
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ
ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА**

© 2025 г. А. А. Чесноков¹, Д. С. Калинина^{1,2,3,*}, А. Э. Махортых¹, Д. В. Хузин¹,
П. Е. Мусиенко^{2,4,5,**}

¹Научно-технологический университет “Сириус”, направление “Нейробиология”,
Сочи, 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

⁵Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

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

**Email: pol-spb@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2025 г.

После доработки 16.06.2025 г.

Принята к публикации 16.06.2025 г.

Травма спинного мозга (ТСМ) – это неврологическое заболевание с хроническим течением, вызванное поражением тканей спинного мозга и нередко сопровождающееся тяжелыми мультисистемными осложнениями, нарушением вегетативных функций, риском развития депрессивных состояний, резким снижением уровня жизни и инвалидизацией пациентов. Дофамин играет важную роль в регуляции моторных функций и иммунного ответа, что делает его перспективным вектором для разработки терапии после ТСМ. В данном обзоре рассматриваются источники дофамина в спинном мозге, его роль в нейропластичности, а также влияние на нейротрофические факторы и нейрогенез. Дофамин модулирует синаптическую пластичность через рецепторы D1 и D2, способствуя росту аксонов и синаптогенезу. Он также может стимулировать синтез нейротрофических факторов, таких как BDNF, GDNF, NGF, EGF, FGF-2 и CNTF, которые поддерживают выживаемость нейронов и уменьшают воспаление. Кроме того, дофамин регулирует дифференцировку, миелинизацию, иммунные реакции, подавляя синтез провоспалительных цитокинов и усиливая противовоспалительные процессы. Несмотря на терапевтический потенциал, двойственная роль дофамина в некоторых процессах, таких как подавление ангиогенеза, требует дальнейшего изучения. Этот обзор подчеркивает многогранную роль дофамина в восстановлении после ТСМ и его потенциал для разработки новых стратегий лечения.

Ключевые слова: травма спинного мозга, нейромедиаторы, моноамины, дофамин, нейровоспаление, трофические факторы, нейрогенез, спинной мозг

DOI: 10.31857/S0869813925080038, **EDN:** NAEIJI

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) представляет собой повреждение спинного мозга, вызванное острым или хроническим физическим воздействием, которое приводит к полной или частичной потере функций ниже уровня поражения. Частота встречаемости ТСМ превалирует у мужского населения на протяжении всей жизни и увеличивается с возрастом, однако к 65 годам межполовое соотношение становится менее выраженным, и наиболее частой причиной ТСМ становятся падения. Существует зависимость тяжести течения заболевания, его исхода, а также возможных осложнений от затронутого сегмента спинного мозга и степени его повреждения – поражения шейных сегментов и полное пересечение спинного мозга ассоциированы с худшим прогнозом у пациентов [1]. ТСМ характеризуется наличием первичных и вторичных механизмов повреждения. Первичное повреждение возникает непосредственно в момент травмы и связано с механическим разрушением тканей спинного мозга. В результате данного воздействия высвобождаются ионы кальция, свободный глутамат, активные формы кислорода и внутриклеточное содержимое, что приводит к дополнительному повреждению структур нервной ткани. Вторичное повреждение развивается в течение нескольких часов или дней после травмы и представляет собой каскад патологических процессов, которые усугубляют исходное повреждение. Разрушение прилежащих сосудов и кровотечение вызывают нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и приводят к ишемии. Этот процесс характеризуется обильной инвазией иммунных клеток и провоспалительной активацией глии, что приводит к масштабному нейровоспалению и запуску процессов индуцированной клеточной гибели. В результате длительного, комбинированного воздействия повреждающих факторов, свободных радикалов и медиаторов запускается каскад молекулярных и биохимических реакций, приводящий к массовому некрозу и апоптозу клеток спинного мозга и дальнейшему распространению воспаления, при этом объем потерянных клеток нередко превосходит первичное поражение [2]. На сегодняшний день отсутствуют методы, позволяющие достичь полного выздоровления пациентов, однако разработки новых стратегий лечения и поиск возможных мишеней для терапии продолжаются.

В ЦНС дофамин является не только нейромедиатором эмоционально-волевой сферы и системы вознаграждения, но также оказывает решающее значение в контроле моторных функций. Дофаминергические нейроны участвуют в модуляции двигательной активности, координации движений и поддержании мышечного тонуса [3, 4]. Кроме того, данный медиатор активно задействован в регуляции работы иммунной системы. Благодаря воздействию на иммунокомпетентные клетки дофамин модулирует воспалительную реакцию и потенциально может снизить последствия вторичного повреждения спинного мозга после ТСМ [5]. Также дофамин способен стимулировать локомоцию на уровне спинного мозга и влиять на синаптическую пластичность, способствуя восстановлению утраченных функций [6, 7]. Действие дофамина опосредуется влиянием на его рецепторы. Существует пять основных форм дофаминовых рецепторов: D1–D5, каждый из них является metabotropным, опосредуя свое действие через активацию системы вторичных посредников. D1 и D5 составляют группу D1-подобных рецепторов и являются возбуждающими, тогда как совокупность D2, D3, D4 – тормозными и называются D2-подобными рецепторами [8]. Влияние дофамина на процессы нейропластичности может быть опосредовано через мономерные, димерные и олигомерные рецепторные комплексы, сформированные различными подтипами рецепторов, которые также могут объединяться с другими GPCR и лиганд-связывающими каналами. Например, через гомодимерные комплексы, такие как D1R-D2R, D2R-D4R, D1R-D3R, D2R-D3R и D2R-D5R, или через более сложную систему олигомерных комплексов, которая включает дофаминовые

рецепторы, связанные с глутаматергическими mGlu5- и NMDA-рецепторами, серотониновыми 5-HT_{2A}, аденозиновыми A₁ и A₂, гистаминовыми H₃. Такие комплексы способны проявлять различные функциональные свойства, отличные от свойств отдельных рецепторов [9, 10]. Таким образом, способность дофамина модулировать активность двигательной системы, регулировать иммунный ответ при патологических процессах и влиять на пластичность делает перспективным его использование для восстановления после ТСМ.

ИСТОЧНИКИ ДОФАМИНА В СПИННОМ МОЗГЕ

Дофаминергические волокна и окончания были обнаружены в интермедиолатеральных колоннах, во всех пластинах задних рогов и вокруг центрального канала у различных видов млекопитающих, включая приматов [11]. Спинальный дофамин имеет два основных источника происхождения: нисходящие проекции из головного мозга и собственные катехоламиновые нейроны спинного мозга.

Проекции в спинной мозг берут начало из дофаминергических ядер A10 и A11. Ядро A10 относится к группе дофаминергических нейронов, расположенных в вентральной покрывке среднего мозга. Эти нейроны являются частью консервативных структур, характерных для всех млекопитающих, включая человека [12]. Хотя ядро A10 в первую очередь связано с вознаграждением и мотивацией, его нисходящие пути также играют важную роль в управлении моторикой, что свидетельствует о сложной взаимосвязи между мотивацией и двигательной активностью. Эти пути объединяют различные двигательные команды и модулируют спинномозговые цепи, облегчая движение [13]. Проекция в спинной мозг от ядра A10 особенно выражена в пластинке I по Рекседу дорсального рога, участвующей в обработке боли [14]. A13 также участвует в дофаминергической иннервации спинного мозга, но в меньшей степени. Однако именно A11 выделено как основной источник дофамина в спинном мозге млекопитающих [4, 13, 15]. Это ядро состоит примерно из 150–300 нейронов. Было обнаружено, что нейроны A11 экспрессируют ключевые ферменты, связанные с синтезом дофамина: тирозингидроксилазу (TH), декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (AADC), везикулярный переносчик моноаминов 2 (VMAT2). Также показано, что нейроны ядра A11 не экспрессируют дофаминовый транспортер (DAT), который обычно участвует в обратном захвате дофамина из синаптической щели [15–17]. Его отсутствие позволяет предположить, что действие дофамина, высвобождаемого нейронами A11, может быть более продолжительным по сравнению с таковым у обычных дофаминовых нейронов, в которых функцию обратного захвата преимущественно выполняет DAT [18]. Показано, что фотостимуляция каналородопсин-трансфицированных (ChR2) нейронов ядра A11 у мышей вызывает значительное повышение двигательной активности как при локомоции, так и при нелокомоторных действиях (коррекции осанки, груминг и т.д.). Таким образом, нейроны A11 влияют не только на передвижение, но и на другие аспекты двигательного поведения [19].

Собственные катехоламиновые нейроны составляют небольшую группу клеток с неравномерным распределением на протяжении спинного мозга и, по-видимому, не вносят существенный вклад в синтез дофамина [20]. Еще одним потенциальным источником нейромедиатора в спинном мозге являются моноферментные клетки, экспрессирующие AADC, которые способны синтезировать моноамины и следовые амины из их предшественников [21]. После ТСМ происходит фенотипическая модификация этих клеток в результате нарушения супраспинального торможения, что повышает их способность к синтезу дофамина из леводопы [22]. Дофаминергическая медиация играет важнейшую роль в нейромодуляции и пластичности, запуске различных двигательных программ и регуляции болевых сигналов.

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА НЕЙРОПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СПИННОМ МОЗГЕ

Нейропластичность – это динамический процесс в нервной системе, приводящий к функциональным и анатомическим изменениям, восстановлению или реструктуризации нейронных сетей в ответ на обучение или повреждение. Основные механизмы включают гибель и образование новых нейронов (будут рассмотрены в отдельной главе), изменения в синаптической передаче (увеличение или уменьшение числа синапсов, реорганизацию рецепторов) и структурные изменения нейронов, такие как ветвление дендритов и образование аксональных коллатералей [9]. Эти процессы лежат в основе адаптации нервной системы и восстановлении после травм. Нейропластичность и ее механизмы присутствуют не только в физиологических ситуациях, но и в патологических, таких как ТСМ, которая приводит к нарушению связей между головным и спинным мозгом, вызывая реорганизацию контактов афферентных нейронов и интернейронов. Такая “патологическая” пластичность приводит к усилению передачи нервных импульсов по сохранившимся путям для компенсации утраченных функций [23], однако может вызывать и вегетативные дисфункции или нейропатическую боль [24, 25]. Активация нейрональных сетей посредством электрической стимуляции [26, 27] или фармакологического воздействия на нейромедиаторные системы [28] может предотвращать патологические изменения нейросетей спинного мозга при ТСМ (рис. 1).

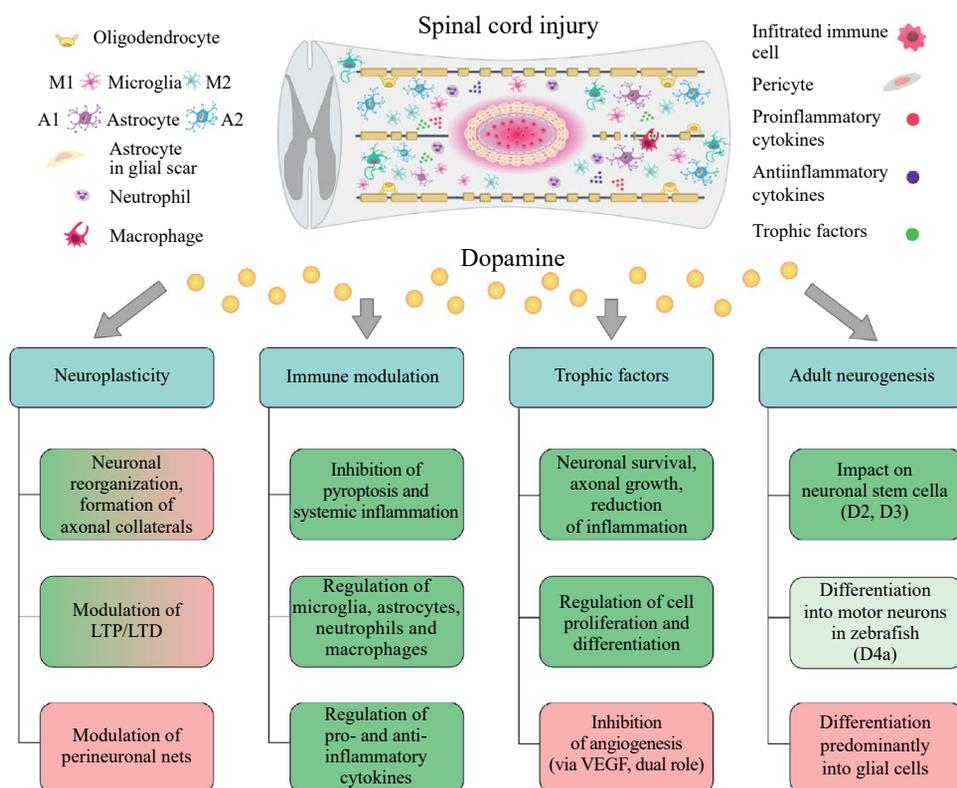


Рис. 1. Модуляторные эффекты дофамина при травме спинного мозга. Дофамин вовлечен в регуляцию нейропластичности, иммунных реакций, синтез трофических факторов, а также нейрогенез в зрелом возрасте.

