

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра физиологии человека и животных

В.И. Беляков

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ СИСТЕМ

*Утверждено Редакционно-издательским советом
университета в качестве учебного пособия*

Самара
Издательство «Самарский университет»
2008

УДК 576.2
ББК 28.91
Б 448

Рецензент засл. деятель науки РФ, доктор мед. наук,
проф. Н.А. Меркулова

Беляков, В.И.

Б 448 Основы физиологии нейротрансмиттерных систем: учеб.
пособие / В.И. Беляков; Федеральное агентство по образованию. — Самара:
Изд-во «Самарский университет», 2008. - 80 с.

В учебном пособии с большим количеством иллюстративного материала отражены различные аспекты функционирования основных нейротрансмиттерных систем.

В первой части пособия рассматриваются общие вопросы синаптологии (особенности организации различных видов синаптических контактов; современная теория синаптической передачи; рецепторное действие нейромедиаторов и нейромодуляторов; значение вторичных мессенджеров в функционировании нейронов и др.).

Вторая часть пособия посвящена характеристике глутамат-, ГАМК-холин-, норадреналин-, дофамин- и серотонинергической систем. Большое внимание уделено рассмотрению рецепторного аппарата для действия нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Учебное пособие предназначено для студентов биологических и психологических факультетов университетов, медицинских вузов и колледжей. Пособие может представлять интерес для всех, кто интересуется проблемой химического взаимодействия нейронов мозга.

УДК 576.2
ББК 28.91

© Беляков В.И., 2008
© Самарский государственный университет, 2008
© Оформление. Изд-во «Самарский университет», 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
1. Структурно-функциональная организация различных видов синапсов	5
2. Ионные каналы и рецепторы мембраны нейронов.....	14
3. Глутаматергическая нейротрансмиттерная система.....	25
4. ГАМКергическая нейротрансмиттерная система.....	30
5. Холинергическая нейротрансмиттерная система.....	39
6. Дофаминергическая нейротрансмиттерная система.....	46
7. Норадренергическая нейротрансмиттерная система.....	56
8. Серотонинергическая нейротрансмиттерная система.....	62
Некоторые знаменательные даты экспериментальной и клинической физиологии нейротрансмиттерных систем.....	68
Библиографический список	71

Предисловие

*Я не видел еще такой проблемы,
какой бы сложной она ни была,
которая при верном взгляде
не становилась бы еще сложнее...*

Стивен Эделстон Тулмин

Всякое проявление нервной деятельности, от элементарного рефлекса до мыслительной функции, является результатом интегративной активности громадного числа нейронов. Деятельность нейронов обеспечивает сбор, всестороннюю обработку и сохранение информации о состоянии организма, его внешней и внутренней среде. Данные процессы необходимы для реализации оптимальной для индивида формы поведения.

Основой для столь сложных нервных процессов является передача информации между нервными клетками. Нейропередача осуществляется в специализированных структурах, а именно в синапсах.

В последние годы наряду с классическими синаптическими механизмами передачи информации в нервной системе интенсивно изучаются и другие способы взаимодействия нейронов (объемная нейропередача, или спilloвер нейротрансмиттеров; изменение активности нейронов посредством регуляции уровня локального кровотока).

Раскрытие природы «общения» нейронов между собой, особенностей действия на них веществ различного класса имеет не только теоретическое значение, но и важно для практической деятельности человека.

Век открытий в области физиологии нейротрансмиттеров дал в руки исследователей и врачей средства регулирования активности нейронов, управления передачей информации между клетками мозга, нервными и эффекторными клетками. Их значение в лечении сердечно-сосудистых, нервно-психических заболеваний, последствий действия стрессов и других расстройств коснулось буквально каждой семьи. Нет сомнений в том, что при этих дисфункциях наблюдаются определенные нарушения в функционировании нейромедиаторных и нейромодуляторных систем. Используемые в терапии препараты улучшают состояние больных благодаря их способности нормализовать синаптическую передачу или изменить ее в направлении компенсации процессов, определяющих клиническую картину заболевания.

Не случайно многие нейробиологические компании мира затрачивают огромные ресурсы на всестороннее изучение функционирования нейротрансмиттерных систем, поиск эффективных средств фармакологической коррекции возникающих нарушений взаимодействия нейронов друг с другом и эффекторными органами.

1. Структурно-функциональная организация различных видов синапсов

Передача информации между нейронами, а также от нейронов к эффекторным клеткам (мышечным, железистым) происходит в высокоспециализированных контактах - синапсах (*греч. synapsis — соединять*). Термин «синапс» был предложен в 1897 г. выдающимся английским нейрофизиологом Чарльзом Шеррингтоном.

Огромную роль в развитии представлений о синаптической передаче сигналов в нервной системе сыграла победа во второй половине XIX века клеточной теории. Микроскопические исследования показали, что каждый нейрон окружен собственной мембраной, отдельные части которой могут формировать начальные (пресинаптические) или конечные (постсинаптические) элементы синапсов. Кроме того, электронная микроскопия открыла особые, наиболее плотные контакты (*щелевые контакты, gap junction*) между нейронами. Передача информации в них происходит за счет проникновения ионов и других небольших молекул (например, АТФ) через особые каналы, образованные белками-коннексонами. **Синапсы, в которых ионный ток напрямую переходит от одного нейрона в другой, называются электрическими, или эфасами.** Электрические синапсы характеризуются высокой скоростью передачи информации (время синаптической задержки составляет порядка 0,1 мс) и, как правило, двусторонней проводимостью. Такая нейропередача характерна для беспозвоночных, но встречается и у более высокоорганизованных животных (между спинальными мотонейронами лягушки, пирамидными клетками гиппокампа крысы, горизонтальными нейронами сетчатки зебры-рыбки, нейронами чувствительных ядер тройничных нервов человека).

Подавляющее большинство синапсов (около 99%) у высших млекопитающих являются химическими. **Передача информации в химических синапсах происходит при помощи нейротрансмиттеров.**

На рис. 1 представлена схема, иллюстрирующая особенности организации электрического и химического синапсов.

Число синапсов на нейронах ЦНС варьирует в широких пределах. Так, крупные нейроны ретикулярной формации имеют в среднем около 4000 синапсов, один мотонейрон спинного мозга - 10 000 синапсов. Рекордсменами по количеству синаптических контактов являются клетки Пуркиньи коры мозжечка: на поверхности одной такой клетки может располагаться до 100 000 синапсов!

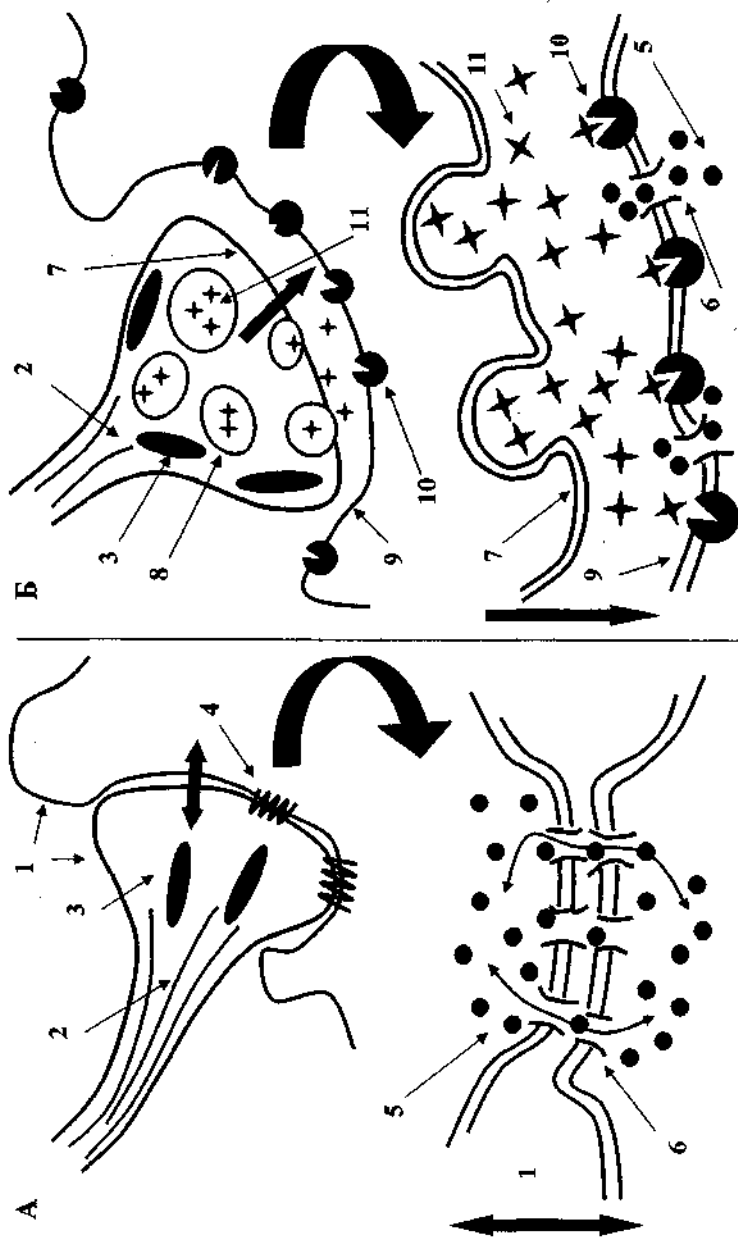


Рис. 1. Особенности организации электрического (А) и химического (Б) синапсов:
 1 – мембрана электрического синапса, 2 – микротрубочки, 3 – митохондрии, 4 – коннексоны,
 5 – ионы, 6 – ионные каналы, 7 – пресинаптическая мембрана, 8 – синаптические пузырьки,
 9 – постсинаптическая мембрана, 10 – рецепторы, 11 – молекулы медиатора или модулятора

Функционирование химических синапсов имеет следующие особенности:

1) односторонняя передача - проведение импульсации только в направлении от пресинаптической мембраны к постсинаптической;

2) синаптическая задержка - затрата времени на процессы экзоцитоза, диффузии молекул медиатора к постсинаптической мембране и специфического связывания с рецепторными белками (время синаптической задержки составляет 0,3-0,5 мс);

3) адаптация, или аккомодация - снижение эффективности синаптической передачи при длительной стимуляции пресинаптического окончания (обусловлена истощением запасов медиатора);

4) интеграция, или пространственная суммация - суммирование постсинаптическим нейроном большого числа возбуждающих и/или тормозных сигналов;

5) дискриминация, или временная суммация - принятие постсинаптическим нейроном возбуждающих или тормозных повторяющихся сигналов от одного пресинаптического нейрона;

6) изменение эффективности синаптической передачи - усиление или торможение передачи информации в синапсах активаторами или ингибиторами, которые могут действовать как на пре-, так и на постсинаптическом уровне.

Первым открытым нейромедиатором явился ацетилхолин. В 1921 г. Отто Леви поставил простой эксперимент, доказывающий участие ацетилхолина в передаче тормозных сигналов с волокон блуждающего нерва на миокард сердца у лягушки.

Интересно отметить, что сама идея такого эксперимента пришла Леви во сне. Вот как он описывает данное обстоятельство: *«По серьезному размышлению, в холодных лучах утреннего света, я бы никогда не поставил этого эксперимента. То, что блуждающий нерв может освободить тормозящее вещество, было очень маловероятно. Еще менее вероятным было то, что химическое вещество, которое предположительно должно было действовать на коротком расстоянии между нервным окончанием и мышцей, освобождалось бы в таком большом количестве, что сохраняло бы эффективность после разведения в перфузионной жидкости».*

В начале 1930-х гг. роль ацетилхолина в синаптической передаче в вегетативных ганглиях была окончательно установлена Фельдбергом и сотрудниками его лаборатории. В 1936 г. Дэйл с соавторами показали, что ацетилхолин является медиатором в нервно-мышечных соединениях. В 1946 г. английский нейрофизиолог Джон К. Эклс обнаружил возбуждающее действие ацетилхолина на нейроны спинного мозга.

