnolle N (2021) GSK3 β , a Master Kinase in the Regulation of Adult Stem Cell Behavior. *Cells* 10: 225.
<https://doi.org/10.3390/cells10020225>
110. Jiang W, He F, Ding G, Wu J (2023) Dopamine inhibits pyroptosis and attenuates secondary damage after spinal cord injury in female mice. *Neurosci Lett* 792: 136935.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136935>
111. Hou S, Carson DM, Wu D, Klaw MC, Houle JD, Tom VJ (2016) Dopamine is produced in the rat spinal cord and regulates micturition reflex after spinal cord injury. *Exp Neurol* 285: 136–146.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.12.001>

112. *Verduzco-Mendoza A, Carrillo-Mora P, Avila-Luna A, Gálvez-Rosas A, Olmos-Hernández A, Mota-Rojas D, Bueno-Nava A* (2021) Role of the Dopaminergic System in the Striatum and Its Association with Functional Recovery or Rehabilitation After Brain Injury. *Front Neurosci* 15: 693404.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.693404>
113. *Reimer MM, Norris A, Ohnmacht J, Patani R, Zhong Z, Dias TB, Kuscha V, Scott AL, Chen Y-C, Rozov S, Frazer SL, Wyatt C, Higashijima S, Patton EE, Panula P, Chandran S, Becker T, Becker CG* (2013) Dopamine from the Brain Promotes Spinal Motor Neuron Generation during Development and Adult Regeneration. *Developmental Cell* 25: 478–491.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.04.012>
114. *Sotnikova TD, Zorina OI, Ghisi V, Caron MG, Gainetdinov RR* (2008) Trace amine associated receptor 1 and movement control. *Parkinson Relat Disord* 14: S99–S102.
<https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2008.04.006>
115. *Sotnikova TD, Caron MG, Gainetdinov RR* (2009) Trace Amine-Associated Receptors as Emerging Therapeutic Targets: TABLE 1. *Mol Pharmacol* 76: 229–235.
<https://doi.org/10.1124/mol.109.055970>
116. *Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, Bunzow JR, Grandy DK, Hoener MC* (2005) Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85: 372–385.
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.11.010>
117. *Perrin FE, Noristani HN* (2019) Serotonergic mechanisms in spinal cord injury. *Exp Neurol* 318: 174–191.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.05.007>
118. *Ghosh M, Pearse DD* (2015) The role of the serotonergic system in locomotor recovery after spinal cord injury. *Front Neural Circuits* 8: 151.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00151>
119. *Bilchak JN, Caron G, Côté M-P* (2021) Exercise-Induced Plasticity in Signaling Pathways Involved in Motor Recovery after Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 22: 4858.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094858>
120. *Zhou S-Y, Goshgarian HG* (2000) 5-Hydroxytryptophan-induced respiratory recovery after cervical spinal cord hemisection in rats. *J Appl Physiol* 89: 1528–1536.
<https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.4.1528>
121. *Zhang Z, Rasmussen L, Saraswati M, Koehler RC, Robertson C, Kannan S* (2019) Traumatic Injury Leads to Inflammation and Altered Tryptophan Metabolism in the Juvenile Rabbit Brain. *J Neurotrauma* 36: 74–86.
<https://doi.org/10.1089/neu.2017.5450>
122. *Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, Dilloo D* (2004) Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 103: 4619–4621.
<https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-3909>
123. *Busto R, Dietrich WD, Globus MY-T, Alonso O, Ginsberg MD* (1997) Extracellular Release of Serotonin following Fluid-Percussion Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma* 14: 35–42.
<https://doi.org/10.1089/neu.1997.14.35>
124. *Shi M, Mi L, Li F, Li Y, Zhou Y, Chen F, Liu L, Chai Y, Yang W, Zhang J, Chen X* (2022) Fluvoxamine Confers Neuroprotection via Inhibiting Infiltration of Peripheral Leukocytes and M1 Polarization of Microglia/Macrophages in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 39: 1240–1261.
<https://doi.org/10.1089/neu.2021.0355>
125. *Bertels H, Vicente-Ortiz G, El Kanbi K, Takeoka A* (2022) Neurotransmitter phenotype switching by spinal excitatory interneurons regulates locomotor recovery after spinal cord injury. *Nat Neurosci* 25: 617–629.
<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01067-9>
126. *Sobrido-Camean D, Rodicio M, Barreiro-Iglesias A* (2018) Serotonin controls axon and neuronal regeneration in the nervous system: Lessons from regenerating animal models. *Neural Regen Res* 13: 237.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.226387>