Синаптическая пластичность

Долговременная депрессия (LTD) и долговременная потенция (LTP) участвуют в организации нейронных сетей спинного мозга в норме и после ТСМ. LTP способствует усилению синаптической передачи за счет ветвления терминалей аксонов и синаптогенеза, тогда как LTD ослабляет синаптические связи, обеспечивая гибкость нейронных сетей [29, 30]. Похожие эффекты наблюдаются в интернейронах и мотонейронах спинного мозга [31]. Способность дофамина воздействовать на эти процессы была показана в разных областях ЦНС, где он оказывает модулирующее влияние на внутриклеточную концентрацию ионов кальция и цАМФ [3].

Дофамин, действуя на D1- и D2-подобные рецепторы, способен стимулировать процессы синаптической пластичности, опосредованные NMDA- и AMPA-рецепторами. D1-рецепторы могут влиять на локализацию NMDA-рецепторов к глутамату, формируя с ними динамические структуры на возбуждающих синапсах, таким образом воздействуя на синаптическую пластичность, как было показано для структур гиппокампа [32]. D1-NMDA гетеромерный комплекс делает NMDA-рецепторы более восприимчивыми к активации высвобождаемым дофамином [10]. В то же время отмечается, что активация рецептора NMDA способствует транслокации D1R к плазматической мембране и усиливает D1-опосредованное накопление циклического АМФ, что приводит к общему повышению активности D1 [33]. Напротив, прямое взаимодействие D1 с NR1-субъединицей NMDA-рецептора снижает токи ионов и NMDA-опосредованную эксайтотоксичность [34]. В спинном мозге было показано, что D1-подобные рецепторы способны подавлять NMDA-зависимую LTP [35].

Открытие NMDA-каналов способствует транспортировке ионов кальция внутрь клетки, что активирует Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути, модулируя экспрессию AMPA-рецепторов на постсинаптической поверхности. Согласно имеющимся данным, кратковременная стимуляция D1-подобных рецепторов приводит к увеличению GluR1-содержащих AMPA-рецепторов на внесинаптических участках префронтальной коры через механизм, зависимый от протеинкиназы А [36]. Это ведет к усилению LTP, что говорит об усилении синаптической передачи [37, 38] и активности нейронов [35]. Показано, что дофамин усиливает возбуждающую синаптическую передачу спинальных мотонейронов и интернейронов, в том числе AMPA-опосредованную глутаматергическую передачу, за счет снижения следовой гиперполяризации, что приводит к повышению скорости их активации [39].

Образование комплекса между D5 и $\gamma 2$ -субъединицей ГАМК_A-рецепторов обеспечивает взаимную модуляцию этапов сигналинга, независимо от их "обычных" сигнальных каскадов. Данные рецепторы локализованы в гиппокампе и коре головного мозга и, по-видимому, могут участвовать в регуляции тормозных синаптических входов [40]. В спинном мозге показано, что дофаминергическая система (особенно через D5R у самцов и D1R у самок) модулирует пластичность ноцицепции, взаимодействуя с ГАМК-ергическими интернейронами глубоких слоев дорсального рога. Кроме того, это взаимодействие может усиливаться через нейролигин-2-экспрессирующие синапсы, создавая патологическую связь между дофамином и ГАМК при хронической боли [41]. Таким образом, дофамин влияет на пластичность как возбуждающих, так и тормозных медиаторных систем, модулируя LTP и LTD в нейронах спинного мозга (рис. 1), результатом чего являются синаптический спрутинг и прунинг. Все указанные процессы играют критически важную роль при ТСМ и могут влиять на восстановление как положительно, так и отрицательно [29].

Реорганизация спинальных сетей, аксональная и нейронная пластичность.

Дофамин прямо или косвенно оказывает серьезное, но неоднозначное влияние на выживаемость всех видов нейронов в спинном мозге после травмы [42]. С одной стороны, он оказывает нейропротекторный эффект путем снижения воспаления, вторичных

повреждений и интенсивности пироптоза, что способствует выживанию здоровых нейронов после TCM [43]. Антагонист D4-рецептора L-745,870 избирательно ингибирует апоптоз и ROS-индуцированную клеточную смерть *in vitro* [44, 45]. Введение L-745,870 *in vivo* замедляет потерю моторных нейронов в спинном мозге в модели бокового амиотрофического склероза у мышей [44]. Однако, с другой стороны, он индуцирует апоптоз в здоровых нейронах через сигнальный путь SAPK/JNK [46], а также при накоплении в цитозоле дезаминируется MAO до пероксида водорода и 3,4-дигидроксифенилацетальдегида (ДОПАЛ), что приводит к образованию реактивных форм кислорода (ROS), оксидативному стрессу, эксайтотоксичности и клеточной гибели [44, 47, 48].

Потеря нейронов, как и изменения их возбудимости, могут быть причиной длительных перестроек профилей экспрессии генов, что в свою очередь вызывает как изменения работы нейрональных сетей [49], так и смену нейротрансмиссивного фенотипа клетки, например, с ацетилхолинового на ГАМК при обучении [50], а также с возбуждающих на тормозные у интернейронов в спинном мозге в результате TCM [51]. Поскольку при TCM большая часть нейронов гибнет либо при прямом повреждении, либо во время вторичных повреждений [52], следствием этого является дисбаланс возбуждения и торможения. При травматических повреждениях процессы возбуждения более критичны [53], что согласуется с экспериментальными данными: после TCM глутаматергические (vGlut2+) волокна значительно перестраиваются, в отличие от ГАМК-ергических (vGat+) волокон [54]. Сами дофаминергические нейроны A11 не содержат vGLUT2 [55], однако нейроны спинного мозга, экспрессирующие D1-подобные рецепторы, имеют vGLUT2, но не vGAT, и активация этих рецепторов способствует снижению ноцицепции и подавлению возбудимости нейрональных сетей спинного мозга [56]. Таким образом, при TCM мотонейроны и интернейроны за счет реорганизации, прорастания и ветвления (спраутинга) коллатералей способны обеспечивать интеграцию функций различных сегментов, встраиваясь в моторные и сенсорные сети, в которых ранее не участвовали [57–59]. Было показано увеличение плотности дофаминергических (TH+) аксонов при ризотомии [60], а также при TCM после активных двигательных тренировок [61]. Отмечено, что функциональная блокада D2R приводит к усилению аксонального спраутинга в головном мозге [62]. После полной трансекции спинного мозга каудальнее места повреждения наблюдается значительное снижение уровней мРНК генов, участвующих в экспрессии TH и D2R, хотя TCM не вызывает изменений как количества A11 дофаминергических нейронов, так и их способность синтезировать дофамин [63]. Однако ниже уровня повреждения наблюдается увеличение количества TH+ нейронов, которые способны синтезировать дофамин, необходимый для модуляции функций мочевого пузыря через D1- и D2-рецепторы [64]. Эти нейроны, по-видимому, появляются не вследствие нейрогенеза, а в результате пластичности и изменения своего фенотипа на TH+ [65].

Дофамин способен модулировать активность спинальных нейросетей, напрямую воздействуя на мотонейроны, которые у млекопитающих экспрессируют все виды дофаминовых рецепторов, а также влияя на интернейроны, регулирующие их активность [11, 66]. Исследования, проведенные на неонатальных препаратах спинного мозга мыши, показали, что дофамин оказывает дозозависимые эффекты, модулируя активность мотонейронов. Дофамин в низкой концентрации обладает способностью подавлять спонтанную двигательную активность, в то время как высокая концентрация приводит к повышению ее упорядоченности и ритмичности [4]. Кроме того, дофамин в комбинации с другими моноaminaми и антагонистами к аденозиновому рецептору был способен вызвать локомоцию, сходную со здоровой ходьбой, на крысиной модели TCM [12]. Воздействие на D2-рецепторы оказывает тормозное влияние на двигательную активность, в то время как влияние на D1 – активирующее. При этом одновременное воздействие агонистами к двум рецепторам приводит к усилению двигательной активности, что может свидетельствовать об их синергичном взаимодействии [4].

Перинейрональные сети

Еще одним возможным механизмом воздействия дофамина на нейропластичность может являться влияние на перинейрональные сети (ПНС) в спинном мозге. ПНС – это высокоструктурированный внеклеточный матрикс, окружающий дендриты и тела некоторых нервных клеток, который повышает стабильность и играет ключевую роль в пластичности синаптических контактов. ПНС являются динамичными структурами, окружающими мотонейроны и интернейроны и участвующими в модуляции пластичности спинного мозга [66]. Причем распределение ПНС в структурах спинного мозга неоднородно, с преобладанием в вентральных рогах до 80% клеток окружены ПНС [67, 68]. Интересно отметить, что ПНС есть вокруг α -мотонейронов, но не γ -, что может быть связано с различиями в их электрофизиологических свойствах и уровне активности в процессе развития. ПНС вовлечены во множество физиологических процессов, а их обновление продолжается на протяжении всей жизни. В исследовании [69] было показано, что физическая активность по-разному влияет на ПНС: в мозжечке – снижая количество, а в спинном мозге, напротив, увеличивая, что важно для поддержания стабильности нейронных цепей, особенно в контексте ТСМ. Исследования на трансгенных мышах подтверждают, что дестабилизация ПНС приводит к двигательным нарушениям, подчеркивая их значение для физиологического функционирования спинного мозга [70]. Помимо своей роли в регулировании нейрональной пластичности, ПНС благодаря своему отрицательному заряду могут влиять на возбудимость нейронов [71]. Воздействие через D1-рецептор способно приводить к увеличению протеолитического разрезания бревикана и аггрекана в ЦНС [72]. Аггрекан является важным элементом ПНС, и его дисрегуляция приводит к снижению функции ПНС [73], следствием чего является снижение синаптической стабилизации и дезорганизации баланса возбуждения и торможения [72].

Модуляция сигнальных путей и ионных каналов

Накоплено множество данных о влиянии дофамина на нейропластические изменения в различных отделах центральной нервной системы, связанные с модуляцией сигнальных каскадов [9, 74]. В нейронах спинного мозга экспрессируются D1R-D2R комплексы, которые при взаимодействии с белком *Gaq*, вызывают повышение внутриклеточного уровня кальция в спинальных нейронах, что способствует возникновению и сохранению нейропатической боли за счет повышения возбудимости нейронов [75].

D1-подобные рецепторы модулируют различные ионные каналы, в том числе потенциал-зависимые Na^+ , K^+ , Ca^{2+} каналы и G-белок-связанные K^+ -каналы внутреннего выпрямления (GIRK) [76, 77]. Активация D1-подобных рецепторов приводит к изменению конформации G-белка *Gs/olf*, что в свою очередь приводит к активации внутриклеточной аденилатциклазы (АЦ). D2-подобные рецепторы усиливают наружные калиевые токи, что приводит к гиперполяризации клеток. Такие эффекты наблюдались в стриатальных и мезенцефальных нейронах крысы, а также в передней доле гипофиза [78, 79]. Кроме того, возбуждение D2-подобных рецепторов приводит к активации GIRK и закрытию потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, а также к изменению конформации Gi/o белков, вызывая ингибирование АЦ и ПКА-зависимых путей (рис. 2) [78]. АЦ-фермент, преобразующий аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), увеличивает выработку цАМФ, который является вторичным посредником, приводящим к активации протеинкиназы А (ПКА). ПКА регулирует функции отдельных белков, фосфорилируя их. При длительном повышении концентрации внутриклеточной ПКА она проникает в ядро, фосфорилируя и тем самым регулируя работу транскрипционных факторов. В частности, ПКА фосфорилирует цАМФ-зависимый транскрипционный фактор CREB (cAMP response element-binding protein), который активирует транскрипцию генов, участвующих в синаптической

пластичности [80, 81]. Это, в свою очередь, увеличивает экспрессию различных белков, способствующих усилению нейропластических процессов, включая белок 268 “цинковых пальцев” (Zif268), c-Fos (связанный с дифференцировкой и пролиферацией клеток) белок, регулируемый активностью цитоскелета (Arc), а также трофические факторы (рис. 2) [82].