В настоящее время известно о существовании большого числа нейротрансмиттеров, опосредующих взаимодействие нейронов. Нейротрансмиттеры подразделяются на две большие группы: нейромедиаторы (глута-

мат, ГАМК, ацетилхолин и др.) и нейромодуляторы (норадреналин, дофамин, серотонин и др.)- Нейромедиаторы оказывают быстрое возбуждающее или тормозное влияние на нейроны; их эффекты связаны с активацией ионотропных рецепторов. Медиаторы мозга включаются в реализацию срочных ответов организма на предъявляемые внешней или внутренней средой раздражители, в то время как нейромодуляторы, действуя через сопряженные с G-белками метаботропные рецепторы, вызывают длительные изменения метаболизма нейронов. Нейромодуляторы принимают участие в контроле эмоционально-мотивационных состояний организма.

Следует отметить некоторую условность приведенной выше классификации нейротрансмиттеров. Нейромедиаторы глутамат и ГАМК способны не только оказывать быстрое возбуждающее и тормозное влияние на нейроны, но и, связываясь со своими метаботропными рецепторами, вызывать долговременные изменения нейронной активности.

В последние годы складывается представление о многофункциональности веществ, действующих на нервные клетки. Например, соматостатин, первоначально идентифицированный как ингибитор секреции гормона роста аденогипофизом, функционирует в ЦНС как нейромедиатор и нейромодулятор. Он также является паракринным фактором для клеток поджелудочной железы и гормоном для печени. Гастрин, холецистокинин и секретин, являющиеся гормонами пищеварительного тракта, осуществляют к тому же нейромодуляторные функции, влияя на высвобождение различных нейромедиаторов мозга.

Основными нейротрансмиттерами в ЦНС у человека являются:

- ГАМК (γ-аминомасляная кислота) - 20-40%
- глутамат, аспартат - 10-20%
- дофамин - 15%
- ацетилхолин - 10%
- норадреналин - 5%
- серотонин - 3%

Эффективность действия молекул нейромедиатора или нейромодулятора в конкретном синапсе может изменяться под влиянием совместно выделяемых с ними молекул комедиатора. В качестве комедиаторов обычно выступают вещества пептидной природы. Например, эффективность действия выделяемого из пресинаптической терминали модулятора дофаминина может изменяться вазоинтестинальным пептидом (ВИП).

Имеются самые разнообразные типы химических синапсов. Их можно классифицировать по форме, способу образования, медиаторной специфичности и т.д. По одной из классификаций химические синапсы подразделяются на возбуждающие и тормозные, отличающиеся друг от друга рядом особенностей (табл. 1).

Таблица 1

**Особенности синапсов
с возбуждающей и тормозной функцией**

Характеристика синапсов	Возбуждающий синапс	Тормозный синапс
<i>Форма синаптических пузырьков</i>	Сфероидная, эллиптическая	Эллиптическая, уплощенная
<i>Диаметр синаптической щели</i>	Около 30 нм	Около 20 нм
<i>Тип синапсов</i>	Преимущественно аксо-дендритные	Преимущественно аксо-соматические и аксо-аксональные (пресинаптическое торможение), а также дендро-дендритные (шипиковый аппарат); частично аксо-дендритные в мозжечке
<i>Наличие субсинаптической сети и утолщений постсинаптической мембраны</i>	Имеется	Отсутствуют или плохо выражены
<i>Локализация синаптических пузырьков</i>	Только в пресинаптической области (односторонняя проводимость)	В случае аксо-аксональных и дендро-дендритных синапсов в пре- и постсинаптической областях
<i>Действие на постсинаптическую мембрану</i>	Деполаризация, генерация ВПСП (от -70 до -10 мВ)	Гиперполяризация, генерация ТПСП (от -70 до -80 мВ)

Общая схема синаптической передачи представляется следующим образом:

- 1) возбуждение пресинаптической мембраны;
- 2) открытие в пресинаптической мембране потенциалчувствительных Ca^{2+} -каналов, вход ионов Ca^{2+} в пресинаптическую область;
- 3) Ca^{2+} -зависимое взаимодействие синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной;

- 4) экзоцитоз молекул нейротрансмиттера в синаптическую щель;
- 5) диффузия молекул нейротрансмиттера к постсинаптической мембране;
- 6) специфическое взаимодействие молекул медиатора с соответствующими рецепторами постсинаптической мембраны с образованием лиганд-рецепторного комплекса;
- 7) открытие или закрытие определенных ионных каналов постсинаптической мембраны;
- 8) формирование возбуждающего или тормозного постсинаптического потенциала (ВПСП или ТПСП) в зависимости от типа активированных ионных каналов;
- 9) инактивация медиатора (ферментативное расщепление, обратное закачивание в пресинаптическую область, захват астроцитами);
- 10) восстановительные процессы в пресинаптическом окончании.

Усовершенствование методов исследования позволило в дальнейшем более детально охарактеризовать участников и последовательность сложного процесса химической передачи информации между нейронами.

Согласно современной **SNARE-теории** в осуществлении синаптической передачи участвует целый ряд высокоспециализированных белков мембраны синаптических пузырьков (синаптоагмин, синаптобревин) и пресинаптической мембраны (синтаксин и SNAP-25).

На рис. 2 и 3 отображены основные этапы подготовки (прайминга) молекул нейротрансмиттера к экзоцитозу с участием функционально различных белков.

Важнейшую роль в этих процессах играет белок синаптоагмин, являющийся Ca^{2+} -сенсором. Связываясь с ионами Ca^{2+} , синаптоагмин изменяет степень своего взаимодействия с белками синаптического пузырька и пресинаптической мембраны. У мутантных животных с нарушенной экспрессией синаптоагмина стимуляция аксона не оказывает эффекта или имеет незначительное воздействие на высвобождение трансммиттера из нервного окончания. Однако у таких животных повышено спонтанное высвобождение молекул нейротрансмиттера.

Кроме того, с ионами Ca^{2+} связывается цитоплазматический белок – NSF (N-ethylmaleimid-sensitive factor), обладающий АТФ-азной активностью.

В конечном итоге в результате сложных белковых взаимодействий и входа ионов Ca^{2+} в пресинаптическое окончание происходит экзоцитоз молекул медиатора или модулятора в синаптическую щель. Выделяют несколько вариантов экзоцитоза (рис. 4).

Механизм закаливания трансмиттера
в синаптический пузырь

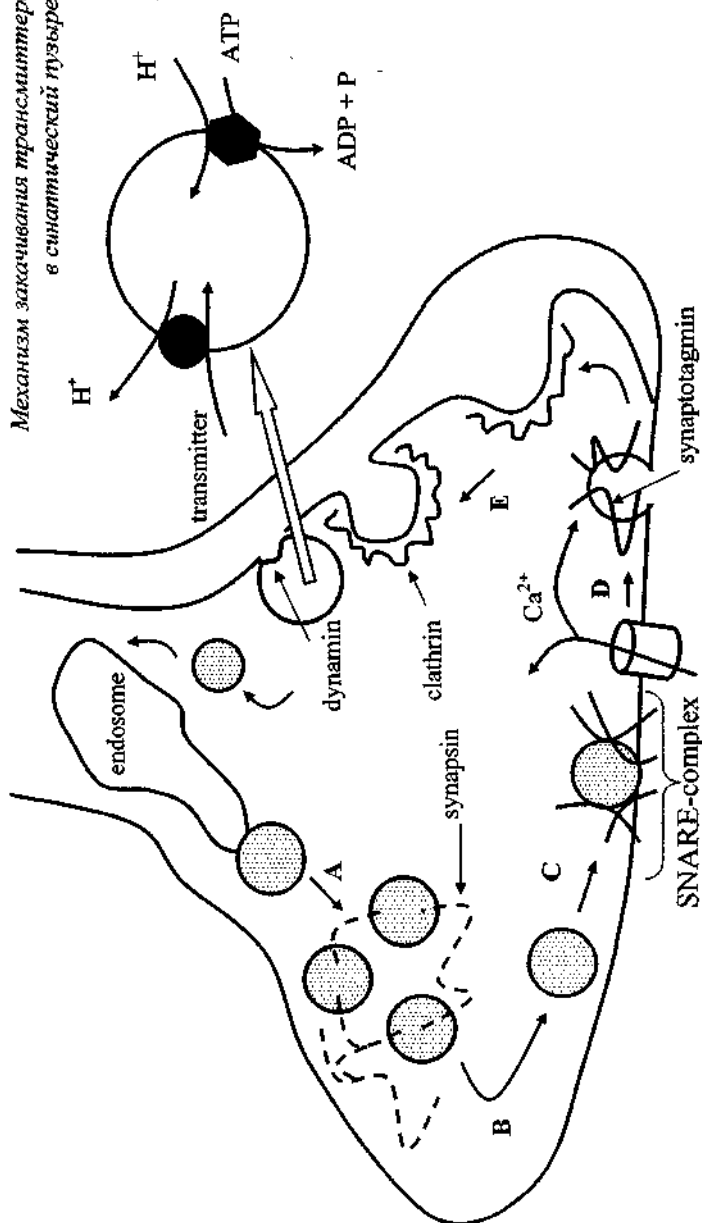


Рис. 2. Основные этапы подготовки к экзоцитозу нейромедатора или нейромодулятора:

A – отпочковывание пузырьков от эндосомы, *B* – докинг, *C* – прайминг,

D – экзоцитоз молекул медиатора, *E* – включение синаптических пузырьков в новый цикл

Следовательно, процесс экзоцитоза напрямую зависит от ионов Ca^{2+} . Высвобождение нейротрансмиттера из нервного окончания можно уменьшить, если снизить внеклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} или заблокировать Ca^{2+} -каналы пресинаптической мембраны ионами магния, кадмия, никеля, кобальта, марганца. Нейротрансмиттер высвобождается только в том случае, когда ионы Ca^{2+} присутствуют в достаточном количестве во внеклеточной жидкости в момент деполяризации мембраны пресинаптического окончания.



Рис. 3. Основные этапы подготовки молекул нейротрансмиттера к экзоцитозу

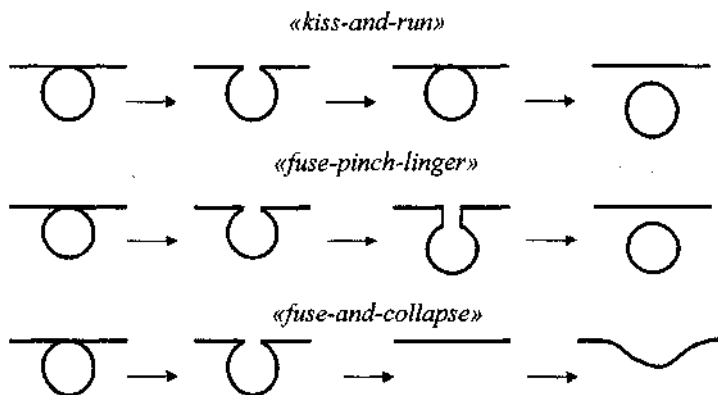


Рис. 4. Различные варианты экзоцитоза молекул нейротрансмиттера в синаптическую щель

Экзоцитоз нейротрансмиттера происходит квантами. Один квант нейротрансмиттера соответствует содержимому одного синаптического пузырька. Эксперименты на нервно-мышечном соединении лягушки Катса и Фетта показали, что каждый квант состоит примерно из 7000 молекул ацетилхолина. В каждом синапсе количество квантов нейротрансмиттера, высвобождаемых из нервного окончания в ответ на потенциал действия (квантовый состав синаптического ответа), может значительно варьировать, однако количество молекул в каждом кванте (размер кванта) является постоянной величиной (с вариациями в пределах 10%).

В зависимости от типа синапса может одновременно высвобождаться от 1 до 300 квантов нейротрансмиттера. В состоянии относительного покоя нервные окончания способны спонтанно высвобождать с низкой частотой кванты нейротрансмиттера, которые вызывают возникновение миниатюрных постсинаптических потенциалов. Помимо этого, в покое небольшое количество молекул нейротрансмиттера высвобождается из пре-синаптических окончаний неквантовым способом, в виде постоянной утечки.