127. *Revel FG, Moreau J-L, Gainetdinov RR, Bradaia A, Sotnikova TD, Mory R, Durkin S, Zbinden KG, Norcross R, Meyer CA, Metzler V, Chaboz S, Ozmen L, Trube G, Pouzet B, Bettler B, Caron MG, Wettstein JG, Hoener MC* (2011) TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 8485–8490.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1103029108>
128. *Laurino A, De Siena G, Saba A, Chiellini G, Landucci E, Zucchi R, Raimondi L* (2015) In the brain of mice, 3-iodothyronamine (T1AM) is converted into 3-iodothyroacetic acid (TA1) and it is included within the signaling network connecting thyroid hormone metabolites with histamine. *Eur J Pharmacol* 761: 130–134.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.038>
129. *Zilberg G, Parpounas AK, Warren AL, Yang S, Wacker D* (2024) Molecular basis of human trace amine-associated receptor 1 activation. *Nat Commun* 15: 108.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-44601-4>
130. *Sharma HS, Patnaik R, Muresanu DF, Lafuente JV, Ozkizilcik A, Tian ZR, Nozari A, Sharma A* (2017) Histaminergic Receptors Modulate Spinal Cord Injury-Induced Neuronal Nitric Oxide Synthase Upregulation and Cord Pathology: New Roles of Nanowired Drug Delivery for Neuroprotection. *Int Rev Neurobiol* 137: 65–98.
<https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.09.001>
131. *Sharma HS, Vannemreddy P, Patnaik R, Patnaik S, Mohanty S* (2006) Histamine receptors influence blood-spinal cord barrier permeability, edema formation, and spinal cord blood flow following trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir Suppl* 96: 316–321.
https://doi.org/10.1007/3-211-30714-1_67
132. *Huang S-B, Zhao H-D, Wang L-F, Sun M-F, Zhu Y-L, Wu Y-B, Xu Y-D, Peng S-X, Cui C, Shen Y-Q* (2017) Intradiencephalon injection of histamine inhibited the recovery of locomotor function of spinal cord injured zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun* 489: 275–280.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.158>
133. *Lozada A, Maegele M, Stark H, Neugebauer EMA, Panula P* (2005) Traumatic brain injury results in mast cell increase and changes in regulation of central histamine receptors. *Neuropathol Appl Neurobiol* 31: 150–162.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00622.x>
134. *Zhou Z, An Q, Zhang W, Li Y, Zhang Q, Yan H* (2024) Histamine and receptors in neuroinflammation: Their roles on neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* 465: 114964.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114964>
135. *Xu J, Zhang X, Qian Q, Wang Y, Dong H, Li N, Qian Y, Jin W* (2018) Histamine upregulates the expression of histamine receptors and increases the neuroprotective effect of astrocytes. *J Neuroinflammation* 15: 41.
<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1068-x>
136. *Carthy E, Ellender T* (2021) Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front Neurosci* 15: 680214.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680214>

Role of Trace Amines and Their Receptors in Neuroinflammation Development and Posttraumatic Spinal Cord and Brain Repair

A. D. Buglinina^a, E. A. Romanyuk^a, S. I. Milov^a, A. A. Chesnokov^a, D. S. Kalinina^{a, b, c, *},
and P. E. Musienko^{d, e, f, **}

^aSirius University of Science and Technology, Neurobiology, Sirius Federal Territory, Russia

^bSt Petersburg State University, Institute of Translational Biomedicine, St Petersburg, Russia

^cSechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

^dPavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

^eLIFT Center (Life Improvement by Future Technologies), Moscow, Russia

^fFederal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

*e-mail: kalinina.ds@talantiuspeh.ru

**e-mail: pol-spb@mail.ru

Traumatic spinal cord and brain injuries are grave neurological conditions manifesting as a partial or total disruption of motor, sensory and autonomic functions, and in the case of traumatic brain injury, able to cause headaches and migraines, memory impairment and other cognitive dysfunctions. Central nervous system injuries evoke severe neuroinflammation characterized by an acute reactivity of microglia, macrophages and astrocytes, which leads to such long-term consequences as local scarring, gliosis, and myelination defects that significantly affect brain development and function. Trace amines (TAs) can significantly contribute to the development of neuroinflammation and hypoxia in spinal cord and brain injuries. Some individual TAs are able to influence reparative processes, e.g., 3-iodothyronamine is involved in the regulation of apoptosis, octopamine modulates the state of astrocytes, agmatine affects post-injury expression of trophic factors and neurogenesis. Moreover, such TAs as tyramine, tryptamine and β -phenylethylamine, as well as trace amine-associated receptors (TAARs), act as functional neuromodulators in the spinal cord and brain, and affect locomotor activity irrespective of the descending projections of classical monoamines. This review summarizes the data on the role of various TAs and TAARs in the development of inflammatory processes during spinal cord and brain injuries, as well as addresses the prospects for their potential therapeutic applications.

Keywords: trace amines, TAAR, spinal cord injury, traumatic brain injury, neuroinflammation