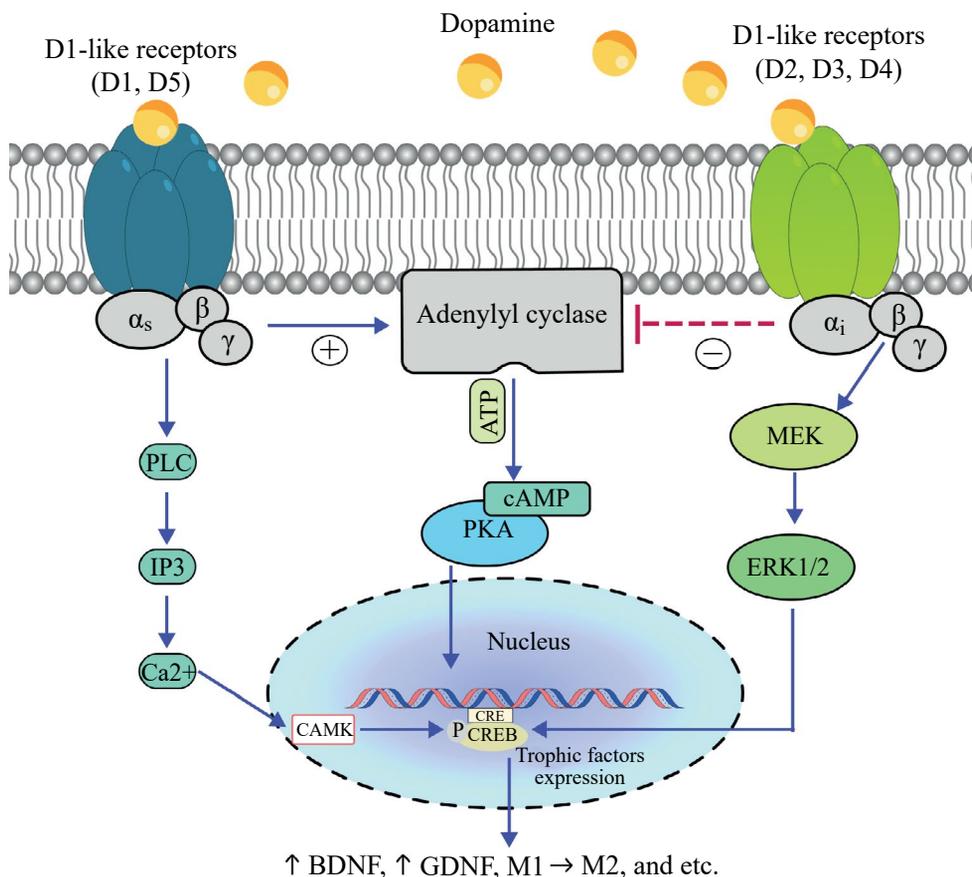


Рис. 2. Сигнальные пути D1- и D2-подобных дофаминовых рецепторов: молекулярные механизмы активации и регуляции экспрессии трофических факторов и изменений фенотипа микроглии. AC (Adenylyl Cyclase) – аденилатциклаза, PLC (Phospholipase C) – фосфолипаза C, PKA (Protein Kinase A) – протеинкиназа A, IP₃ (Inositol Triphosphate) – инозитолтрифосфат, cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate) – циклический аденозинмонофосфат, BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) – нейротрофический фактор мозга, GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor) – глиальный нейротрофический фактор, M1 – провоспалительный и M2 – противовоспалительный фенотипы микроглии, CRE (cAMP response element-binding protein) – белок, связывающий элемент ответа цАМФ, транскрипционный фактор.

ДОФАМИН И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

ТСМ сопровождается сложными молекулярными и клеточными изменениями, которые влияют на процессы нейропластичности и восстановления. Важную роль в этих процессах играют трофические факторы, такие как нейротрофический фактор мозга

(BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF) и фактор роста нервов (NGF), а в периферии – эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) и нейротрофин-3 (NT-3). Дофамин и его рецепторы (D1 и D2) оказывают значительное влияние на синтез и активность этих факторов, модулируя и активируя сигнальные пути, что существенно влияет на восстановление после TCM (рис. 3).

GDNF играет важную роль в развитии нейропластичности после травмы спинного мозга за счет активации сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK/ERK [83, 84]. Активация D1- и D2-рецепторов также способна напрямую запускать эти сигнальные пути в культуре стриарных нейронов [54]. Показано, что PI3K/Akt может замедлять воспалительную реакцию, предотвращать формирование глиального рубца и способствовать восстановлению неврологических функций за счет ингибирования апоптоза [85]. MAPK/ERK также активируется дофамином, но оказывает неоднозначное влияние: он способствует выживанию нейронов, пролиферации глиальных клеток-предшественников, росту аксонов и ангиогенезу, однако подавляет дифференцировку стволовых клеток и ремиелинизацию [86]. Экспериментальные данные показывают, что агонист D2-рецепторов ропинирил стимулирует синтез и секрецию *GDNF* астроглией, повышая его уровень в 4 раза в культивируемых астроцитах мыши. Апоморфин (агонист D1/D2-рецепторов) оказывает схожий, но менее выраженный эффект, увеличивая уровень *GDNF* в 1.8 раза [87]. Дофамин, активируя D2-рецепторы (D2R), индуцирует Gβγ-зависимое фосфорилирование, приводящее к активации киназ Erk1/2. Это, в свою очередь, вызывает увеличение экспрессии транскрипционного фактора Zif268. Далее Zif268 прямо связывается с консервативным регуляторным элементом в промоторной области гена *GDNF*, что стимулирует транскрипцию и повышает уровни этого нейротрофического фактора роста [88]. Кроме того, *GDNF* стимулирует дифференцировку нейрональных стволовых клеток в функциональные нейроны и глиальные клетки, способствуя реорганизации нейронных сетей после травмы [89].

BDNF

В модели хронической компрессионной травмы было продемонстрировано, что апоморфин также способен восстанавливать сниженный уровень нейротрофического фактора мозга *BDNF* в головном мозге [90]. *BDNF* оказывает благоприятное воздействие после TCM, уменьшая воспаление, отек и окислительный стресс, которые являются основными факторами, вызывающими разрушение и дисфункцию ГЭБ. Связывание *BDNF* с тирозинкинасным рецептором B (TrkB) запускает те же внутриклеточные сигнальные каскады, что и *GDNF* – PI3K/Akt и MAPK/ERK, а также активирует фосфолипазу C-γ (PLCγ) [91]. Активация D1-рецепторов с помощью селективного агониста фенолдопама приводит к повышению концентрации и активности PLCγ [92]. Концентрация данного фермента повышается при повреждении мотонейронов спинного мозга, что обеспечивает их выживание, это говорит о еще одном механизме действия дофамина на процессы восстановления после TCM [93].

NGF за счет активации путей PI3K/Akt и MAPK/ERK повышает выживаемость нейронов [91], а также участвует в пролиферации нейрональных стволовых клеток, дифференцировке нейронов и глии, способствуя замещению утраченных клеток и реорганизации нейрональных сетей после травмы спинного мозга [89]. Бромкриптин, агонист D2, повышает уровень *NGF* в культуральной среде в 6.8 раза [87]. Данный трофический фактор активирует пути PI3K/Akt и MAPK/ERK, работу которых также может непосредственно регулировать дофамин [94].

EGF. Дофамин стимулирует высвобождение *EGF* из клеток-предшественников субвентрикулярной зоны [95]. Исследования показывают, что *EGF* способствует выживанию нейронов, стимулируя их пролиферацию, дифференцировку и миграцию,

а также повышает количество олигодендроцитов [89, 96]. Связывание EGF с собственным рецептором (EGFR) приводит к активации нескольких ключевых сигнальных путей, включая PI3K/AKT, MAPK/ERK [97], а также JAK/STAT [98]. Кокаин, повышающий концентрацию дофамина в синапсе за счет блокировки его обратного захвата, при хроническом применении вызывает повышение активации JAK/STAT пути (янускиназа/сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции) в нейронах среднего мозга, что позволяет предположить наличие прямого влияния дофамина на работу данного сигнального пути [99]. Молекулярные взаимодействия между JAKs и STATs опосредуют клеточные реакции, которые играют важную роль в развитии нейровоспаления, но в то же время оказывают нейропротекторное действие путем модуляции секреции полипептидов астроцитами [100]. Таким образом, можно предположить, что дофамин, непосредственно стимулируя путь JAK/STAT, оказывает разнонаправленное влияние на восстановление после ТСМ.

FGF стимулирует нейропластичность, поддерживая дифференцировку нейронов и глии, подавляя апоптоз, усиливая рост аксонов и уменьшая воспаление, что способствует восстановлению после ТСМ [96, 101, 102]. Апоморфин – агонист дофаминовых рецепторов, усиливает синтез и высвобождение FGF-2 в культивируемых астроцитах. Это происходит за счет активации рецепторов D1 и D2, которые запускают сигнальные пути цАМФ/ПКА и MEK/MAPK, что приводит к увеличению цитозольной иммунореактивности FGF-2, его синтезу и экспорту из ядра в цитоплазму и усилению внеклеточного высвобождения, в том числе в астроцитах, усиливая их способность поддерживать выживание и формирование отростков дофаминергических нейронов [103, 104]. Сигналинг FGF опосредован активацией путей Ras/MAPK, PI3K/AKT, PLC γ и STAT, которые пересекаются и работают в синергии с другими сигнальными путями, такими как Wnt, ретиноевая кислота и трансформирующий фактор роста TGF- β [105]. Однако дофамин, активируя D2-рецепторы, может ингибировать сигнальный путь Wnt/ β -катенина, снижая экспрессию Wnt3a и подавляя клеточную пролиферацию [106]. Эти данные свидетельствуют о том, что дофамин может, с одной стороны, стимулировать синтез FGF, способствующего нейропластичности при ТСМ, но в то же время может ингибировать активируемые данным фактором сигнальные пути, что говорит о неоднозначной роли дофамина в данном механизме нейропластичности.

VEGF участвует в ангиогенезе, а его сигнальный каскад включает пути Ras/MAPK, MAPK/Erk1/2, PI3K/AKT и PLC γ , регулирующие пролиферацию клеток, их выживаемость и сосудистую проницаемость [107]. Однако активация D2-рецепторов ингибирует высвобождение VEGF, что приводит к снижению интенсивности ангиогенеза [108]. Все перечисленные сигнальные пути могут напрямую регулироваться с помощью активации дофаминовых рецепторов, т.е. дофамин модулирует эффекты VEGF как за счет угнетения его синтеза, так и с помощью стимуляции сигнальных путей, активируемых данным трофическим фактором.

NT-3 способствует ремоделированию спинальных сетей и стимулирует синаптическую реорганизацию на модели ТСМ грудного отдела, а его сверхэкспрессия приводит к увеличению плотности терминалей супраспинальных дофаминергических нейронов, образующих синапсы с поясничными мотонейронами [109]. NT-3 через аутокринные и паракринные механизмы способствует выживанию, нейропротекции и активации процессов синтеза в дофаминергических нейронах, в том числе увеличению синтеза самого NT-3 и количества TH⁺ нейронов [110, 111]. Кроме того, стимуляция высвобождения NT-3 в поясничном отделе спинного мозга способствует ремоделированию дендритов, спраунтингу и синаптической интеграции, приводя к улучшению моторных функций у мышей с ТСМ [109].

CNTF предотвращает повреждение тканей и способствует нейрогенезу [112]. D2 способен снижать концентрацию цАМФ [113], высокий уровень которого подавляет экспрессию CNTF [114]. Так, активация D2 рецепторов в культуре астроцитов

переднего мозга мыши привела к более чем двукратному увеличению экспрессии мРНК CNTF [115].

Таким образом, дофамин и агонисты его рецепторов могут стимулировать синтез и высвобождение нейротрофических факторов, которые способны проявлять нейропротекторные свойства, участвовать в контроле процессов воспаления и даже влиять на нейрогенез. С другой стороны, дофамин способен снижать концентрацию VEGF, одного из трофических факторов, который также способствует нейропластичности и нейрогенезу, что говорит о неоднозначном влиянии дофамина на восстановление после ТСМ (рис. 3).