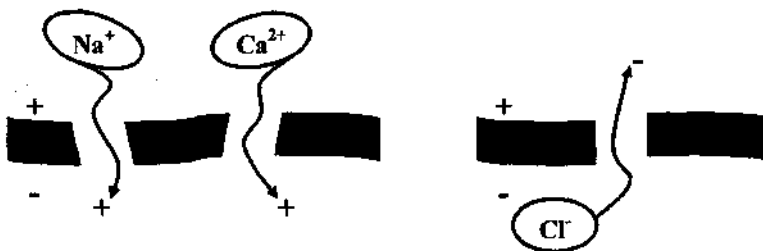
Кроме описанных электрических и химических синапсов, существует еще один тип синапсов, в которых **возможно сосуществование электрической и химической передачи (смешанные синапсы)**. Смешанные синапсы впервые были обнаружены в цилиарном ганглии у птиц, в котором химическому синаптическому потенциалу (вызванному ацетилхолином) предшествует потенциал, опосредованный электрическим способом передачи. Возможны сложные комбинации различных синапсов у одного нейрона. Так, некоторые мотонейроны у пивявки получают сразу три разновидности синаптических входов от чувствительных нейронов (через химические, электрические и смешанные синапсы).

2. Ионные каналы и рецепторы мембраны нейронов

Для успешного функционирования нервной системы нейроны должны обладать разнообразным репертуаром электрической активности. К примеру, импульсу одного нейрона могут оказать тормозное влияние на рядом расположенные нейроны, активировать ряд отдаленных нейронов и, наконец, плавно модулировать активность третьей группы нейронов. Все эти варианты изменения нейронной активности связаны с активацией одних и деактивацией других ионных каналов мембраны.

Ионы, участвующие в генерации электрических сигналов (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-), движутся через каналы мембраны пассивно за счет градиента концентрации и электрического потенциала мембраны (рис. 5).

Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП)



Тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП)

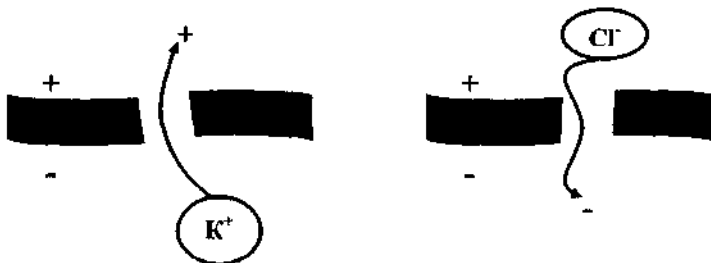


Рис. 5. Участие различных ионов в развитии возбуждающего и тормозного постсинаптического потенциалов

Стенки ионных каналов образованы трансмембранными белками. Каналы имеют водную пору, сообщающуюся с вне- и внутриклеточным пространством. С обеих сторон пора канала расширяется, образуя устья.

Узкая внутримембранная часть канала может формировать воротный механизм, регулирующий ионный транспорт. Величина ионного тока зависит от проницаемости канала для данного вида ионов, а также от концентрации ионов в устьях канала. **Проницаемость и концентрация ионов определяют проводимость канала.**

К настоящему времени известна детальная организация многих ионных каналов. Основными методами изучения структуры каналов являются: биохимическое выделение белков, определение последовательности аминокислот, точечные мутации для изменения аминокислотной последовательности в отдельных участках молекулы белка, экспрессия каналов в чужеродных клетках (например, ооцитах лягушек *Xenopus*). Кроме того, устройство каналов может быть изучено посредством электронной микроскопии, электронной и рентгеновской дифракции.

В зависимости от способа активации выделяют следующие виды ионных каналов: потенциал-активируемые, лиганд-активируемые и механочувствительные (Бис. 6).

К потенциал-активируемым каналам относятся Na^+ -, Ca^{2+} - и K^+ -каналы. На рис. 7 представлена организация основной (каналообразующей) субъединицы данных каналов.

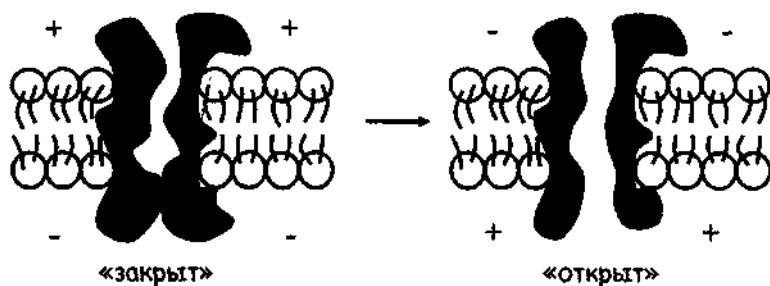
Na^+ -каналы впервые были изолированы (при помощи тетродотоксина и сакситоксина) и выделены у электрического угря *Electrophorus Electricus*). Na^+ -каналы – высокоселективны и состоят из трех субъединиц: α (260 кД), β_1 (36 кД) и β_2 (33 кД). Каналообразующая α -субъединица состоит из четырех доменов, соединенных между собой внутриклеточными петлями. Каждый домен имеет шесть трансмембранных участков. Пятое и шестое трансмембранные участки формируют ионную пору канала.

Дополнительная β_1 -субъединица обеспечивает высокую скорость инактивации Na^+ -каналов. Важным свойством натриевой проницаемости является то, что она включена в положительную обратную связь. Когда мембрана деполяризуется, это вызывает транспорт ионов Na^+ через ионный канал в нейроплазму, что еще больше деполяризует мембрану и т.д.

Выделены три основных типа Na^+ -каналов, кодируемых различными генами (PNI/nNE, SNS/PN3, NaN) и отличающихся различной чувствительностью к тетродотоксину. Потенциал мембраны, при котором открываются Na^+ -каналы, составляет порядка -70 мВ. Тетродотоксин-чувствительные каналы быстро активируются и инактивируются. Резистентные к тетродотоксину Na^+ -каналы, напротив, имеют медленную кинетику и обычно встречаются в малых, ноцицептивных нейронах.

Структура потенциал-активируемых Ca^{2+} -каналов напоминает структуру Na^+ -каналов. K^+ -каналы состоят из четырех белковых субъединиц (тетрамеры). Субъединицы K^+ -каналов похожи на одиночные домены Na^+ -каналов.

Потенциал-активируемые ионные каналы

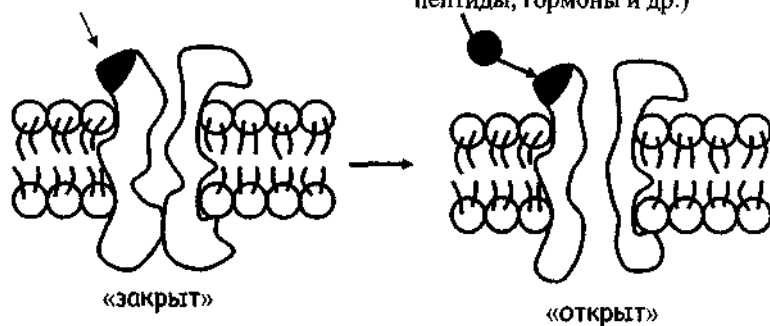


Лиганд-активируемые ионные каналы

А. Внеклеточная активация

рецепторный, или
лиганд-связывающий участок

лиганд (медиаторы, регуляторные
пептиды, гормоны и др.)



Б. Внутриклеточная активация

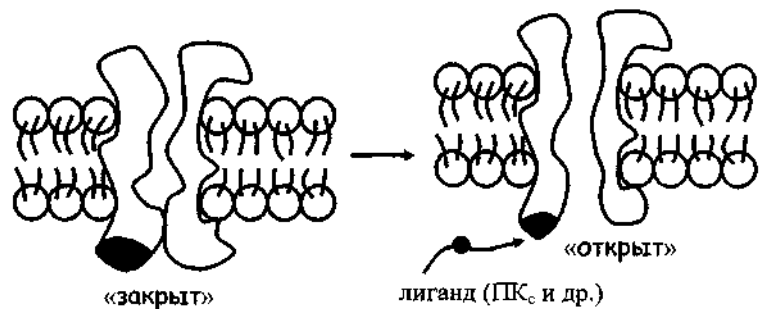


Рис. 6. Различные типы ионных каналов мембраны нейронов

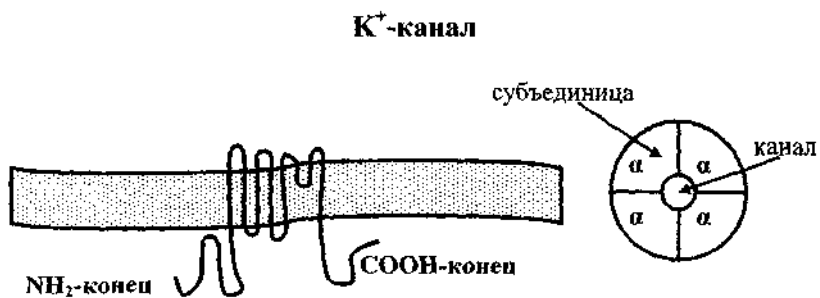
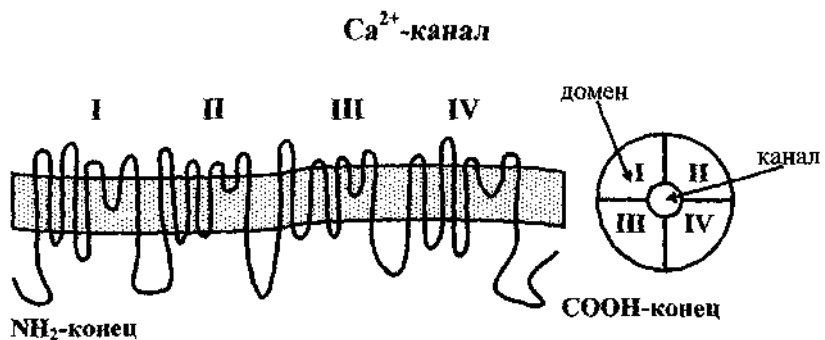
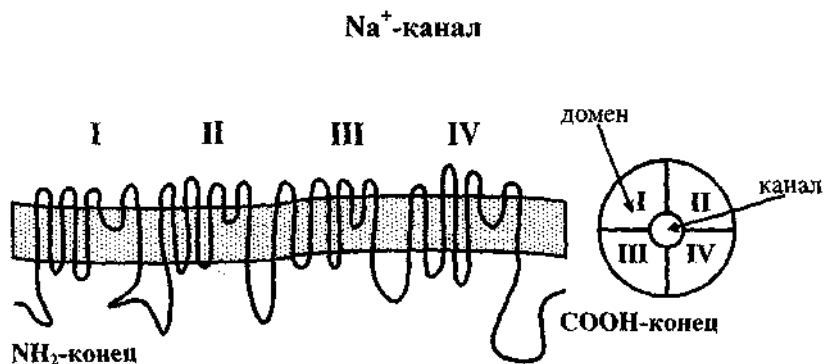


Рис. 7. Организация каналообразующих α -субъединиц различных потенциал-зависимых ионных каналов: I, II, III, IV – домены α -субъединиц Na⁺- и Ca²⁺-каналов

Особым типом каналов являются лиганд-активируемые, работа которых зависит от действия вне- и внутриклеточных веществ различного класса (нейромедиаторы, нейромодуляторы, гормоны, цитокины и др.). Для данных каналов более правильным является «гнзавите~«рецептор» или «рецепторно-ионофорный комплекс».

В зависимости от механизма функционирования мембранные рецепторы подразделяются на два класса: *ионотропные и метаботропные* (рис. 8). Данное положение детально отражено в классической монографии Дж. Экклса, П.Л. и Е.Г. МакГира «Молекулярная нейробиология мозга млекопитающих» (1978 г.).

РЕЦЕПТОРЫ

Ионотропные

Имеют сложный субъединичный состав; выполняют двойную функцию рецепторную и каналобразующую. При их активации происходит быстрое изменение активности нейронов.

Примеры:

глутаматные рецепторы (NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы, каинатные), ГАМК_A-рецепторы, Н-холинорецепторы, 5HT₂-рецепторы.

Метаботропные

Сами по себе не являются ионными каналами, их функционирование сопряжено с G-белками мембраны. При активации данных рецепторов включается сложный каскад внутриклеточных биохимических процессов с участием вторичных мессенджеров. В результате происходит модуляция деятельности функционально различных белков (ионных каналов, ионных насосов, ферментативных и др.).

Примеры:

глутаматные рецепторы (mGlu-R1,5; mGlu-R2,3; mGlu-R4,6-8), ГАМК_B-рецепторы, М-холинорецепторы, адренорецепторы, дофаминовые рецепторы, серотониновые рецепторы, рецепторы нейропептидов, ольфакторные рецепторы обонятельных клеток, родопсин палочек.

Функционирование метаботропных рецепторов обеспечивает долговременные (до нескольких часов и суток) метаболические изменения в нейронах, которые могут приводить к усилению синаптического взаимодействия нервных клеток, формированию новых отростков. Следовательно, данный тип рецепторов играет важнейшую роль в механизмах памяти и обучения. Многообразие сигнальных каскадов, вызываемых метаботропными рецепторами, обеспечивает способность одного медиатора или модулятора вызывать вначале возбуждающее, а затем тормозное влияние на постсинаптический нейрон.

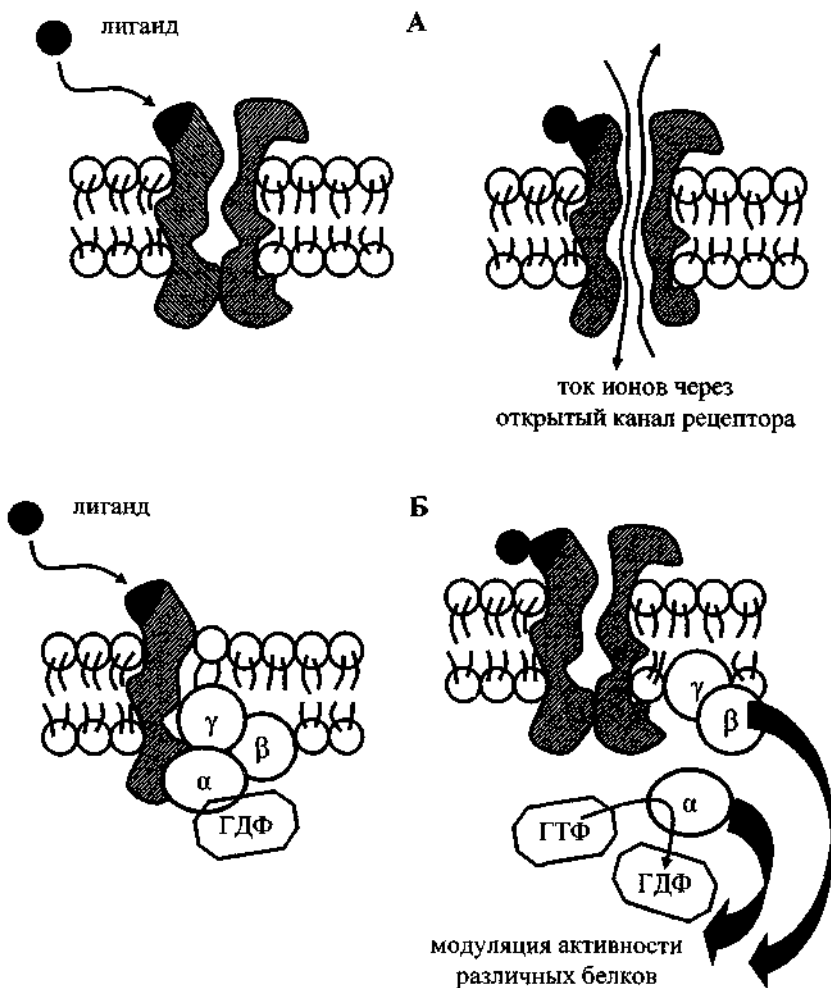


Рис. 8. Схема механизма функционирования ионотропных (А) и метаботропных (Б) рецепторов:
α, β, γ – субъединицы G-белка

На рис. 9 и 10 соответственно отражены основные эффекты активации G-белков и значение ионов Ca^{2+} как основных вторичных мессенджеров в функционировании нейронов.

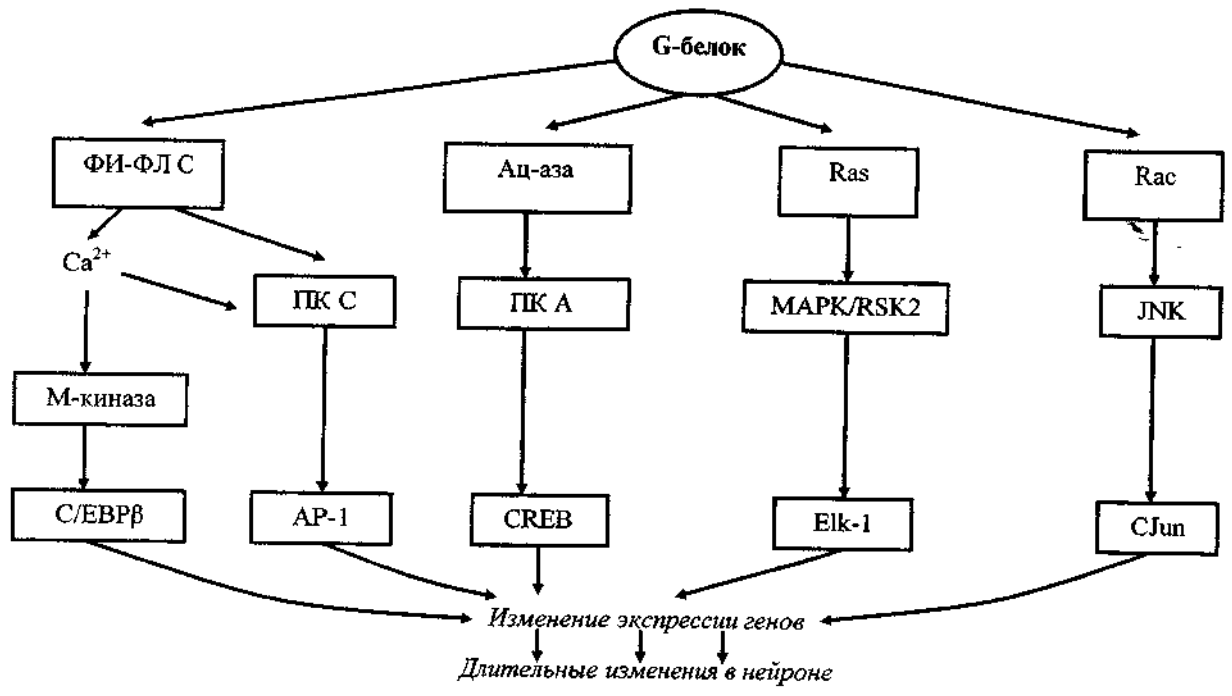


Рис. 9. Внутриклеточный каскадный механизм запуска долговременных изменений в клетке при участии G-белков мембраны:
 ФИ-ФЛ С – фосфатидилинозитидспецифическая фосфолипаза С, Ац-аза – аденилатциклаза, ПК С – протеинкиназа С, ПК А – протеинкиназа А

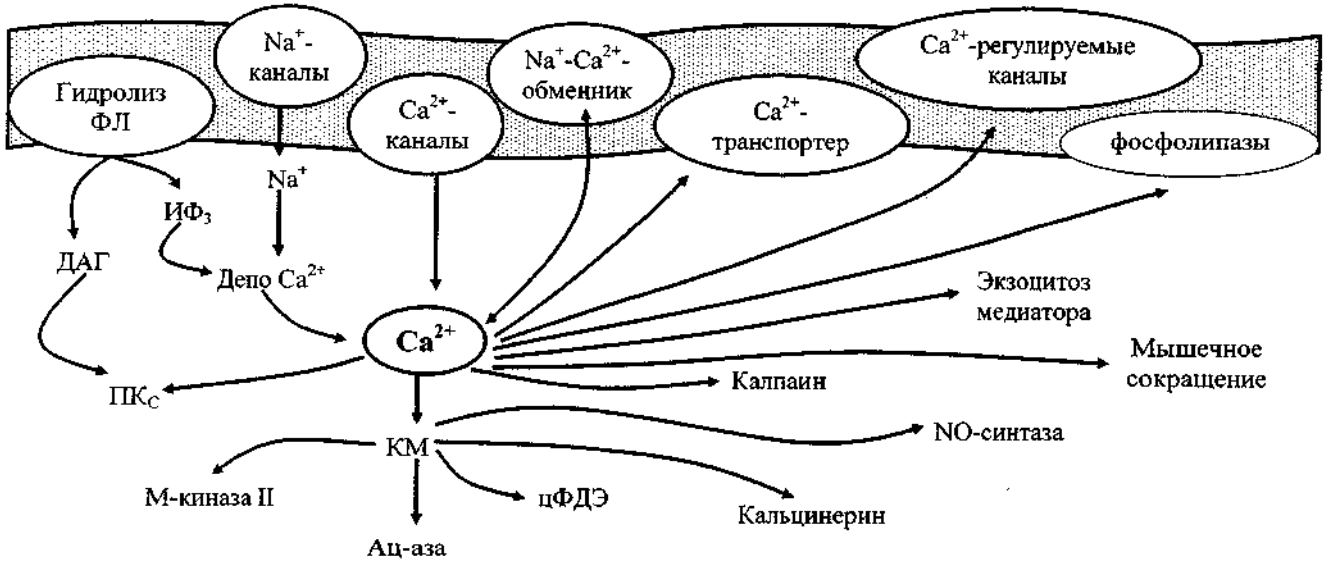


Рис. 10. Участие ионов Ca²⁺ во внутриклеточной передаче сигналов:
 ФЛ – фосфолипиды, ДАГ – диацилглицерол, ИФ₃ – инозитол-3-фосфат, ПК – Ca²⁺-зависимая протеинкиназа, КМ – кальмодулин, Ац-аза – аденилатциклаза, цФДЭ – циклическая фосфодиэстераза

Первым хорошо изученным ионотропным рецептором явился Н-холинорецептор. Н-холинорецепторы локализованы в постсинаптических мембранах скелетных мышечных волокон, в синапсах электрического органа ската *Torpedo*. Данный тип рецепторов проявляет чувствительность к никотину.

Тонкая структурная организация ацетилхолинового рецептора была изучена благодаря его биохимической изоляции и экстракции из электрического органа ската *Torpedo*. Электрический орган ската представляет собой редуцированные мышечные клетки (электроциты). При одновременной деполяризации общий разряд электроцитов может достигать 100 V, что вполне достаточно для оглушения добычи. Изолированный ацетилхолиновый рецептор после включения в искусственные мембраны сохраняет большинство своих функциональных характеристик.

Установлено, что данный рецептор состоит из нескольких белковых субъединиц (**две α , β , γ и δ**) с M около 65 кДа (рис. 11). Диаметр молекулы во, внеклеточной части составляет около 8,5 нм, а ее длина - 11 нм. Внеклеточная часть рецептора на 5 нм выдается над поверхностью мембраны. Диаметр канала ацетилхолинового рецептора примерно 0,7 нм.

На **NH₂-конце** находится относительно гидрофобный участок, состоящий из 24 аминокислотных остатков. Этот участок необходим для проникновения синтезированного в клетке белка ацетилхолинового рецептора в поверхностный слой мембраны. Два соседних цистеиновых участка в позициях 192 и 193 ассоциированы с внеклеточным центром связывания ацетилхолина.

Существуют различные методы, позволяющие регистрировать работу ионных каналов мембраны нейронов. В начале 70-х годов Катс и Миледи, используя нервно-мышечный синапс лягушки, зарегистрировали электрические шумы от рецепторного действия ацетилхолина.

В 1949 г. Линг и Джерард при помощи внутриклеточных стеклянных микроэлектродов зарегистрировали ионные токи мембраны. Впоследствии этот метод обеспечил точное измерение ответов нейронов на действие самых разнообразных химических веществ.