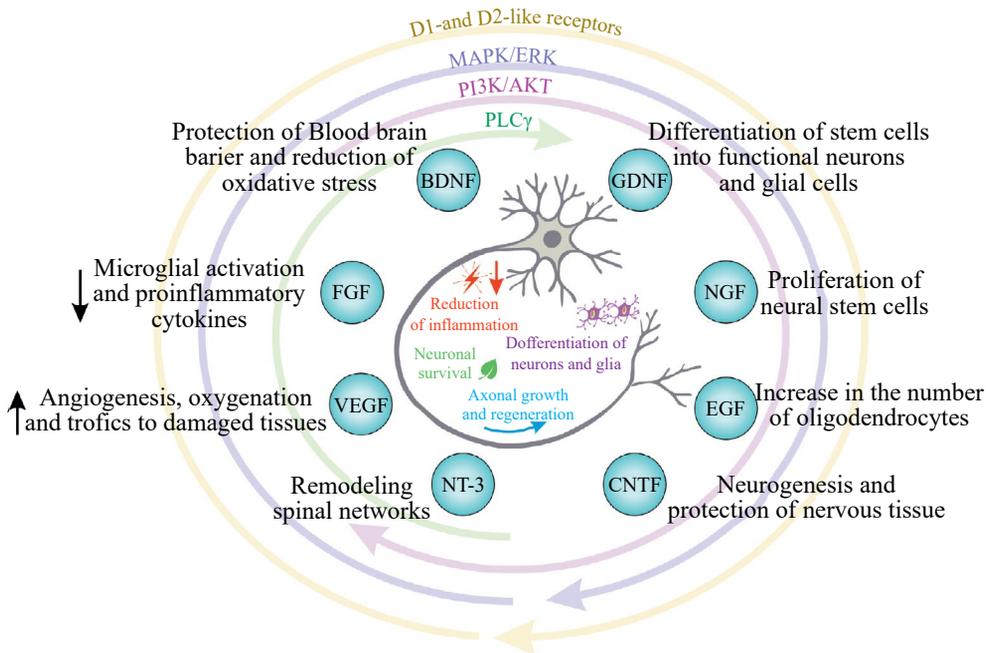


Рис. 3. Схематическое представление роли дофамина и трофических факторов (GDNF, BDNF, NGF, EGF, FGF, VEGF, NT-3, CNTF) в восстановлении после травмы спинного мозга: общие процессы, уникальные функции и активируемые сигнальные пути. FGF – фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor), GDNF – глиальный нейротрофический фактор (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor), NGF – фактор роста нервов (Nerve Growth Factor), EGF – эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor), VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor), NT-3 – нейротрофин-3, CNTF – цилиарный нейротрофический фактор, MAPK/ERK – сигнальный путь митоген-активируемая протеинкиназа/внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase), PI3K/AKT – фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B (Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B), PLC γ – фосфолипаза C- γ (Phospholipase C gamma).

ДОФАМИН И НЕЙРОГЕНЕЗ В СПИННОМ МОЗГЕ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Традиционно принято считать, что существуют две хорошо изученные “ниши” нейрогенеза – субвентрикулярная зона боковых желудочков и субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа. Однако исследования, проводимые на экспериментальных моделях ТСМ, а также клинические наблюдения показали способность спинного мозга

взрослого организма к ограниченному восстановлению [25]. Хотя про нейрогенные зоны спинного мозга известно мало, предшественники нервных клеток были обнаружены в области центрального канала спинного мозга млекопитающих, где они берут начало от эпендимоцитов, и в паренхиме органа, где располагаются клетки с меньшим потенциалом к пролиферации [116]. Нейрогенез обладает постоянным характером при нормальных физиологических условиях, когда новообразованные клетки-предшественники мигрируют в наружную часть задних рогов спинного мозга, где они предположительно участвуют в поддержании устойчивого и адаптивного уровня ноцицептивной чувствительности [117]. Патологические процессы в спинном мозге также оказывают влияние на скорость нейрогенеза, значительно увеличивая ее в условиях воспаления: вплоть до двух миллионов новых клеток могут образоваться на месте повреждения в течение недели после ТСМ, как было показано *in vitro* [118]. Однако дифференциация клеток-предшественников преимущественно идет в глиальные клетки (рис. 1), такие как астроциты и олигодендроциты [119].

Роль дофамина в процессе ремиелинизации и его влияние на клетки олигодендроглии неоднозначна. Агонисты дофаминовых рецепторов уменьшают дифференцировку клеток предшественников олигодендроглии, а антагонисты ее стимулируют [120]. В то же время активация агонистами D2 и D3 рецепторов обеспечивает значительную защиту клеток олигодендроглии от эксайтотоксичности, вызванной избытком глутамата и недостатка кислорода и глюкозы, в то время как антагонисты снижали этот нейропротекторный эффект [121]. В статье [122] было показано, что миелинизация может регулироваться через D2R-Wnt/ β -катенин сигнальный путь. Роль этого пути неоднозначна, ранние исследования показали его ингибирующее влияние на процессы миелинизации и дифференцировки олигодендроглиоцитов [123, 124], однако более поздние работы продемонстрировали, что активация Wnt-сигнализации индуцирует миелинизацию через экспрессию генов, связанных с миелином [125]. Кроме регуляции дифференцировки клеток олигодендроглии и процесса миелинизации, дофамин влияет на воспалительные процессы, которые будут более подробно рассмотрены далее, в разделе о нейроиммунном взаимодействии.

Дофамин способен оказывать влияние на нейрогенные клетки в срединном ганглионарном бугорке (СГБ) – зоне нейрогенеза ГАМК-интернейронов коры [126]. Применение дофамина стимулировало миграцию и дифференцировку интернейронов в головном мозге эмбрионов мыши через цАМФ зависимый механизм. В *in vitro* исследовании на культуре клеток СГБ дофамин повысил уровень экспрессии трофических факторов, таких как BDNF, NGF и нейротрофины. Так как антагонисты D1, но не D2, значительно снижали наблюдаемые изменения, вероятно, эти эффекты зависят от активации D1-рецепторов [127]. В свою очередь, активация D2-рецепторов в культуре астроцитов переднего мозга мыши привела к более чем двукратному увеличению экспрессии мРНК CNTF [128]. Этот трофический фактор секретируется в астроцитах, и его экспрессия подавляется при высоком уровне цАМФ [114], в то время как D2 способен снижать его концентрацию [113]. Агонист D2-рецептора квинпиrol увеличил пролиферацию нейростеволовых клеток (НСК) по сравнению с контролем, но не оказал влияния на их дифференцировку в субвентрикулярной зоне (СВЗ) мышей через CNTF-зависимый механизм [128]. Влияние на D3-рецептор агонистом, селективным к D3, но не к D2, привело к росту количества НСК, полученных из СВЗ у взрослого животного, и к их дифференциации в сторону астроцитов и промежуточных клеток-предшественниц. Этот эффект не наблюдался у D3R-нокауты [129], что может свидетельствовать о роли данного рецептора в пролиферации и дифференциации НСК в этой зоне. Также прямое воздействие дофамина на НСК из СВЗ взрослого животного способно привести к значительному увеличению экспрессии EGF, а также к приросту клеток с фенотипом незрелого астроцита [130]. Исследование влияния антипсихотиков на НСК, полученные из индуцированных плюрипотентных клеток человека (hiPC),

показало, что эти препараты способны стимулировать дифференциацию по нейрональному пути [131], но не пролиферацию при трехдневном воздействии [132].

Активация рецептора D2 в субэпендимальной области может регулировать пролиферацию и дифференциацию нейрональных стволовых клеток. Это опосредуется путем цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), который способствует росту нейрональных стволовых клеток при связывании дофамина с рецепторами D2. Аналогичным образом активация рецептора D3 ускоряет клеточный цикл нейрональных стволовых клеток через сигнальные пути Akt и ERK1/2 [133, 134]. Также дофамин способен оказывать прямое влияние на стимулирование генерации спинальных мотонейронов как в онтогенезе, так и при регенерации во взрослом состоянии у *Danio rerio* (рис. 1). У них и, вероятно, других позвоночных повреждение спинного мозга вызывает увеличение экспрессии рецептора D4a в клетках нейрогенной зоны центрального канала. Активация D4 необходима для образования мотонейронов в развивающемся спинном мозге. Кроме того, рецептор D4a является необходимым для обеспечения правильного соотношения между мотонейронами и V2-интернейронами, и агонисты дофамина оказывают положительное влияние на этот процесс [135]. Таким образом, модуляция дофаминергической системы потенциально способна вызывать каскад молекулярных реакций, приводящих не только к увеличению нейрональной пластичности, но и способствующих нейрогенезу и регенерации поврежденных интернейронов и мотонейронов.

НЕЙРОИММУННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Активация иммунной системы при ТСМ приводит к рекрутированию таких клеточных компонентов крови, как макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, модулирующие отек, воспаление, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, перекисное окисление липидов, некроз, избыточный апоптоз, эксайтотоксичность и дисбаланс ионов [136].

Нейтрофилы экспрессируют как D1-подобные, так и D2-подобные дофаминергические рецепторы [137]. Активация D1-подобных рецепторов приводит к подавлению fMLP-индуцированной миграции нейтрофилов и в зависимости от концентрации снижает выработку ими активных форм кислорода [138, 139]. Дофамин модулирует иммунный ответ, ингибируя продукцию провоспалительного цитокина TNF- α нейтрофилами, параллельно стимулируя синтез и секрецию IL-10 – ключевого противовоспалительного медиатора [140]. Кроме того, при синдроме системного воспалительного ответа применение дофамина ассоциировалось с усилением фагоцитарной активности нейтрофилов и индукцией их апоптоза [141]. Нейтрофилы, являясь первичными ответчиками в месте повреждения, не только инициируют очистку места травмы от продуктов клеточного распада, но и привлекают другие иммунные и воспалительные клетки, такие как макрофаги.

Эффекты воздействия дофамина на модуляцию макрофагов зависят от контекста и могут значительно различаться в зависимости от типа рецептора, окружения или концентрации. Известно, что макрофаги экспрессируют все подтипы дофаминовых рецепторов, однако их роль до конца не изучена [142]. Анализ RNA-seq показал, что низкие концентрации дофамина индуцировали переход макрофагов из M1 фенотипа в M2 путем модуляции сигнального пути NF- κ B, тем самым снижая воспаление, в то время как при высокой концентрации (10 мг/мл) наблюдались провоспалительные свойства [143]. На первичной культуре моноцитарных макрофагов человека было показано, что активация D1-подобных рецепторов приводит к гиперпродукции провоспалительного цитокина IL-1 β . Авторами было указано, что специфическая комбинация экспрессии рецепторов играет не менее важную роль в синтезе и секреции IL-1 β . Так, единственная комбинация

рецепторов, в которой было обнаружено дофамин-опосредованное увеличение продукции IL-1 β , присутствовала в образцах с детектируемой экспрессией DRD3 и DRD4 [144]. Дофамин дозозависимо модулирует продукцию макрофагами таких цитокинов, как IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP1), TNF- α , CXCL8 и IL-10. Для усиления секреции цитокинов макрофагами требуется повышенная концентрация дофамина, превышающая физиологический уровень [142].

Говоря о взаимодействии нервной и иммунной систем, нельзя не сказать о лимфоцитах, среди которых выделяют Т-клетки, В-клетки и натуральные киллеры [97]. Они являются главными агранулоцитами гуморального иммунитета и экспрессируют все дофаминовые рецепторы [145]. Показано, что дофамин, связываясь с дофамин-подобными рецепторами на мембране лимфоцитов, влияет на их функции, стимулируя или ингибируя такие процессы, как секреция цитокинов, клеточная адгезия, хемотаксис и цитотоксичность [146]. Связывание дофамина с D1-подобными рецепторами на лимфоцитах приводит к снижению окислительного метаболизма и апоптоза, синтеза противовоспалительного интерлейкина-10 и цитокина TNF- α . D1-подобные дофаминовые рецепторы задействованы в снижении уровня активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов в модели травмы головного мозга, а также они могут проявлять антиапоптотические свойства [147]. Сигналинг от D2-подобных рецепторов вызывает активацию, пролиферацию и дифференцировку натуральных киллеров (НК-клеток) [145]. Помимо этого показано, что активация данных рецепторов способствует развитию противовоспалительных субпопуляций Т-клеток, которые подавляются через сигнальный путь цАМФ-Сreb [148]. Дофамин, активируя собственные рецепторы натуральных киллеров, ингибирует синтез и секрецию IFN- γ , TNF- α и IL-1, приводя к снижению воспалительной реакции, однако он также увеличивает секрецию цитокина CXCL1, привлекая дополнительные нейтрофилы в место травмы [140]. Среди Т-клеток выделяют эффекторные и регуляторные Т-лимфоциты. Данные клетки в равной степени экспрессируют как D1-, так и D2-подобные рецепторы. Помимо этого, регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют тирозингидроксилазу (ТН) – фермент, который участвует в синтезе катехоламинов, в частности дофамина и норэпинефрина [149, 150], что в свою очередь приводит к снижению продукции IL-10 и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [149]. Кроме того, эндогенные катехоламины Т-лимфоцитов через аутокринную/паракринную петлю и при участии дофаминовых рецепторов способствуют снижению функции эффекторных Т-лимфоцитов.