К настоящему времени разработаны высокочувствительные методы, позволяющие регистрировать и измерить ионные токи одиночных ионных каналов (patch-clamp). Для patch-clamp регистрации кончик стеклянной микропипетки с диаметром порядка 1 мкм подводится к мембране нейрона. При удачном подведении в силу легкого присасывания между кончиком пипетки и мембраной создается сопротивление больше 10^9 Ом («гигаомный контакт»). При помощи усилителя регистрируются ионные токи одиночных каналов изолированного участка мембраны. В результате возможна регистрация амплитуд токов одиночных ионных каналов и анализ их кинетических характеристик.

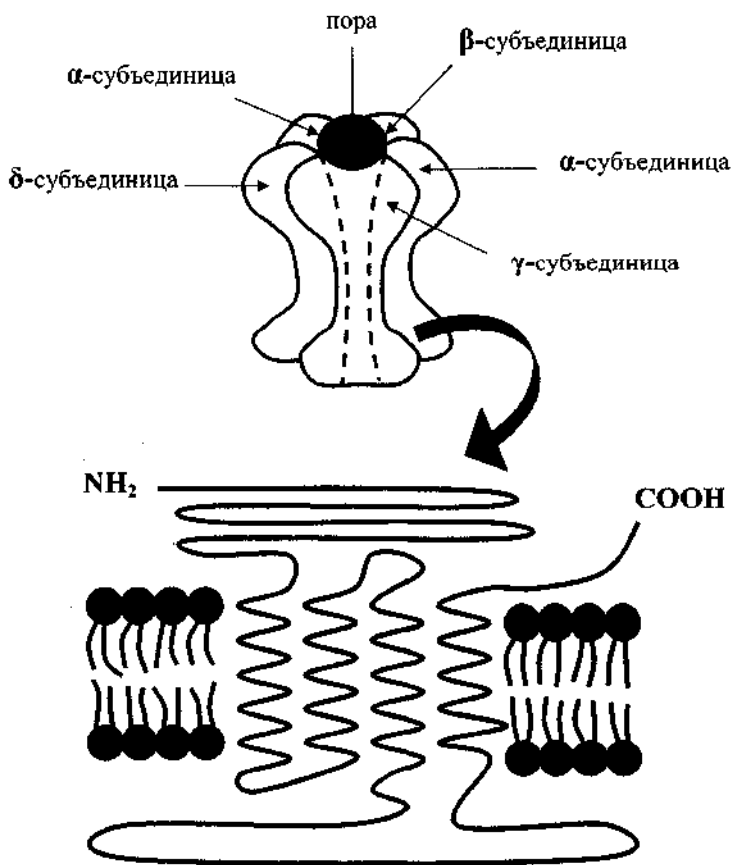


Рис. 11. Субъединичный состав канала ацетилхолинового рецептора с изображением модели третичной структуры α -субъединицы

Работа ионных каналов, контролируется не только рецепторным действием определенных нейромедиаторов и нейромодуляторов, но и их агонистами (воспроизводят эффект действия нейротрансмиттера) и антагонистами (блокируют действие нейротрансмиттера). Существуют различные варианты блокирующего действия антагонистов (рис. 12).

Многие из агонистов и антагонистов нейромедиаторов и нейромодуляторов находят клиническое применение как противотревожные, антидепрессантные, противоэпилептические, антигипертензивные и прочие средства.

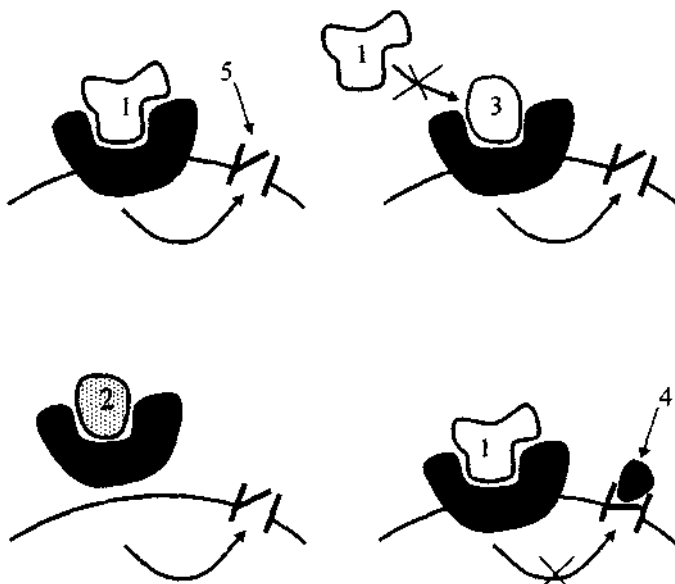


Рис. 12. Механизмы действия агонистов и антагонистов нейротрансмиттеров:

*1 – медиатор, 2 – агонист, 3 – конкурентный антагонист,
4 – неконкурентный антагонист (канальный блокатор),
5 – ионный канал*

3. Глутаматергическая нейротрансмиттерная система

Глутамат, или L-глутаминовая кислота, является дикарбоновой аминокислотой (рис. 13), которая играет важную роль в поддержании нормального функционирования ЦНС беспозвоночных и позвоночных животных посредством регуляции метаболических и энергетических процессов, участия в передаче возбуждающих сигналов.

Глутамат вовлекается в механизм развития многих нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона, деменции при положительном ВИЧ-статусе, рассеянного склероза и др.).

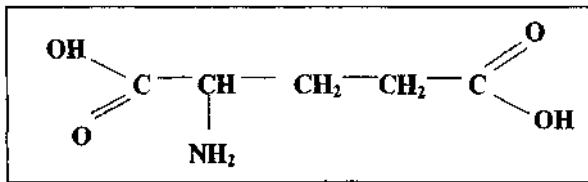
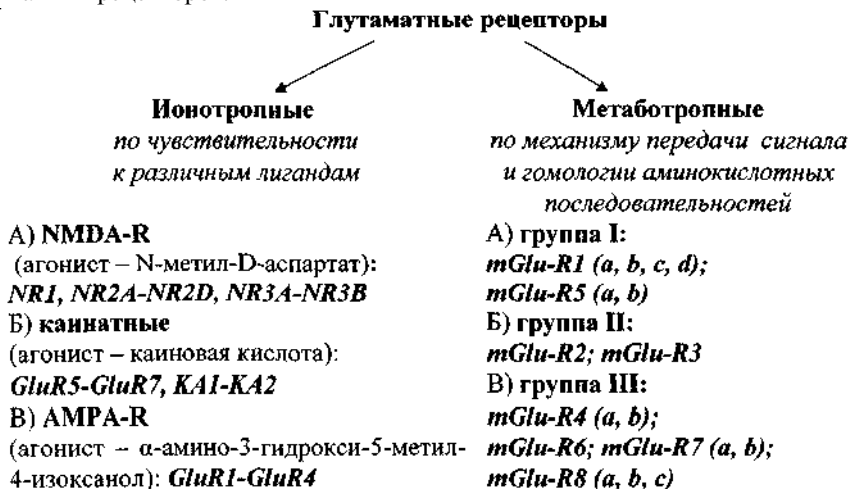


Рис. 13. Структурная формула глутамата

В отличие от триптофана и тирозина глутамат плохо проходит через гематоэнцефалический барьер и в основном синтезируется в нервных клетках из глюкозы.

Глутамат является самым распространенным возбуждающим нейромедиатором в синапсах животных и человека. Центральные эффекты глутамата определяются его взаимодействием с различными типами глутаматных рецепторов.



NMDA- и AMPA-рецепторы часто колокализуются, т.е. расположены на постсинаптической мембране одного и того же синапса.

Возбуждающий ответ, вызванный активацией NMDA-рецепторов, в отличие от ответа AMPA-рецепторов, медленно нарастает и медленно спадает (рис. 14).



Рис. 14. Участие NMDA- и AMPA-рецепторов в генерации возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) в глутаматергическом синапсе

С различными типами глутаматных рецепторов могут связываться агонисты и антагонисты глутамата (табл. 2).

Таблица 2

Некоторые глутаматные агонисты и антагонисты

Тип рецепторов	NMDA-R	AMPA-R	Каинатные рецепторы	Группа I	Группа II	Группа III
<i>Агонисты</i>	NMDA	AMPA	Каинат	3-HPG	NAAG	L-AP4
<i>Антагонисты</i>	MK-801	CNQX	DNQX	AIDA	PCCG4	MSOP

Среди глутаматных рецепторов наиболее детально изучен NMDA-рецепторный комплекс, состоящий из 5 субъединиц: NR1 (γ 1), NR2A (ϵ 1), NR2B (ϵ 2), NR2C (ϵ 3), NR2D (ϵ 4). В структуре NMDA-рецепторов выделяют несколько функциональных сайтов, обеспечивающих связывание различных эндогенных и экзогенных веществ.

Активация NMDA-рецептора вызывает движение через мембрану клетки катионов Ca^{2+} , K^+ и Na^+ с последующей индукцией многочисленных внутриклеточных метаболических процессов, которые могут обеспечивать нейрональную пластичность.

NMDA-рецепторы находятся под контролем эндогенных веществ с аллостерическим механизмом действия (табл. 3).

Эндогенные аллостерические модуляторы NMDA-рецепторов

Модулятор	Эффект
<i>Глициновый сайт</i>	
Глицин	+ (для агонистов)
	- (для антагонистов)
Кинуреиновая кислота	- (для агонистов)
	+ (для антагонистов)
<i>Полиаминовый сайт</i>	
Спермин	+
Спермидин	+
<i>Стероидный сайт</i>	
Прегненолон сульфат	+
Аллопрегненолон сульфат	-

Структурным аналогом глутамата является гомоцистеин (рис. 15), который синтезируется в результате переноса метильной группы с S-аденозилметионина на различные метилирующиеся молекулы белков, липидов, нуклеиновых кислот. При нарушениях образования ферментов метаболизма гомоцистеина, недостатке витаминов В₆ и В₁₂ данное вещество спонтанно окисляется до разнообразных серосодержащих соединений, главным образом до гомоцистеиновой кислоты (рис. 16).

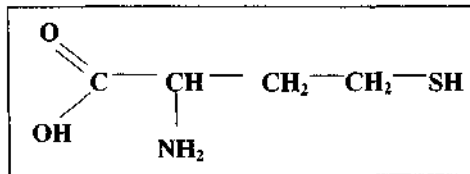


Рис. 15. Структурная формула гомоцистеина

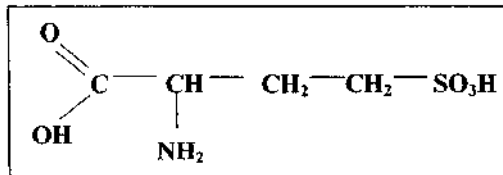


Рис. 16. Структурные формулы гомоцистеиновой кислоты

Гомоцистеин и гомоцистеиновая кислота способны связываться с глутаматными рецепторами, что приводит к деполяризации нейронов. При

этом чувствительность глутаматных рецепторов более высока к гомоцистеиновой кислоте, чем к гомоцистеину. Высокие концентрации данных соединений увеличивают продукцию в нейронах активных форм кислорода, что может являться причиной их гибели.

Нейромедиатор глутамат может не только действовать на свои рецепторы, но и подвергаться обратному захвату в пресинаптическое окончание или в астроциты с участием белков-транспортёров. Астроциты участвуют в кругообороте глутамата (рис. 17).

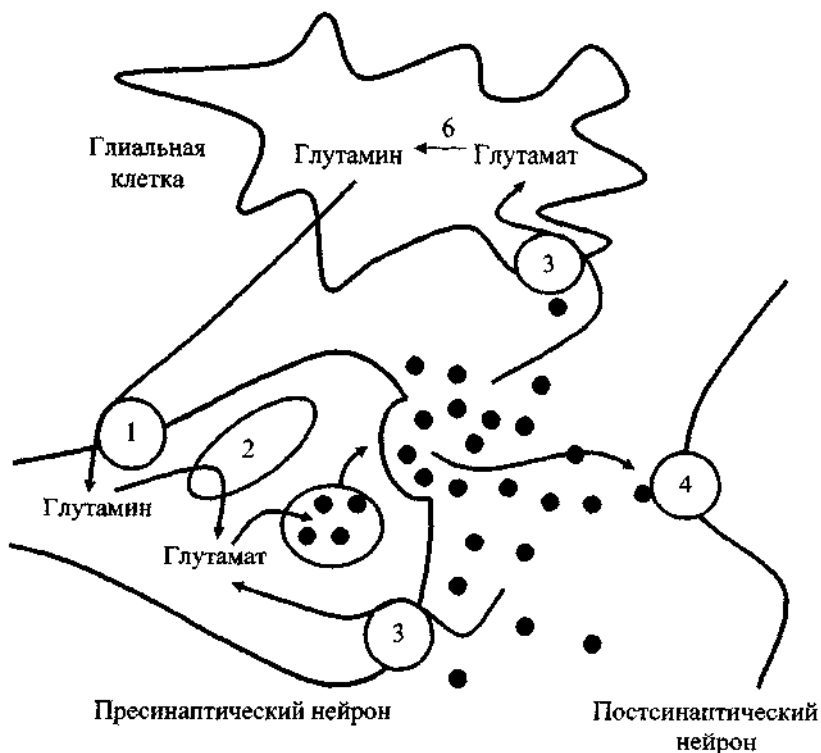


Рис. 17. Участие глиальных клеток в глутаматергической нейротрансмиссии:

1 - аминокислотный транспортер, 2 - митохондриальная глутаминаза, 3 - транспортер глутамата, 4 - глутаматный рецептор, 6 - глутаминсинтаза

При накоплении высокой концентрации медиатора глутамата во внеклеточной среде запускаются сложные патохимические процессы, приводящие в конечном итоге к гибели нервных клеток - эксайтотоксичность глутамата (рис. 18).



Рис. 18. Схема, иллюстрирующая механизмы нейротоксического действия глутамата

4. ГАМКергическая нейротрансмиттерная система

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) - основной тормозный медиатор ЦНС, Радиавтографическим методом показано, что не менее 30% синаптических терминалей мозга имеет ГАМКергическую природу.

ГАМК является непищевой аминокислотой и синтезируется в нейронах из глутаминовой кислоты при участии фермента глутаматдекарбоксилазы (рис. 19 и 20). Большая часть ГАМК (60-80%) сосредоточена в цитозоле клеток, другая - в пресинаптических окончаниях. Свои физиологические эффекты ГАМК проявляет через ГАМК_A-, ГАМК_B- и ГАМК_C-рецепторы. Последний тип встречается в сетчатке глаза. Нейрональные ГАМК-рецепторы вовлечены в регуляцию нормальных (двигательная активность, вегетативные функции, сон, память, эмоции, мотивации и др.) и патологических (эпилепсия, тревога, депрессия и др.) процессов мозга.

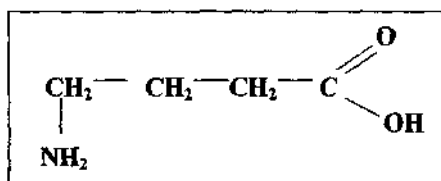


Рис. 19. Структурная формула ГАМК

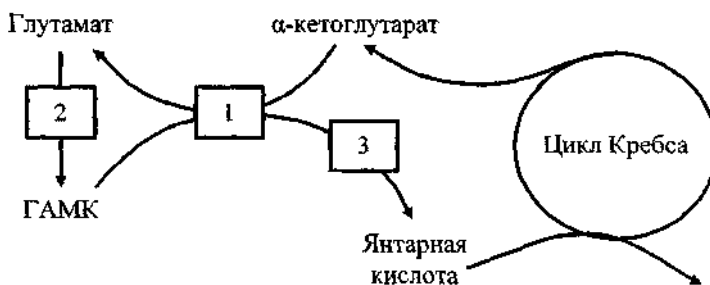


Рис. 20. Метаболизм ГАМК:

- 1 - ГАМК-α-оксоглутараттрансаминаза,
- 2 - глутаматдекарбоксилаза (кофактор - пиридоксальфосфат),
- 3 - сукцинат-полуальдегиддегидрогеназа

Центральные эффекты ГАМК обеспечены ее связыванием с ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторами, отличающимися друг от друга набором признаков (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов

Характеристика	ГАМК _A -рецептор	ГАМК _B -рецептор
<i>Тип рецептора</i>	ионотропный	метаботропный
<i>Тип ионного канала</i>	хлорный	калиевый, кальциевый
<i>Локализация</i>	преимущественно постсинаптическая мембрана	преимущественно пресинаптическая мембрана
<i>Стереоспецифичность</i>	лучше взаимодействуют с «вытянутой» молекулой ГАМК	лучше взаимодействуют с «закрученной» молекулой ГАМК
<i>Агонисты</i>	мусцимол, 3-аминопропансульфонат, изогувацин, дельта-аминовалериановая кислота, габоксадол, ТНР, 4-PIOL, фенибут	баклофен, фенибут
<i>Антагонисты</i>	бикукуллин, питразепин, пикротоксин, пенициллин, R-5135, SR-5531, β-карболины	5-аминовалерат, гомотаурин, факлофен, саклофен, пенициллин
<i>Функциональное значение</i>	торможение нейрональной активности	модуляция высвобождения катехоламинов, ацетилхолина и др. медиаторов мозга

ГАМК_A-рецепторы

ГАМК_A-рецептор представляет собой сложно организованный рецепторно-ионофорный комплекс с молекулярным весом порядка 400 кДа.

ГАМК_A-рецепторы состоят из 5 субъединиц. Субъединичный состав различных ГАМК_A-рецепторов может различаться. Известно о существовании по крайней мере 19 субъединиц, образующих 8 классов: α , β , γ , δ , ϵ , π , θ , ρ . У млекопитающих наиболее распространенной комбинацией субъединиц ГАМК_A-рецепторов является следующая: $2\alpha^1, 2\beta^2, 1\gamma^2$ (рис. 21).

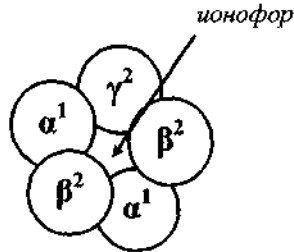


Рис. 21. Субъединичный состав наиболее типичного для мозга млекопитающих ГАМК_A-рецептора

Каждая субъединица ГАМК_A-рецептора состоит из экстраклеточных NH₂- и COOH-концов и четырех трансмембранных доменов. Второй трансмембранный домен участвует в формировании ионофора (поры) ГАМК_A-рецептора. Дистальная часть данного домена, а также аминокислотная петля между первым и вторым доменами определяют ионную селективность и воротные свойства хлорного канала (рис. 22).

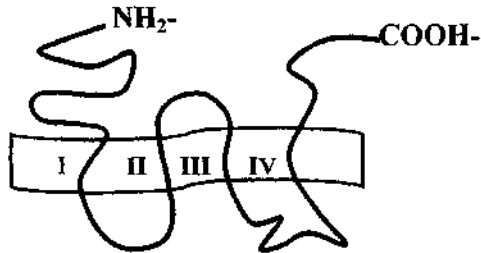


Рис. 22. Общий вид организации субъединицы ГАМК_A-рецептора:

I, II, III и IV – трансмембранные домены

ГАМК_д-рецепторы включают несколько функциональных сайтов, которые являются «мишенями» для действия ГАМК, ее аналогов, антагонистов и других модуляторов работы рецепторного комплекса (рис. 23).

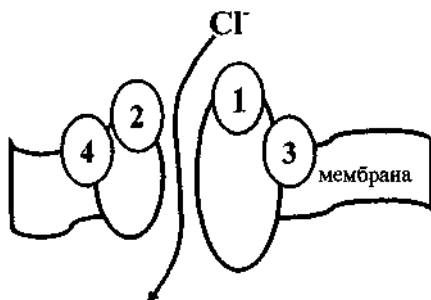


Рис. 23. Схема организации ГАМК_д-рецептора:

- 1 - сайт для связывания с ГАМК, ее аналогами и конкурентными антагонистами;
- 2 - сайт для связывания с барбитуратами;
- 3 - бензодиазепиновый сайт;
- 4 - сайт для связывания со стероидами

Вероятно, существуют и другие сайты для действия веществ, модулирующих работу ГАМК_д-рецептора.

Функциональная активность ГАМК_д-рецепторов контролируется АТФ, вторичными мессенджерами (Ca^{2+} , цАМФ, ИФ₃, ДАГ) и многочисленными эндогенными аллостерическими модуляторами (табл. 5).

Таблица 5

Эндогенные аллостерические модуляторы для ГАМК_д-рецепторов

Модулятор	Эффект
<i>Бензодиазепиновый сайт</i>	
β-карболины	-
Гармин	-
DBI (diazepam binding inhibitor)	-
ODN (DBI ₃₃₋₅₀)	-
TTN (DBI ₁₇₋₅₀)	-
OP (DBI ₄₃₋₅₀)	-
<i>Стероидный сайт</i>	
Прегненолон сульфат	-
Дегидроэпиандростерон сульфат	-
Аллопрегненалон	+
Тетрагидродеокси-кортикостерон	+

На нейрональной мембране ГАМК_A-рецепторы формируют скопления в виде кластеров, что обеспечивает максимальный ответ постсинаптических структур при передаче сигнала.

ГАМК_B-рецепторы

Относится к метаботропному типу и через G-белки функционально сопряжены с K⁺- и Ca²⁺-ионными каналами. Структура ГАМК_B-рецепторов сравнительно плохо изучена (рис. 24).

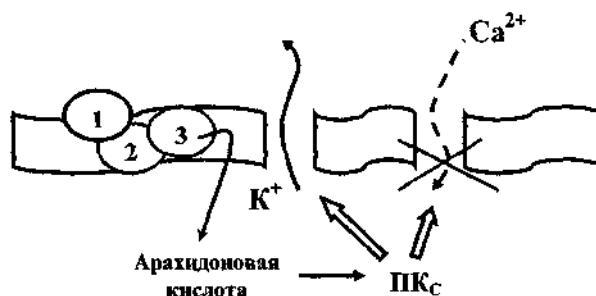


Рис. 24. Схема механизма функционирования ГАМК_B-рецептора:
1 – ГАМК_B-рецептор, 2 – G-белок, 3 – фосфолипаза A₂,
PKC – протеинкиназа C

Организация и функционирование ГАМК-рецепторов привлекают самое пристальное внимание нейрофармакологов, нейрофизиологов, клиницистов. Появляющиеся новые данные углубляют представления о значении ГАМКергической нейромедиаторной системы в регуляции мозговых функций, а также расширяют возможности фармакологической коррекции функционального состояния ЦНС и целенаправленного воздействия на различные патологические процессы.

Получены клинические и экспериментальные данные о дисфункциях ГАМКергической системы мозга при повышенной тревожности и депрессии (табл. 6).