Микроглиоциты являются резидентными иммунными клетками ЦНС и реагируют одними из самых первых после ТСМ. Дофамин через собственные рецепторы оказывает широкий спектр действий на клетки микроглии. Экспрессия D2-рецепторов в клетках микроглии здорового мозга отсутствует, однако при активации микроглии начинает экспрессировать все подтипы дофаминовых рецепторов, что указывает на зависимость их экспрессии от статуса клетки [151, 152]. Экспериментальные работы показали, что активация DRD1 агонистом ацетил-L-карнитином снижает активность микроглии и выброс медиаторов воспаления, таких как TNF- α и IL-6, за счет увеличения выработки IL-10, что приводит к улучшению выживаемости нейронов [153]. Активация D5-рецепторов бупропионом (ингибитором обратного захвата дофамина) индуцирует переход микроглии из M1 фенотипа в M2 через активацию транскрипционного фактора CREB (рис. 2). В свою очередь, M2-микроглия секретирует аргиназу 1 и противовоспалительные цитокины (IL-10, и TGF- β), уменьшая воспаление и способствуя процессам восстановления, снижая уровень TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и оксида азота [153–155]. Исследования на клеточных культурах показали, что дофамин снижает процент активированной микроглии в модели воспаления. Высокие дозы дофамина значительно уменьшили уровень мРНК провоспалительных цитокинов и ферментов, связанных с метаболизмом M1-микроглии, одновременно повышая фагоцитарную активность микроглии, что в контексте травмы спинного мозга может привести

к быстрому очищению раневого участка и запуску процессов восстановления [156]. Кроме того, M1-микроглия может стимулировать астроциты к переходу в провоспалительную форму A1 [157]. На мышках с нокаутом гена, кодирующего DRD3, было показано усиление экспрессии противовоспалительного медиатора Fizz1 в глиальных клетках как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, отсутствие DRD3 вызывало ослабление активации микроглии, увеличение соотношения M1- к M2-микроглии и невосприимчивость астроцитов к воспалительным стимулам, что в конечном итоге приводило к ослаблению нейровоспаления [158].

Астроциты после ТСМ переходят в активированное состояние, формируя глиальный рубец, который, с одной стороны, предотвращает увеличение зоны клеточного некроза и ограничивает воспаление, тогда как с другой – физически ограничивает восстановление аксонов [159]. Эксперименты показали, что полное отсутствие глиального рубца приводит к еще большему нарушению восстановления аксонов [160]. Среди астроцитов принято выделять два основных фенотипа: провоспалительные астроциты A1 и противовоспалительные (нейропротекторные) A2 [157]. Дофамин ингибирует поляризацию астроцитов в A1 во время воспаления, блокируя NF- κ B, одновременно стимулирует переход астроцитов в A2, которые секретируют нейропротекторные факторы, такие как BDNF и GDNF, тем самым снижая нейровоспалительные реакции и препятствуя вторичным повреждениям [161]. Кроме того, дофамин регулирует воспалительную реакцию, влияя на NLRP3-инфламмасому, сборка которой запускает процессы пироптоза, пиронекроза, созревание и секрецию IL-1 β и IL-18, усиливающих воспалительную реакцию [162]. Было показано, что агонист DRD2 подавлял активацию NLRP3-инфламматомы, о чем свидетельствовало снижение экспрессии каспазы-1 с последующим уменьшением высвобождения IL-1 β [163]. Ингибирование сборки NLRP3-инфламматомы происходит и через активацию D1-рецепторов, которые через образование цАМФ способствуют убиквитинированию и деградации NLRP3 под действием E3-убиквитинлигазы MARCH7 [164]. При этом дофамин также подавляет процессы пироптоза (тип запрограммированной клеточной смерти, который запускается воспалительными каспазами-1, -4, -5 и -11), развивающегося как вторичное повреждение при ТСМ [43]. Исходя из этого, дофамин ослабляет вторичное повреждение нервных клеток сразу по двум механизмам – за счет прямого ингибирования пироптоза, а также с помощью снижения продукции провоспалительных цитокинов и системного воспаления [43]. Дофамин способен стимулировать астроциты к продукции IL-6 и изменению морфологии с формированием отростков, увеличивая площадь их клеточной поверхности через D1-подобные рецепторы [165]. Более того, было показано, что дофаминергическая сигнализация, опосредованная через DRD3, регулирует динамику приобретения астроцитами и микроглией провоспалительных и противовоспалительных свойств.

Таким образом, дофамин играет ключевую роль в модуляции иммунного ответа после ТСМ, влияя на активность нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, микроглии и астроцитов, что в конечном итоге может определять баланс между нейродегенерацией и восстановлением (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Столь серьезное патологическое состояние, как ТСМ на сегодняшний день не может быть полностью излечено, однако разработка подходов, направленных на повышение внутреннего регенеративного потенциала нервной системы, может оказаться крайне перспективным направлением реабилитации. Разнообразные патологические процессы, происходящие при ТСМ, препятствуют процессу восстановления нервной ткани, а способность дофамина влиять на механизмы нейропластичности побуждает исследовать его терапевтический потенциал. Нейрональная пластичность – это способность

нервной системы к регенерации и реорганизации. Она позволяет нейронам проходить как структурное, так и функциональное восстановление, а также формировать новые синаптические связи. Такая гибкость облегчает восстановление после травм и может смягчить последствия структурных изменений, возникающих при повреждениях спинного мозга. Данные, обсуждаемые в этом обзоре, ясно показывают, что возможные механизмы воздействия дофамина на нейропластичность разнообразны и включают в себя модуляцию долговременной потенциации и перинейрональных сетей, регуляцию воспалительных реакций, изменение синтеза и высвобождения трофических факторов, а также прямое влияние на целый ряд сигнальных каскадов. Помимо этого, способность дофамина влиять на нейрональные стволовые клетки и нейрогенез представляет собой большой потенциал для восстановления при повреждении спинного мозга. Способность дофамина ингибировать пироптоз, системное воспаление, активность микроглии, астроцитов, нейтрофилов и макрофагов, а также выработку провоспалительных цитокинов крайне актуальна в контексте предотвращения эскалации вторичных повреждений и улучшения функционального восстановления после повреждения спинного мозга. Дофамин также способен влиять на синтез и высвобождение множества трофических факторов, задействованных в реализации нейропластичности. Стимуляция синтеза BDNF, GDNF, NGF, EGF, FGF-2 и CNTF, а также прямая положительная модуляция дофамином сигнальных путей, характерных для этих факторов, говорит о высоком потенциале модуляторов дофаминовых рецепторов в качестве терапевтических препаратов для повышения нейропластичности после ТСМ. Несмотря на эти обнадеживающие эффекты, двойственная роль дофамина в некоторых процессах, таких как подавление VEGF и сложное влияние на иммунные клетки, подчеркивает необходимость дальнейшего изучения (рис. 1). Будущие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации агонистов дофаминовых рецепторов и изучении комбинированных терапевтических подходов, которые интегрируют модуляцию дофамина с другими регенеративными методами, такими как трансплантация стволовых клеток или физическая реабилитация. В заключение, дофамин представляет собой перспективную терапевтическую мишень для ТСМ благодаря своей способности усиливать нейропластичность, поддерживать нейрогенез и модулировать иммунные реакции. Однако более глубокое понимание его сложных механизмов и контекстно-зависимых эффектов необходимо для разработки эффективных методов терапии.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (П. Е. М., Д. С. К.), сбор данных (А. Э. М., Д. В. Х., А. А. Ч.),писание и редактирование манускрипта (А. Э. М., Д. В. Х., А. А. Ч., Д. С. К., П. Е. М.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках проекта Санкт-Петербургского государственного университета № 104623591, 129660474 (Д. С. К.), при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00092 (П. Е. М.), при финансовой поддержке проекта, реализуемого в рамках государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории «Сириус»» (соглашение № 18-03 от 10.09.2024) (А. А. Ч., А. Э. М.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе не проводились исследования на человеке или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Barbiellini Amidei C, Salmasso L, Bellio S, Saia M* (2022) Epidemiology of traumatic spinal cord injury: a large population-based study. *Spinal Cord* 60: 812–819.
<https://doi.org/10.1038/s41393-022-00795-w>
2. *Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, Fehlings MG* (2017) Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primer* 3: 17018.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>
3. *Jay TM* (2003) Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 69: 375–390.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00085-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00085-6)
4. *Sharples SA, Burma NE, Borowska-Fielding J, Kwok CHT, Eaton SEA, Baker GB, Jean-Xavier C, Zhang Y, Trang T, Whelan PJ* (2020) A dynamic role for dopamine receptors in the control of mammalian spinal networks. *Sci Rep* 10: 16429.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73230-w>
5. *Channer B, Matt SM, Nikoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, Gaskill PJ* (2023) Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev* 75: 62–158.
<https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000618>
6. *Beninger RJ* (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res Rev* 6: 173–196.
[https://doi.org/10.1016/0165-0173\(83\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0165-0173(83)90038-3)
7. *Ryczko D, Dubuc R* (2017) Dopamine and the Brainstem Locomotor Networks: From Lamprey to Human. *Front Neurosci* 11: 295.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00295>
8. *Xin J, Fan T, Guo P, Wang J* (2019) Identification of functional divergence sites in dopamine receptors of vertebrates. *Comput Biol Chem* 83: 107140.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.107140>
9. *Speranza L, Di Porzio U, Viggiano D, De Donato A, Volpicelli F* (2021) Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells* 10: 735.
<https://doi.org/10.3390/cells10040735>
10. *Perreault ML, Hasbi A, O'Dowd BF, George SR* (2014) Heteromeric Dopamine Receptor Signaling Complexes: Emerging Neurobiology and Disease Relevance. *Neuropsychopharmacology* 39: 156–168.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.148>
11. *Holstege JC, Dijken HV, Buijs RM, Goedknegt H, Gosens T, Bongers CMH* (1996) Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat, and monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 376: 631–652.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19961223\)376:4<631::AID-CNE10>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19961223)376:4<631::AID-CNE10>3.0.CO;2-P)
12. *Sharples SA, Koblinger K, Humphreys JM, Whelan PJ* (2014) Dopamine: A parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Front Neural Circuits* 8: 55.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00055>
13. *Qu S, Ondo WG, Zhang X, Xie WJ, Pan TH, Le WD* (2006) Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp Brain Res* 168: 152–156.
<https://doi.org/10.1007/s00221-005-0075-1>
14. *Cechetto DF, Saper CB* (1988) Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 272: 579–604.
<https://doi.org/10.1002/cne.902720410>
15. *Barraud Q, Obeid I, Aubert I, Barrière G, Contamin H, McGuire S, Ravenscroft P, Porras G, Tison F, Bezard E, Ghorayeb I* (2010) Neuroanatomical study of the A11 diencephalospinal pathway in the non-human primate. *PLoS One* 5: e13306.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013306>
16. *Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, Mufson EJ, Mash DC, Levey AI* (1999) Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* 409: 38–56.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990621\)409:1<38::AID-CNE4>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990621)409:1<38::AID-CNE4>3.0.CO;2-1)
17. *Lorang D, Amara S, Simerly R* (1994) Cell-type-specific expression of catecholamine transporters in the rat brain. *J Neurosci* 14: 4903–4914.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-08-04903.1994>

18. *Koblinger K, Füzési T, Ejdrygiewicz J, Krajacic A, Bains JS, Whelan PJ* (2014) Characterization of A11 Neurons Projecting to the Spinal Cord of Mice. *PLoS One* 9: e109636.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109636>
19. *Koblinger K, Jean-Xavier C, Sharma S, Füzési T, Young L, Eaton SEA, Kwok CHT, Bains JS, Whelan PJ* (2018) Optogenetic Activation of A11 Region Increases Motor Activity. *Front Neural Circuits* 12: 86.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00086>
20. *Mouchet P, Manier M, Diel M, Feuerstein C, Berod A, Arluison M, Denoroy L, Thibault J* (1986) Immunohistochemical study of catecholaminergic cell bodies in the rat spinal cord. *Brain Res Bull* 16: 341–353.
[https://doi.org/10.1016/0361-9230\(86\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(86)90055-9)
21. *Zhang M* (2016) Two-step production of monoamines in monoenzymatic cells in the spinal cord: A different control strategy of neurotransmitter supply? *Neural Regen Res* 11: 1904.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.197124>
22. *Ren L-Q, Wienecke J, Hultborn H, Zhang M* (2016) Production of Dopamine by Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Cells after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 33: 1150–1160.
<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4037>
23. *Freire VB, Cressoni De Souza L, Henrique De Lima Martinelli M, Sacchi LM, Andolfo De Souza T, Damin AE* (2021) Neuroplasticity in Spinal Trauma: A Current Narrative Review of Treatments. *World J Neurosci* 11: 91–107.
<https://doi.org/10.4236/wjns.2021.112008>
24. *Kramer JLK, Minhas NK, Jutzeler CR, Erskine ELKS, Liu LJW, Ramer MS* (2017) Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res* 95: 1295–1306.
<https://doi.org/10.1002/jnr.23881>
25. *Punjani N, Deska-Gauthier D, Hachem LD, Abramian M, Fehlings MG* (2023) Neuroplasticity and regeneration after spinal cord injury. *North Am Spine Soc J NASSJ* 15: 100235.
<https://doi.org/10.1016/j.xnsj.2023.100235>
26. *Dorrian RM, Berryman CF, Lauto A, Leonard AV* (2023) Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements. *Front Cell Neurosci* 17: 1095259.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1095259>
27. *Bandres MF, Gomes JL, McPherson JG* (2024) Intraspinal microstimulation of the ventral horn has therapeutically relevant cross-modal effects on nociception. *Brain Communicat* 6(5): fcae280.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae280>
28. *Van Den Brand R, Heutschi J, Barraud Q, DiGiovanna J, Bartholdi K, Huerlimann M, Friedli L, Vollenweider I, Moraud EM, Duis S, Dominici N, Micera S, Musienko P, Courtine G* (2012) Restoring Voluntary Control of Locomotion after Paralyzing Spinal Cord Injury. *Science* 336: 1182–1185.
<https://doi.org/10.1126/science.1217416>
29. *Walker J, Detloff M* (2021) Plasticity in Cervical Motor Circuits following Spinal Cord Injury and Rehabilitation. *Biology* 10: 976.
<https://doi.org/10.3390/biology10100976>
30. *Harris KM* (2020) Structural LTP: From synaptogenesis to regulated synapse enlargement and clustering. *Curr Opin Neurobiol* 63: 189–197.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.04.009>
31. *Randic M, Jiang M, Cerne R* (1993) Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 13: 5228–5241.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-12-05228.1993>
32. *Ladepêche L, Dupuis JP, Bouchet D, Doudnikoff E, Yang L, Campagne Y, Bézard E, Hosy E, Groc L* (2013) Single-molecule imaging of the functional crosstalk between surface NMDA and dopamine D1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 18005–18010.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1310145110>