Таблица 6

**Примеры вовлечения ГАМКергических структур
головного мозга в патогенез тревоги и депрессии**

Клинические данные

ТРЕВОГА	ДЕПРЕССИЯ
Миндалина (М)	
Активация М у пациентов при тревоге ожидания, повышенной социальной тревоге, при предъявлении устрашающих образов	Уменьшение объема М при депрессии. Активация М при предъявлении грустных картинок, а также негативных образов депрессивным больным
Гиппокамп (Г)	
Снижение локального кровотока в Г при фобической зрительной стимуляции	Снижение объема у депрессивных пациентов
Гипоталамус (ГТ)	
Активация ГТ при паническом расстройстве	Активация ГТ у депрессивных больных при предъявлении негативных картинок
Префронтальная кора (ПК)	
Снижение локального кровотока в ПК при фобической зрительной стимуляции	Изменение метаболизма, морфологии и активности ПК у депрессивных больных. Коррекция депрессивной симптоматики при транскраниальной стимуляции ПК

Экспериментальные данные на мышах и крысах

ТРЕВОГА	ДЕПРЕССИЯ
Миндалина (М)	
Снижение тревоги при введении мусцимола, усиление тревоги при введении в М биккуллина. Активация экспрессии гена c-fos (маркера нейрональной активности) в М при системном введении ряда анксиогенов. Корреляция тревожности и снижения активности ГАМКергической активности в М у ряда линий мышей. Снижение уровня ГАМК в М после условно-рефлекторного избегания	Снижение связывания бензодиазепинов после теста на вынужденное плавание

Гиппокамп (Г)	
Снижение экспрессии α_2 -субъединицы ГАМК-рецепторного комплекса после действия отрицательного стимула. Усиление экспрессии гена c-fos в Г после введения ряда анксиогенных препаратов. Изменение объема Г и снижение уровня аллопрегненолона при генетически обусловленной тревоге	Снижение уровня ГАМК, связывания бензодиазепинов и экспрессии α_1 мРНК в Г после вынужденного плавания.
Гипоталамус (ГТ)	
Повышение чувствительности к хеминдуцированной тревоге после экспериментально вызванного снижения синтеза ГАМК в ГТ. Усиление экспрессии гена c-fos в ГТ после введения ряда анксиогенных препаратов. Снижение тревожности после введения анксиолитиков в ГТ	Снижение ГАМК и связывания бензодиазепинов в ГТ после вынужденного плавания. Снижение ГАМК-ергической передачи и изменение экспрессии генов α_5 , γ_1 -субъединиц в ГТ после хронического стресса
Префронтальная кора (ПК)	
Усиление экспрессии гена c-fos в ПК после введения анксиогенных препаратов. Снижение тревоги после введения мусцимола в ПК. Снижение активности ПК на фоне генетически детерминированной тревожности	Изменение метаболизма ГАМК в ПК после вынужденного плавания

В настоящее время в клинической практике активно используются лекарственные препараты, активизирующие ГАМКергическую передачу в головном мозге. К таким препаратам относятся, в частности, производные бензодиазепина, обладающие анксиолитическим (противотревожным) и гипногенным действием.

Анксиолитики, или транквилизаторы (*лат.*, *anxius* - *тревожный*; *tranquillium* - *покой*) - вещества, избирательно устраняющие эмоциональную неустойчивость, напряженность, тревогу, страх при невротических нарушениях (табл. 7).

В качестве первых анксиолитиков использовались алкоголь и опиаты, применение которых с терапевтической целью насчитывает около 3,5 тысячи лет.

В начале XIX века стали применяться бромиды, а в начале XX века - соли барбитуровой кислоты. С 1930-х годов началось систематическое изучение гетероциклических соединений (бензептоксдиазинов), на основе которых в 1958 г. фирмой F. Hoffman-LaRoche были получены и запатентованы первые производные 1,4-бензодиазепина. В 1960 г. первое из этих

соединений хлордиазепоксид под торговым названием «Либриум» поступило в аптечную сеть.

Таблица 7

**Основные препараты преимущественно
с анксиолитическим и гипногенным действием**

АНКСИОЛИТИКИ	ГИПНОТИКИ
Диазепам (Valium)	Флуразепам, нитразепам
Сибазон (Relanium)	(Dalmane)
Лоразепам (Ativan, Merllit)	Темазепам (Restoril, Signoram)
Оксазепам (Serax)	Триазолам (Halcion)
Бромазепам (Bromazepam)	Радедорм (Radedorm)
Кетазолам (Cetazolam)	Квазепам (Cvazepam)
Клоназепам (Clonazepam)	Мидазолам (Dormicum)
	Эстазолам (Estazolam)

Спектр фармакологической активности анксиолитиков:

- противотревожное действие,
- седативное действие,
- снотворное действие,
- психостимулирующее действие (при малых дозах),
- миорелаксирующее действие,
- противосудорожное действие,
- амнестическое действие (при длительном применении).

При психозах (шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, органических поражениях мозга) анксиолитики не эффективны. Они принципиально не меняют картины патологии, хотя могут несколько уменьшать остроту ее течения. Это важная особенность анксиолитиков.

Большинство анксиолитиков достаточно медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта и медленно метаболизируется. Основной путь метаболизма - глюкуронидация. Они легко проникают через гематоэнцефалический барьер; по длительности эффекта подразделяются на три группы:

- с короткой продолжительностью действия (период полураспада - меньше 10 часов): тазепам, темазепам, триазолам, ноктамид. Используются для коррекции сна;
- с длительным действием (период полураспада - 15-20 часов): сибазон, элениум, феназепам, зуноктин. Применяются для уменьшения тревожности, как успокоительные и противосудорожные средства;

- сверхдлительного действия (период полураспада - до 100 часов): флуразепам, катозалам. Практическое применение четко не определено.

Бесконтрольное использование анксиолитиков может привести к физиологическим и психологическим осложнениям, формированию лекарственной зависимости™.

ГАМКергическая медиация наряду с другими нейрохимическими системами мозга может вовлекаться в реализацию центральной программы стресс-реакций в качестве стресс-лимитирующей системы. Генетически обусловленная высокая активность ГАМКергической системы может обеспечивать высокую устойчивость организма к стрессорным повреждениям. Однако при длительных или повторяющихся действиях стрессоров исходно высокая активность ГАМКергической и других стресс-лимитирующих систем быстро истощается (рис. 25).

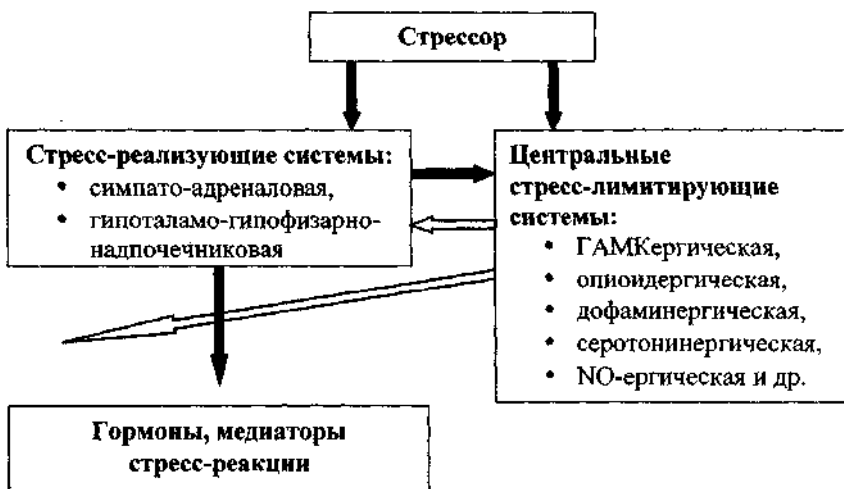


Рис. 25. Схема взаимодействия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем при развитии стресс-реакции

Установлено, что у больных с депрессией и некоторыми формами маниакальных расстройств содержание ГАМК в головном мозге и плазме крови значительно ниже, чем у здоровых. Это снижение сочетается с хронической активацией стресс-реализующих систем. У мутагенных мышей (lethargic lh 1) с высокой устойчивостью к судорогам, возникающим на действие стрессоров, в коре мозга и таламусе повышена плотность ГАМКв-рецепторов по сравнению с животными, предрасположенными к судорогам.

5. Холинергическая нейротрансмиттерная система

Ацетилхолин - первый открытый медиатор (О. Леви, 1921). Данное вещество проявляет медиаторные и модуляторные функции как в центральной, так и в периферической нервной системе. В частности, данный медиатор обеспечивает передачу возбуждения в нервно-мышечных соединениях; высвобождается коллатеральными аксонами спинальных мотонейронов и действует на тормозные клетки Реншоу; модулирует активность глутамат- и ГАМКергических нейронов ЦНС; поддерживает тонус коры головного мозга.

В мозге выявлено три основных фонда ацетилхолина. Первый фонд представляет собой свободный ацетилхолин (20-25%). Он обнаруживается в присутствии ингибитора ацетилхолинэстеразы и представляет собой свободный ацетилхолин, находящийся в синаптической щели, в сине нейронах или аксоплазме. Второй фонд - стационарный, лабильно связанный ацетилхолин, находящийся в свободном виде или в связи с белками в цитоплазме пресинаптических окончаний (20-40%). Третий фонд состоит из депонированного, стабильно связанного ацетилхолина, находящегося в синаптических пузырьках (60-80%). Содержание ацетилхолина в синаптических пузырьках в 25-30 раз больше, чем в цитоплазме нервных окончаний.

По строению ацетилхолин представляет собой соединение азотсодержащего холина и остатка уксусной кислоты (рис. 26). Холин является незаменимым витаминоподобным соединением. Необходимое количество холина поступает в организм с пищей, и последствия его дефицита наблюдаются, как правило, только в экспериментальных условиях. Часть холина используется для ресинтеза лецитина и убихинона, другая идет на образование медиатора ацетилхолина. При заболеваниях поджелудочной железы возможно снижение интенсивности синтеза ацетилхолина, поскольку один из ее гормонов (липокаин) регулирует метаболизм холина.

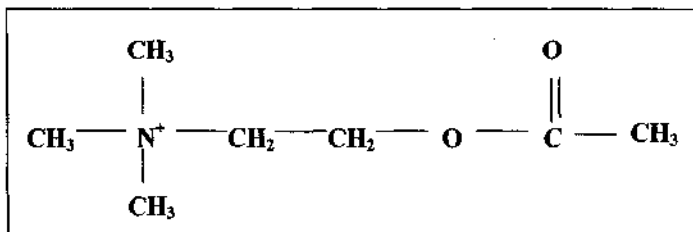


Рис. 26. Структурная формула ацетилхолина

Синтез ацетилхолина происходит в пресинаптических терминалях с участием фермента холинацетилтрансферазы. Далее медиатор при помощи транспортного белка переносится в синаптические пузырьки (рис, 27).

Разрушение ацетилхолина осуществляется ацетилхолинэстеразой. При отравлении фосфорорганическими соединениями происходит угнетение данного фермента и накопление токсических доз ацетилхолина.

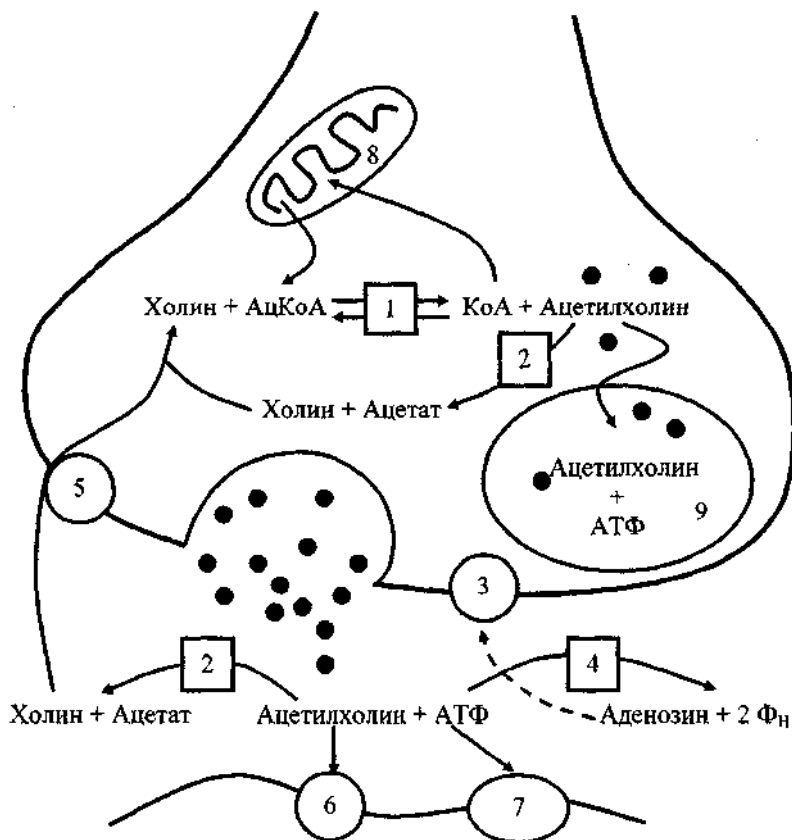


Рис. 27. Схема механизма холинергической нейротрансмиссии:
 1 - холинацетилтрансфераза, 2 - ацетилхолинэстераза,
 3 - пресинаптический аденозиновый рецептор, 4 - АТФ-аза,
 5 - транспортер холина, 6 - холинорецептор, 7 - АТФ-рецептор,
 8 - митохондрия, 9 - синаптический пузырьк,
 Ф_н - остаток фосфорной кислоты

Свои клеточные эффекты ацетилхолин оказывает через различные холинорецепторы. Выделяют М- и Н-холинорецепторы. Такое подразделение основано на различной чувствительности рецепторов к определенным агонистам. М-холинорецепторы проявляют избирательную чувствительность к токсину мухомора мускарину, а Н-холинорецепторы - к алкалоиду табака никотину (рис. 28).