33. *Pei L, Lee FJS, Moszczynska A, Vukusic B, Liu F* (2004) Regulation of Dopamine D1 Receptor Function by Physical Interaction with the NMDA Receptors. *J Neurosci* 24: 1149–1158. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3922-03.2004>
34. *Lee FJS, Xue S, Pei L, Vukusic B, Chéry N, Wang Y, Wang YT, Niznik HB, Yu X, Liu F* (2002) Dual Regulation of NMDA Receptor Functions by Direct Protein-Protein Interactions with the Dopamine D1 Receptor. *Cell* 111: 219–230. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00962-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00962-5)
35. *Aira Z, Barrenetxea T, Buesa I, García Del Caño G, Azkue JJ* (2016) Dopamine D1-like Receptors Regulate Constitutive, μ -Opioid Receptor-Mediated Repression of Use-Dependent Synaptic Plasticity in Dorsal Horn Neurons: More Harm than Good? *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 36: 5661–5673. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2469-15.2016>
36. *Sun X, Zhao Y, Wolf ME* (2005) Dopamine Receptor Stimulation Modulates AMPA Receptor Synaptic Insertion in Prefrontal Cortex Neurons. *J Neurosci* 25: 7342–7351. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4603-04.2005>
37. *Rao VR, Finkbeiner S* (2007) NMDA and AMPA receptors: Old channels, new tricks. *Trends Neurosci* 30: 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.012>
38. *Dai W-L, Bao Y-N, Fan J-F, Ma B, Li S-S, Zhao W-L, Yu B-Y, Liu J-H* (2021) Blockade of spinal dopamine D1/D2 receptor suppresses activation of NMDA receptor through G α q and Src kinase to attenuate chronic bone cancer pain. *J Adv Res* 28: 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.005>
39. *Han P, Nakanishi ST, Tran MA, Whelan PJ* (2007) Dopaminergic Modulation of Spinal Neuronal Excitability. *J Neurosci* 27: 13192–13204. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1279-07.2007>
40. *Liu F, Wan Q, Pristupa ZB, Yu X-M, Wang YT, Niznik HB* (2000) Direct protein–protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and γ -aminobutyric acid A receptors. *Nature* 403: 274–280. <https://doi.org/10.1038/35002014>
41. *Megat S, Shiers S, Moy JK, Barragan-Iglesias P, Pradhan G, Seal RP, Dussor G, Price TJ* (2018) A Critical Role for Dopamine D5 Receptors in Pain Chronicity in Male Mice. *J Neurosci* 38: 379–397. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2110-17.2017>
42. *Herrero MT, Pagonabarraga J, Linazasoro G* (2011) Neuroprotective Role of Dopamine Agonists: Evidence From Animal Models and Clinical Studies. *The Neurologist* 17: S54–S66. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31823968fc>
43. *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>
44. *Tanaka K, Okada Y, Kanno T, Otomo A, Yanagisawa Y, Shouguchi-Miyata J, Suga E, Kohiki E, Onoe K, Osuga H, Aoki M, Hadano S, Itoyama Y, Ikeda J-E* (2008) A dopamine receptor antagonist L-745,870 suppresses microglia activation in spinal cord and mitigates the progression in ALS model mice. *Exp Neurol* 211: 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.02.004>
45. *Okada Y, Sakai H, Kohiki E, Suga E, Yanagisawa Y, Tanaka K, Hadano S, Osuga H, Ikeda J-E* (2005) A Dopamine D4 Receptor Antagonist Attenuates Ischemia-Induced Neuronal Cell Damage via Upregulation of Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 794–806. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600078>
46. *Luo Y, Umegaki H, Wang X, Abe R, Roth GS* (1998) Dopamine Induces Apoptosis through an Oxidation-involved SAPK/JNK Activation Pathway. *J Biol Chem* 273: 3756–3764. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.6.3756>
47. *Bej E, Cesare P, Volpe AR, d'Angelo M, Castelli V* (2024) Oxidative Stress and Neurodegeneration: Insights and Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Neurol Int* 16: 502–517. <https://doi.org/10.3390/neurolint16030037>
48. *Liu D, Bao F* (2015) Hydrogen peroxide administered into the rat spinal cord at the level elevated by contusion spinal cord injury oxidizes proteins, DNA and membrane phospholipids, and induces cell death: Attenuation by a metalloporphyrin. *Neuroscience* 285: 81–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.063>

49. Spiegel I, Mardinly AR, Gabel HW, Bazinet JE, Couch CH, Tzeng CP, Harmin DA, Greenberg ME (2014) Npas4 Regulates Excitatory-Inhibitory Balance within Neural Circuits through Cell-Type-Specific Gene Programs. *Cell* 157: 1216–1229.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.058>
50. Li H, Spitzer NC (2020) Exercise enhances motor skill learning by neurotransmitter switching in the adult midbrain. *Nat Commun* 11: 2195.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16053-7>
51. 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>
52. Sakurai M, Hayashi T, Abe K, Sadahiro M, Tabayashi K (1998) Delayed and selective motor neuron death after transient spinal cord ischemia: A role of apoptosis? *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 1310–1315.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70213-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70213-2)
53. Joy MT, Carmichael ST (2021) Encouraging an excitable brain state: Mechanisms of brain repair in stroke. *Nat Rev Neurosci* 22: 38–53.
<https://doi.org/10.1038/s41583-020-00396-7>
54. Jeleva R, Muhr CD, Liebisch AP, Bareyre FM (2025) Differential plasticity of excitatory and inhibitory reticulospinal fibers after spinal cord injury: Implication for recovery. *Neural Regen Res*.
<https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-01060>
55. Koblinger K, Jean-Xavier C, Sharma S, Füzesi T, Young L, Eaton SEA, Kwok CHT, Bains JS, Whelan PJ (2018) Optogenetic Activation of A11 Region Increases Motor Activity. *Front Neural Circuits* 12: 86.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00086>
56. Aira Z, Barrenetxea T, Buesa I, García Del Caño G, Azkue JJ (2016) Dopamine D1-like Receptors Regulate Constitutive, μ -Opioid Receptor-Mediated Repression of Use-Dependent Synaptic Plasticity in Dorsal Horn Neurons: More Harm than Good? *J Neurosci* 36: 5661–5673.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2469-15.2016>
57. Murray M, Goldberger ME (1974) Restitution of function and collateral sprouting in the cat spinal cord: The partially hemisected animal. *J Comp Neurol* 158: 19–36.
<https://doi.org/10.1002/cne.901580103>
58. Weidner N, Ner A, Salimi N, Tuszyński MH (2001) Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 3513–3518.
<https://doi.org/10.1073/pnas.051626798>
59. Fouad K, Pedersen V, Schwab ME, Brösamle C (2001) Cervical sprouting of corticospinal fibers after thoracic spinal cord injury accompanies shifts in evoked motor responses. *Curr Biol* 11: 1766–1770.
[https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00535-8](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00535-8)
60. Ramer LM, Borisoff JF, Ramer MS (2004) Rho-Kinase Inhibition Enhances Axonal Plasticity and Attenuates Cold Hyperalgesia after Dorsal Rhizotomy. *J Neurosci* 24: 10796–10805.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3337-04.2004>
61. Lee D-H, Cao D, Moon Y, Chen C, Liu N-K, Xu X-M, Wu W (2025) Enhancement of motor functional recovery in thoracic spinal cord injury: Voluntary wheel running versus forced treadmill exercise. *Neural Regen Res* 20: 836–844.
<https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01585>
62. Parish CL, Finkelstein DI, Drago J, Borrelli E, Horne MK (2001) The Role of Dopamine Receptors in Regulating the Size of Axonal Arbors. *J Neurosci* 21: 5147–5157.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-14-05147.2001>
63. Zhao S, DeFinis JH, Hou S (2021) Alterations of Dopamine-Related Transcripts in A11 Diencephalospinal Pathways after Spinal Cord Injury. *Neural Plast* 2021: 1–12.
<https://doi.org/10.1155/2021/8838932>
64. Hou S, Carson DM, Wu D, Klaw MC, Houlé 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>

65. *Qiao Y, Brodник ZD, Zhao S, Trueblood CT, Li Z, Tom VJ, España RA, Hou S* (2021) Spinal Dopaminergic Mechanisms Regulating the Micturition Reflex in Male Rats with Complete Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 38: 803–817.
<https://doi.org/10.1089/neu.2020.7284>
66. *Schwarz PB, Peever JH* (2011) Dopamine triggers skeletal muscle tone by activating D₁-like receptors on somatic motoneurons. *J Neurophysiol* 106: 1299–1309.
<https://doi.org/10.1152/jn.00230.2011>
67. *Galtrey CM, Kwok JCF, Carulli D, Rhodes KE, Fawcett JW* (2008) Distribution and synthesis of extracellular matrix proteoglycans, hyaluronan, link proteins and tenascin-R in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 27: 1373–1390.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06108.x>
68. *Vitellaro-Zuccarello L, Bosisio P, Mazzetti S, Monti C, De Biasi S* (2007) Differential expression of several molecules of the extracellular matrix in functionally and developmentally distinct regions of rat spinal cord. *Cell Tissue Res* 327: 433–447.
<https://doi.org/10.1007/s00441-006-0289-y>
69. *Smith CC, Mauricio R, Nobre L, Marsh B, Wüst RCI, Rossiter HB, Ichiyama RM* (2015) Differential regulation of perineuronal nets in the brain and spinal cord with exercise training. *Brain Res Bull* 111: 20–26.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.12.005>
70. *Sánchez-Ventura J, Lane MA, Udina E* (2022) The Role and Modulation of Spinal Perineuronal Nets in the Healthy and Injured Spinal Cord. *Front Cell Neurosci* 16: 893857.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.893857>
71. *Tewari BP, Chaunsali L, Campbell SL, Patel DC, Goode AE, Sontheimer H* (2018) Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat Commun* 9: 4724.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07113-0>
72. *Mitlöchner J, Kaushik R, Niekisch H, Blondiaux A, Gee CE, Happel MFK, Gundelfinger E, Dityatev A, Frischknecht R, Seidenbecher C* (2020) Dopamine Receptor Activation Modulates the Integrity of the Perisynaptic Extracellular Matrix at Excitatory Synapses. *Cells* 9: 260.
<https://doi.org/10.3390/cells9020260>
73. *Giamanco KA, Morawski M, Matthews RT* (2010) Perineuronal net formation and structure in aggrecan knockout mice. *Neuroscience* 170: 1314–1327.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.032>
74. *Aumann TD* (2016) Environment- and activity-dependent dopamine neurotransmitter plasticity in the adult substantia nigra. *J Chem Neuroanat* 73: 21–32.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.12.009>
75. *Bao Y-N, Dai W-L, Fan J-F, Ma B, Li S-S, Zhao W-L, Yu B-Y, Liu J-H* (2021) The dopamine D₁–D₂DR complex in the rat spinal cord promotes neuropathic pain by increasing neuronal excitability after chronic constriction injury. *Exp Mol Med* 53: 235–249.
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00563-5>
76. *Djebbari S, Iborra-Lázaro G, Temprano-Carazo S, Sánchez-Rodríguez I, Nava-Mesa MO, Múnera A, Gruart A, Delgado-García JM, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD* (2021) G-Protein-Gated Inwardly Rectifying Potassium (Kir3/GIRK) Channels Govern Synaptic Plasticity That Supports Hippocampal-Dependent Cognitive Functions in Male Mice. *J Neurosci* 41: 7086–7102.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2849-20.2021>
77. *Jeremic D, Sanchez-Rodriguez I, Jimenez-Diaz L, Navarro-Lopez JD* (2021) Therapeutic potential of targeting G protein-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in the central nervous system. *Pharmacol Ther* 223: 107808.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107808>
78. *Castelletti L, Memo M, Missale C, Spano PF, Valerio A* (1989) Potassium channels involved in the transduction mechanism of dopamine D₂ receptors in rat lactotrophs. *J Physiol* 410: 251–265.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017531>
79. *Greif G, Lin Y, Liu J, Freedman J* (1995) Dopamine-modulated potassium channels on rat striatal neurons: Specific activation and cellular expression. *J Neurosci* 15: 4533–4544.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-06-04533.1995>
80. *Gurevich EV, Gainetdinov RR, Gurevich VV* (2016) G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions. *Pharmacol Res* 111: 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.010>

81. *Witkowski G, Szulczyk B, Rola R, Szulczyk P* (2008) D1 dopaminergic control of G protein-dependent inward rectifier K⁺ (GIRK)-like channel current in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 155: 53–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.021>
82. *Nishi A, Kuroiwa M, Shuto T* (2011) Mechanisms for the Modulation of Dopamine D1 Receptor Signaling in Striatal Neurons. *Front Neuroanat* 5: 43.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00043>
83. *Hwang K, Jung K, Kim I-S, Kim M, Han J, Lim J, Shin JE, Jang J-H, Park KI* (2019) Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor-overexpressing Human Neural Stem/Progenitor Cells Enhance Therapeutic Efficiency in Rat with Traumatic Spinal Cord Injury. *Exp Neurobiol* 28: 679–696.
<https://doi.org/10.5607/en.2019.28.6.679>
84. *Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, Spitsbergen JM* (2020) GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. *Cell Tissue Res* 382: 47–56.
<https://doi.org/10.1007/s00441-020-03287-6>
85. *Xiao C-L, Yin W-C, Zhong Y-C, Luo J-Q, Liu L-L, Liu W-Y, Zhao K* (2022) The role of PI3K/Akt signalling pathway in spinal cord injury. *Biomed Pharmacother* 156: 113881.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113881>
86. *Wen X, Jiao L, Tan H* (2022) MAPK/ERK Pathway as a Central Regulator in Vertebrate Organ Regeneration. *Int J Mol Sci* 23: 1464.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031464>
87. *Ohta K, Kuno S, Inoue S, Ikeda E, Fujinami A, Ohta M* (2010) The effect of dopamine agonists: The expression of GDNF, NGF, and BDNF in cultured mouse astrocytes. *J Neurol Sci* 291: 12–16.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.01.013>
88. *Ahmadiantehrani S, Ron D* (2013) Dopamine D2 receptor activation leads to an up-regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor via Gβγ-Erk1/2-dependent induction of Zif268. *J Neurochem* 125: 193–204.
<https://doi.org/10.1111/jnc.12178>
89. *Oliveira SLB, Pillat MM, Cheffer A, Lameu C, Schwindt TT, Ulrich H* (2013) Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair. *Cytometry A* 83: 76–89.
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.22161>
90. *Al-Amin H, Sarkis R, Atweh S, Jabbur S, Saadé N* (2011) Chronic dizocilpine or apomorphine and development of neuropathy in two animal models II: Effects on brain cytokines and neurotrophins. *Exp Neurol* 228: 30–40.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.11.005>
91. *Deznabi N, Hosseini S, Rajabi M* (2023) Neurotrophic factors-based therapeutic strategies in the spinal cord injury: An overview of recent preclinical studies in rodent models. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 59: 63.
<https://doi.org/10.1186/s41983-023-00661-3>
92. *Yu P-Y, Eisner GM, Yamaguchi I, Mouradian MM, Felder RA, Jose PA* (1996) Dopamine D1A Receptor Regulation of Phospholipase C Isoform. *J Biol Chem* 271: 19503–19508.
<https://doi.org/10.1074/jbc.271.32.19503>
93. *Zhao X, Wang L, Wang Y, Song F, Li Y, Fu R, Zheng W, Wu W, Zhou L* (2012) Activation of phospholipase-Cγ and protein kinase C signal pathways helps the survival of spinal motoneurons injured by root avulsion. *J Neurochem* 121: 362–372.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07696.x>
94. *Brami-Cherrier K, Valjent E, Garcia M, Pagès C, Hipskind RA, Caboche J* (2002) Dopamine Induces a PI3-Kinase-Independent Activation of Akt in Striatal Neurons: A New Route to cAMP Response Element-Binding Protein Phosphorylation. *J Neurosci* 22: 8911–8921.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-20-08911.2002>
95. *O'Keefe GC, Barker RA* (2011) Dopamine stimulates epidermal growth factor release from adult neural precursor cells derived from the subventricular zone by a disintegrin and metalloprotease. *Neuroreport* 22: 956–958.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834d2f65>
96. *Zhou Y, Wang Z, Li J, Li X, Xiao J* (2018) Fibroblast growth factors in the management of spinal cord injury. *J Cell Mol Med* 22: 25–37.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13353>

97. Zhou J, Du T, Li B, Rong Y, Verkhratsky A, Peng L (2015) Crosstalk Between MAPK/ERK and PI3K/AKT Signal Pathways During Brain Ischemia/Reperfusion. *ASN Neuro* 7: 1759091415602463. <https://doi.org/10.1177/1759091415602463>
98. Mortaz E, Reza Masjedi M, Allameh A, M. Adcock I (2012) Inflammasome Signaling in Pathogenesis of Lung Diseases. *Curr Pharm Des* 18: 2320–2328. <https://doi.org/10.2174/138161212800166077>
99. Berhow MT, Hiroi N, Kobierski LA, Hyman SE, Nestler EJ (1996) Influence of cocaine on the JAK-STAT pathway in the mesolimbic dopamine system. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 16: 8019–8026. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-24-08019.1996>
100. Guo X, Jiang C, Chen Z, Wang X, Hong F, Hao D (2023) Regulation of the JAK/STAT signaling pathway in spinal cord injury: An updated review. *Front Immunol* 14: 1276445. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1276445>
101. De Almeida F, Marques S, Dos Santos AR, Prins C, Dos Santos Cardoso F, Dos Santos Heringer L, Mendonça H, Martinez AB (2023) Molecular approaches for spinal cord injury treatment. *Neural Regen Res* 18: 23. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.344830>
102. Goldshmit Y, Frisca F, Pinto AR, Pébay A, Tang JKY, Siegel AL, Kaslin J, Currie PD (2014) Fgf2 improves functional recovery—decreasing gliosis and increasing radial glia and neural progenitor cells after spinal cord injury. *Brain Behav* 4: 187–200. <https://doi.org/10.1002/brb3.172>
103. Reuss B, Unsicker K (2000) Survival and Differentiation of Dopaminergic Mesencephalic Neurons Are Promoted by Dopamine-Mediated Induction of FGF-2 in Striatal Astroglial Cells. *Mol Cell Neurosci* 16: 781–792. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0906>
104. Li A, Guo H, Luo X, Sheng J, Yang S, Yin Y, Zhou J, Zhou J, Li A, Guo H, Luo X, Sheng J, Yang S, Yin Y, Zhou J, Zhou J (2006) Apomorphine-induced activation of dopamine receptors modulates FGF-2 expression in astrocytic cultures and promotes survival of dopaminergic neurons. *FASEB J* 20: 1263–1265. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5510fje>
105. Mossahebi-Mohammadi M, Quan M, Zhang J-S, Li X (2020) FGF Signaling Pathway: A Key Regulator of Stem Cell Pluripotency. *Front Cell Dev Biol* 8: 79. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00079>
106. Han F, Konkalmatt P, Mokashi C, Kumar M, Zhang Y, Ko A, Farino ZI, Asico LD, Xu G, Gildea J, Zheng X, Felder RA, Lee REC, Jose PA, Freyberg Z, Armando I (2019) Dopamine D2 receptor modulates Wnt expression and control of cell proliferation. *Sci Rep* 9: 16861. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52528-4>
107. Li J, Chen S, Zhao Z, Luo Y, Hou Y, Li H, He L, Zhou L, Wu W (2017) Effect of VEGF on Inflammatory Regulation, Neural Survival, and Functional Improvement in Rats following a Complete Spinal Cord Transection. *Front Cell Neurosci* 11: 381. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00381>
108. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Susan Bliss V, Manseau EJ, Dasgupta PS, Dvorak HF, Mukhopadhyay D (2001) The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 7: 569–574. <https://doi.org/10.1038/87895>
109. Wang Y, Wu W, Wu X, Sun Y, Zhang YP, Deng L-X, Walker MJ, Qu W, Chen C, Liu N-K, Han Q, Dai H, Shields LB, Shields CB, Sengelaub DR, Jones KJ, Smith GM, Xu X-M (2018) Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. *eLife* 7: e39016. <https://doi.org/10.7554/eLife.39016>
110. Seroogy KB, Lundgren KH, Tran TMD, Guthrie KM, Isackson PJ, Gall CM (1994) Dopaminergic neurons in rat ventral midbrain express brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs. *J Comp Neurol* 342: 321–334. <https://doi.org/10.1002/cne.903420302>
111. Hyman C, Juhasz M, Jackson C, Wright P, Ip N, Lindsay R (1994) Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci* 14: 335–347. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-01-00335.1994>

112. Xie Y, Song W, Zhao W, Gao Y, Shang J, Hao P, Yang Z, Duan H, Li X (2018) Application of the sodium hyaluronate-CNTF scaffolds in repairing adult rat spinal cord injury and facilitating neural network formation. *Sci China Life Sci* 61: 559–568.
<https://doi.org/10.1007/s11427-017-9217-2>
113. Vallar L, Meldolesi J (1989) Mechanisms of signal transduction at the dopamine D2 receptor. *Trends Pharmacol Sci* 10: 74–77.
[https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90082-5](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90082-5)
114. Rudge JS, Morrissey D, Lindsay RM, Pasnikowski EM (1994) Regulation of Ciliary Neurotrophic Factor in Cultured Rat Hippocampal Astrocytes. *Eur J Neurosci* 6: 218–229.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00264.x>
115. Yang P, Arnold SA, Habas A, Hetman M, Hagg T (2008) Ciliary Neurotrophic Factor Mediates Dopamine D₂ Receptor-Induced CNS Neurogenesis in Adult Mice. *J Neurosci* 28: 2231–2241.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3574-07.2008>
116. Hugnot J-P (2012) The Spinal Cord Neural Stem Cell Niche. In: Sun T (ed) *Neural Stem Cells and Therapy*. InTech.
117. Rusanescu G (2016) Adult spinal cord neurogenesis: A regulator of nociception. *Neurogenesis* Austin Tex 3: e1256853.
<https://doi.org/10.1080/23262133.2016.1256853>
118. Moreno-Manzano V, Rodríguez-Jiménez FJ, García-Roselló M, Láinez S, Erceg S, Calvo MT, Ronaghi M, Lloret M, Planells-Cases R, Sánchez-Puelles JM, Stojkovic M (2009) Activated Spinal Cord Ependymal Stem Cells Rescue Neurological Function. *Stem Cells* 27: 733–743.
<https://doi.org/10.1002/stem.24>
119. Barnabé-Heider F, Göritz C, Sabelström H, Takebayashi H, Pfrieger FW, Meletis K, Frisén J (2010) Origin of New Glial Cells in Intact and Injured Adult Spinal Cord. *Cell Stem Cell* 7: 470–482.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.07.014>
120. Caldwell M, Ayo-Jibunoh V, Mendoza JC, Brimblecombe KR, Reynolds LM, Zhu Jiang XY, Alarcon C, Fiore E, N. Tomao J, Phillips GR, Mingote S, Flores C, Casaccia P, Liu J, Cragg SJ, McCloskey DP, Yemikoff L (2023) Axo-glial interactions between midbrain dopamine neurons and oligodendrocyte lineage cells in the anterior corpus callosum. *Brain Struct Funct* 228: 1993–2006.
<https://doi.org/10.1007/s00429-023-02695-y>
121. Rosin C, Colombo S, Calver AA, Bates TE, Skaper SD (2005) Dopamine D2 and D3 receptor agonists limit oligodendrocyte injury caused by glutamate oxidative stress and oxygen/glucose deprivation. *Glia* 52: 336–343.
<https://doi.org/10.1002/glia.20250>
122. Choi M-H, Na JE, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Rhyu IJ, Baik J-H (2017) Role of Dopamine D2 Receptor in Stress-Induced Myelin Loss. *Sci Rep* 7: 11654.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10173-9>
123. Ye F, Chen Y, Hoang T, Montgomery RL, Zhao X, Bu H, Hu T, Taketo MM, Van Es JH, Clevers H, Hsieh J, Bassel-Duby R, Olson EN, Lu QR (2009) HDAC1 and HDAC2 regulate oligodendrocyte differentiation by disrupting the β -catenin–TCF interaction. *Nat Neurosci* 12: 829–838.
<https://doi.org/10.1038/nn.2333>
124. Fancy SPJ, Baranzini SE, Zhao C, Yuk D-I, Irvine K-A, Kaing S, Sanai N, Franklin RJM, Rowitch DH (2009) Dysregulation of the Wnt pathway inhibits timely myelination and remyelination in the mammalian CNS. *Genes Dev* 23: 1571–1585.
<https://doi.org/10.1101/gad.1806309>
125. Tawk M, Makoukji J, Belle M, Fonte C, Trousson A, Hawkins T, Li H, Ghandour S, Schumacher M, Massaad C (2011) Wnt/ β -Catenin Signaling Is an Essential and Direct Driver of Myelin Gene Expression and Myelinogenesis. *J Neurosci* 31: 3729–3742.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4270-10.2011>
126. Miyoshi G (2019) Elucidating the developmental trajectories of GABAergic cortical interneuron subtypes. *Neurosci Res* 138: 26–32.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.09.012>
127. Ohira K (2019) Dopamine stimulates differentiation and migration of cortical interneurons. *Biochem Biophys Res Commun* 512: 577–583.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.105>

128. *Yang P, Arnold SA, Habas A, Hetman M, Hagg T* (2008) Ciliary Neurotrophic Factor Mediates Dopamine D₂ Receptor-Induced CNS Neurogenesis in Adult Mice. *J Neurosci* 28: 2231–2241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3574-07.2008>
129. *Lao CL, Lu C, Chen J* (2013) Dopamine D₃ receptor activation promotes neural stem/progenitor cell proliferation through AKT and ERK1/2 pathways and expands type-B and -C cells in adult subventricular zone. *Glia* 61: 475–489. <https://doi.org/10.1002/glia.22449>
130. *O'Keeffe GC, Tyers P, Aarstrand D, Dalley JW, Barker RA, Caldwell MA* (2009) Dopamine-induced proliferation of adult neural precursor cells in the mammalian subventricular zone is mediated through EGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 8754–8759. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803955106>
131. *Asada M, Mizutani S, Takagi M, Suzuki H* (2016) Antipsychotics promote neural differentiation of human iPSC cell-derived neural stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 480: 615–621. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.102>
132. *Farkas KG, Vincze K, Tordai C, Özgen Eİ, Gürler D, Deli V, Lilienberg J, Erdei Z, Sarkadi B, Réthelyi JM, Apáti Á* (2025) Functional Analysis of Antipsychotics in Human iPSC-Based Neural Progenitor 2D and 3D Schizophrenia Models. *Int J Mol Sci* 26: 4444. <https://doi.org/10.3390/ijms26094444>
133. *Liu G, Liu Z, Lin Z, Chen P, Yan Y, Lin Q, Hu Y, Jiang N, Yu B* (2023) Effects of Dopamine on stem cells and its potential roles in the treatment of inflammatory disorders: A narrative review. *Stem Cell Res Ther* 14: 230. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03454-w>
134. *Lao CL, Lu C, Chen J* (2013) Dopamine D₃ receptor activation promotes neural stem/progenitor cell proliferation through AKT and ERK1/2 pathways and expands type-B and -C cells in adult subventricular zone. *Glia* 61: 475–489. <https://doi.org/10.1002/glia.22449>
135. *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. *Dev Cell* 25: 478–491. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.04.012>
136. *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>
137. *McKenna F, McLaughlin PJ, Lewis BJ, Sibbring GC, Cummerson JA, Bowen-Jones D, Moots RJ* (2002) Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: A flow cytometric study. *J Neuroimmunol* 132: 34–40. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00280-1](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00280-1)
138. *Marino F, Pinoli M, Rasini E, Martini S, Luini A, Pulze L, Dalla Gasperina D, Grossi P, Legnaro M, Ferrari M, Congiu T, Pacheco R, Osorio-Barríos F, De Eguileor M, Cosentino M* (2022) Dopaminergic inhibition of human neutrophils is exerted through D1-like receptors and affected by bacterial infection. *Immunology* 167: 508–527. <https://doi.org/10.1111/imm.13550>
139. *Wenisch C, Parschalk B, Weiss A, Zedwitz-Liebenstein K, Hahsler B, Wenisch H, Georgopoulos A, Graninger W* (1996) High-dose catecholamine treatment decreases polymorphonuclear leukocyte phagocytic capacity and reactive oxygen production. *Clin Diagn Lab Immunol* 3: 423–428. <https://doi.org/10.1128/cdli.3.4.423-428.1996>
140. *Kawano M, Takagi R, Saika K, Matsui M, Matsushita S* (2018) Dopamine regulates cytokine secretion during innate and adaptive immune responses. *Int Immunol* 30: 591–606. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy057>
141. *Sookhai S, Wang JH, McCourt M, O'Connell D, Redmond HP* (1999) Dopamine induces neutrophil apoptosis through a dopamine D-1 receptor-independent mechanism. *Surgery* 126: 314–322.
142. *Gaskill PJ, Carvalho L, Eugenin EA, Berman JW* (2012) Characterization and function of the human macrophage dopaminergic system: Implications for CNS disease and drug abuse. *J Neuroinflammat* 9: 203. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-203>

143. *Pei D, Zeng Z, Geng Z, Cai K, Lu D, Guo C, Guo H, Huang J, Gao B, Yu S* (2024) Modulation of macrophage polarization by secondary cross-linked hyaluronan-dopamine hydrogels. *Int J Biol Macromol* 270: 132417.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132417>
144. *Matt SM, Nolan R, Manikandan S, Agarwal Y, Channer B, Oteju O, Daniali M, Canagarajah JA, LuPone T, Mompho K, Runner K, Nickoloff-Bybel E, Li B, Niu M, Schlachetzki JCM, Fox HS, Gaskill PJ* (2024) Dopamine-driven increase in IL-1 β in myeloid cells is mediated by differential dopamine receptor expression and exacerbated by HIV. *J Neuroinflammation* 22(1): 91.
<https://doi.org/10.1186/s12974-025-03403-9>
145. *Penedo MA, Rivera-Baltanás T, Pérez-Rodríguez D, Allen J, Borrajo A, Alonso-Crespo D, Fernández-Pereira C, Nieto-Araujo M, Ramos-García S, Barreiro-Villar C, Caruncho HJ, Olivares JM, Agís-Balboa RC* (2021) The role of dopamine receptors in lymphocytes and their changes in schizophrenia. *Brain Behav Immun – Health* 12: 100199.
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100199>
146. *Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Flores-Gutierrez EO, Garcés-Alvarez ME, De La Cruz-Aguilera DL, Medina-Rivero E, Hurtado-Alvarado G, Quintero-Fabian S, Pavón L* (2016) Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res* 2016: 1–31.
<https://doi.org/10.1155/2016/3160486>
147. *Luo H, Liu N, Lin C* (2024) Dopamine enhances recovery after traumatic brain injury through ubiquitylation and autophagic degradation of RIPK1. *Cell Commun Signal* 22(1): 134.
<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01515-y>
148. *Huang Y, Chen C-C, Wang T-T, Qiu Y-H, Peng Y-P* (2016) Dopamine receptors modulate T lymphocytes via inhibition of cAMP-CREB signaling pathway. *Neuro Endocrinol Lett* 37: 491–500.
149. *Cosentino M, Fietta AM, Ferrari M, Rasini E, Bombelli R, Carcano E, Saporiti F, Meloni F, Marino F, Lecchini S* (2007) Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop. *Blood* 109: 632–642.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-028423>
150. *Wang X-Q, Liu Y, Cai H-H, Peng Y-P, Qiu Y-H* (2016) Expression of tyrosine hydroxylase in CD4+ T cells contributes to alleviation of Th17/Treg imbalance in collagen-induced arthritis. *Exp Biol Med* 241: 2094–2103.
<https://doi.org/10.1177/1535370216660635>
151. *Huck JH, Freyer D, Böttcher C, Mladinov M, Muselmann-Genschow C, Thielke M, Gladow N, Bloomquist D, Mergenthaler P, Priller J* (2015) *De Novo* Expression of Dopamine D2 Receptors on Microglia after Stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 35: 1804–1811.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.128>
152. *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>
153. *Singh S, Mishra A, Srivastava N, Shukla R, Shukla S* (2018) Acetyl-L-Carnitine via Upregulating Dopamine D1 Receptor and Attenuating Microglial Activation Prevents Neuronal Loss and Improves Memory Functions in Parkinsonian Rats. *Mol Neurobiol* 55: 583–602.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0293-5>
154. *Bellver-Landete V, Bretheau F, Mailhot B, Vallières N, Lessard M, Janelle M-E, Vernoux N, Tremblay M-È, Fuehrmann T, Shoichet MS, Lacroix S* (2019) Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury. *Nat Commun* 10: 518.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-08446-0>
155. *Kalkman HO, Feuerbach D* (2016) Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther* 163: 82–93.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001>
156. *Zhang M* (2024) Role of dopamine in regulating microglia inflammatory responses through TLR4-NF κ B pathway. *Theor Nat Sci* 32: 39–51.
<https://doi.org/10.54254/2753-8818/32/20240782>

157. *Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung W-S, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA* (2017) Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541: 481–487.
<https://doi.org/10.1038/nature21029>
158. *Montoya A, Elgueta D, Campos J, Chovar O, Falcón P, Matus S, Alfaro I, Bono MR, Pacheco R* (2019) Dopamine receptor D3 signalling in astrocytes promotes neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 16: 258.
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1652-8>
159. *McKeon R, Schreiber R, Rudge J, Silver J* (1991) Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes. *J Neurosci* 11: 3398–3411.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-11-03398.1991>
160. *Anderson MA, Burda JE, Ren Y, Ao Y, O’Shea TM, Kawaguchi R, Coppola G, Khakh BS, Deming TJ, Sofroniew MV* (2016) Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature* 532: 195–200.
<https://doi.org/10.1038/nature17623>
161. *Gurram PC, Manandhar S, Satarker S, Mudgal J, Arora D, Nampoothiri M* (2023) Dopaminergic Signaling as a Plausible Modulator of Astrocytic Toll-LikeReceptor 4: A Crosstalk between Neuroinflammation and Cognition. *CNS Neurol Disord – Drug Targets* 22: 539–557.
<https://doi.org/10.2174/1871527321666220413090541>
162. *Davis BK, Wen H, Ting JP-Y* (2011) The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annu Rev Immunol* 29: 707–735.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101405>
163. *Zhu J, Hu Z, Han X, Wang D, Jiang Q, Ding J, Xiao M, Wang C, Lu M, Hu G* (2018) Dopamine D2 receptor restricts astrocytic NLRP3 inflammasome activation via enhancing the interaction of β -arrestin2 and NLRP3. *Cell Death Differ* 25: 2037–2049.
<https://doi.org/10.1038/s41418-018-0127-2>
164. *Yan Y, Jiang W, Liu L, Wang X, Ding C, Tian Z, Zhou R* (2015) Dopamine Controls Systemic Inflammation through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Cell* 160: 62–73.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.047>
165. *Morimoto K, Ouchi M, Kitano T, Eguchi R, Otsuguro K* (2022) Dopamine regulates astrocytic IL-6 expression and process formation via dopamine receptors and adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 928: 175110.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175110>

The Effect of Dopamine on Neuroplasticity in Spinal Cord Injury

A. A. Chesnokov^a, D. S. Kalinina^{a, b, c, *}, A. E. Makhortykh^a, D. V. Khuzin^a,
and P. E. Musienko^{b, d, e, **}

^a*Sirius University of Science and Technology, Neurobiology, Sochi, Russia*

^b*St. Petersburg State University, Institute of Translational Biomedicine,
St. Petersburg, Russia*

^c*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy
of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^d*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^e*Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia*

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

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

Spinal cord injury (SCI) is a chronic neurological disorder caused by damage to the spinal cord tissues and often accompanied by severe multisystem complications, autonomic dysfunction, risk of depressive states, a sharp decline in quality of life, and patient disability. Dopamine plays a crucial role in regulating motor functions and immune responses, making it a promising target for therapy development after SCI. This review explores the sources of spinal cord dopamine, its role in neuroplasticity, and its influence on neurotrophic factors and neurogenesis. Dopamine modulates synaptic plasticity through D1 and D2 receptors, promoting axon growth and synaptogenesis. It can also stimulate the synthesis of neurotrophic factors, such as BDNF, GDNF, NGF, EGF, FGF-2, and CNTF, which support neuronal survival and reduce inflammation. Additionally, dopamine regulates differentiation, myelination, and immune responses by suppressing pro-inflammatory cytokines and enhancing anti-inflammatory processes. Despite its therapeutic potential, the dual role of dopamine in certain processes, such as angiogenesis suppression, requires further investigation. This review highlights the multifaceted role of dopamine in post-SCI recovery and its potential for developing new treatment strategies.

Keywords: spinal cord injury, dopamine, neuroinflammation, trophic factors, neurogenesis, spinal cord