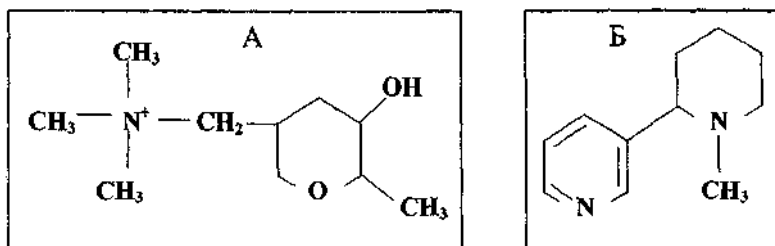


Рис. 28. Структурная формула мускарина (А) и никотина (Б)

Н-холинорецепторы являются классическим примером ионотропных рецепторов. Их структурная организация описана во второй главе пособия. Данный тип рецепторов встречается в нервно-мышечных соединениях, в вегетативных ганглиях и в меньшем количестве, чем М-холинорецепторы, в ЦНС.

Наибольшей чувствительностью к никотину отличаются вегетативные ганглии. Именно поэтому первые попытки курения сопровождаются значительными вегетативными нарушениями: скачками артериального давления, тошнотой, головокружением. По мере формирования зависимости проявляется симпатический компонент действия никотина.

У нейронов млекопитающих обнаружено 10 субъединиц Н-холинорецепторов. Преобладающей комбинацией рецептора является пентамер, состоящий из двух α_4 и трех β_2 субъединиц. В зависимости от структурной организации выделяют семь подтипов Н-холинорецепторов.

Некоторые наследственные нервные расстройства могут быть связаны с мутациями генов, кодирующих синтез субъединиц Н-холинорецепторов. Так, семейная форма аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, описанная в австралийских и норвежских семьях, связана с мутациями генов, кодирующих α_4 субъединицы Н-холинорецептора.

Наиболее известным антагонистом Н-холинорецепторов является тубокурарин, входящий в состав яда некоторых южноамериканских растений. Основной «мишенью» для тубокурарина являются нервно-мышечные соединения. При действии данного вещества происходит расслабление

скелетной мышц конечностей, шеи, туловища, глазных мышц и, наконец, дыхательных мышц, что приводит к гибели организма.

Известно тяжелое аутоиммунное заболевание миастения, при котором Н-холинорецепторы скелетных мышечных волокон поражаются собственными антителами, что нарушает нервно-мышечную передачу. Первоначально возникают нарушения сократительной активности ограниченной группы скелетных мышц (локальные формы заболевания). Чаще всего в патологический процесс вовлекаются наружные глазные мышцы, мышцы верхних век, глотки, пищевода. При этом возникают диплопия (двоение), птоз (опущение верхнего века), дисфагия (расстройство глотания), дизартрия (расстройство речи). При слабости жевательных и мимических мышц появляются затрудненное жевание, нарушение дикции, меняется лицо человека. Лицо больных миастенией напоминает лик Джоконды (Джоконда является символом Международной врачебной лиги по исследованию и лечению миастении).

Впоследствии картина заболевания приобретает генерализованную, опасную для жизни форму. При лечении миастении используют методы иммунодепрессии (глюкокортикоидные препараты, удаление вилочковой железы), плазмафореза (снижение в крови уровня антител к Н-холинорецепторам). Однако в большинстве случаев назначают антихолинэстеразные препараты, увеличивающие концентрацию ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях (прозерин, оксазил, местион, галантамин и др.)

М-холинорецепторы являются метаботропными. Выделяют пять подтипов М-холинорецепторов, среди которых наиболее распространены M_1 и M_2 -холинорецепторы. Нейротропные эффекты М-холинорецепторов запускаются через такие вторичные мессенджеры, как цГМФ, ИФ-3 и ДАТ.

М-холинорецепторы встречаются как в периферической (парасимпатической) нервной системе, так и в ЦНС. Среди структур ЦНС наибольшая плотность М-холинорецепторов обнаруживается в гиппокампе и других лимбических структурах мозга.

Классическим антагонистом М-холинорецепторов является атропин - токсин белены и дурмана. Центральные и периферические проявления действия атропина: двигательное и речевое возбуждение, галлюцинации, учащение сердцебиения, сухость во рту, снижение моторики желудочно-кишечного тракта и другие.

Функционирование ацетилхолиновых рецепторов контролируется многими эндогенными факторами (табл. 8).

Таблица 8

Эндогенные аллостерические регуляторы ацетилхолиновых рецепторов

Модулятор	Эффект
<i>M-холинорецепторы</i>	
Щелочные белки	-
<i>H-холинорецепторы</i>	
Цебранойды	-
Кортизол	-
Тетрагидродеокси-кортикостерон	-
Аллопрегненалон	-
Эстрадиол	+
Стеариновая кислота	-

Основные восходящие холинергические пути берут начало из нескольких ядер ствола мозга. **Выделяют три основные холинергические системы головного мозга:**

1. *Дорсальная холинергическая система* начинается в nucleus cuineiformis дорсальной тегментальной области. От данного ядра берут начало пути, широко распространяющиеся в оптической области (tectum) и таламусе.

2. *Вентральная холинергическая система* берет начало от холинергических нейронов черной субстанции и прилежащих областей покрышки среднего мозга и проецируется в субталамус, гипоталамус и часть структур лимбика, включая и корковые области. Волокна вентрального холинергического тракта проецируются от вентральной области покрышки к латеральным областям гипоталамуса. Часть волокон данного тракта формирует синапсы с холинергическими нейронами следующих структур: супрамамиллярные ядра и задняя группа гипоталамических ядер, латеральные ядра гипоталамуса, интерпендикулярное ядро и бледный шар, ядра латеральной преоптической области, ядро ложа конечной полоски, островка Каллея, обонятельные луковицы.

Часть холинергических нейронов контактируют с нехолинергическими нейронами, в частности расположенными в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса.

3. *Центральная холинергическая система* начинается от нейронов латеральной преоптической области и вентральной части п. bed stria terminalis. Большая часть волокон проецируется к ядру диагональной связки и медиальному ядру перегородки. От этих ядер волокна направляются в

гиппокамп и зубчатую извилину. В преоптической области также берут начало холинергические волокна к ядру латерального обонятельного тракта и прилежащему ядру больших полушарий мозга. Кроме того, латеральная преоптическая область дает обильные проекции к лимбической поясной коре и обонятельной коре мозга.

Ацетилхолин выполняет медиаторную функцию в вегетативных нервных ганглиях, в синапсах между постганглионарными парасимпатическими волокнами и эффекторными клетками.

Вегетативные ганглии не являются простой передаточной станцией между пре- и постганглионарными волокнами, а представляют собой место сложнейших синаптических взаимодействий. Как быстрые, так и медленные синаптические потенциалы в вегетативных ганглиях возникают при высвобождении ацетилхолина из преганглионарных волокон. Быстрый синаптический потенциал является результатом активации Н-холинорецепторов, медленный синаптический потенциал - М-холинорецепторов. В некоторых случаях возникновение медленного синаптического потенциала обеспечивается не только ацетилхолином, но и его комедиатором декапептидом, сходным с рилизинг-фактором лютеинизирующего гормона.

Синаптическая передача в вегетативных ганглиях модулируется SIF-клетками (small intensely fluorescent cells), содержащими катехоламины, а также пресинаптическими окончаниями, высвобождающими ВИП и энкефалины.

Ацетилхолин совместно с АТФ также является передатчиком импульсации с преганглионарных волокон брыжеечного нерва на хромоафинные клетки надпочечников, вырабатывающих адреналин и норадреналин в кровотоки. Адреналин, циркулирующий в крови, поддерживает и продлевает активность симпатической нервной системы. Следовательно, можно говорить об участии нейромедиатора ацетилхолина в механизме развития стресс-реакций организма.

Вышеотмеченная функция ацетилхолина модулируется двумя комедиаторами. Первый - пептид, генетически родственному кальцитонину - является конкурентным антагонистом ацетилхолина. Другой - субстанция Р - селективно подавляет избыточную активацию ацетилхолином хромоафинной ткани надпочечников по механизму десенситизации холинорецепторов. В многочисленных исследованиях на человеке и животных показано, что холинергическая система играет важную роль в обеспечении процессов памяти и обучения. Вещества, блокирующие М-холинорецепторы головного мозга (атропин, скополамин и др.), повреждение базального ядра Мейнерта (содержит холинергические нейроны), нарушают приобретение новых навыков и выполнение приобретенных форм поведения. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин) могут улучшать выполнение когнитивных задач.

Интерес к роли холинергических нейронов базального ядра Мейнерта в процессах обучения и памяти возрос после того, как было установлено, что старческое ухудшение когнитивных способностей происходит параллельно со снижением активности фермента холинацетилтрансферазы, участвующего в синтезе ацетилхолина в коре мозга, гиппокампе, и гибелью холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта. Максимально выражены такие изменения у людей с болезнью Альцгеймера. При данном заболевании в нейронах ядра Мейнерта, холинергических окончаниях гиппокампа происходит накопление нерастворимых агрегатов (сплетений и клубков нейрофибрилл), состоящих из измененных белков, в норме связанных с цитоскелетом. Постмортальные исследования показывают существенное снижение числа холинергических нейронов и их окончаний в головном мозге.

При болезни Альцгеймера структурные изменения наблюдаются не только в холинергических нейронах, но и в норадреналин-, дофамин-, серотонин-, глутамат-, ГАМКергических нейронах, в нейронах, вырабатывающих соматостатин, нейропептид У, субстанцию Р.

6. Дофаминергическая нейротрансмиттерная система

Дофамин наряду с норадреналином и серотонином относится к веществам-моноаминам, модулирующим «быструю» глутамат- и ГАМКергическую нейротрансмиссию и контролирующим эмоционально-мотивационные состояния организма (рис. 29).

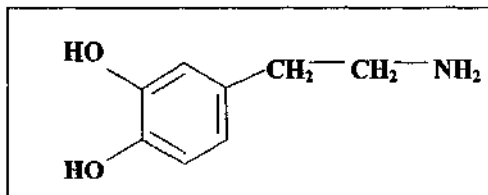


Рис. 29. Структурная формула дофамина

Имеется общий биохимический путь образования катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина) (рис. 30). Синтез катехоламинов осуществляется в нервных окончаниях, а также в мозговом слое надпочечников. Непосредственным предшественником для дофамина является L-ДОФА, который образуется из аминокислоты тирозина при участии фермента тирозингидроксилазы. Высокая ее активность обнаруживается в хвостатом ядре, в некоторых ядрах гипоталамуса и других структурах.

Стадия образования L-ДОФА является самой медленной (лимитирующей) реакцией биосинтеза катехоламинов. Избыток продуктов реакции (дофамина и норадреналина) может тормозить, а недостаток свободных моноаминов - увеличивать активность тирозингидроксилазы. L-ДОФА в отличие от дофамина хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет использовать данное вещество при болезни Паркинсона. При высоких концентрациях L-ДОФА может превращаться в морфиноподобные дофаминомиметические соединения (апоморфин, тетраоксапоморфин).

При участии ДОФА-декарбоксилазы L-ДОФА превращается в дофамин. Данный фермент обладает широкой субстратной специфичностью - может декарбоксилировать L-ДОФА, 5-окситриптофан, тирозин, фенилаланин и гистидин. В норадренергических нейронах образовавшийся дофамин закачивается в синаптические пузырьки и под действием дофамин-(3-гидроксилазы превращается в норадреналин.

Разрушение дофамина происходит при помощи MAO (моноаминоксидазы) и катехолортометилтрансферазы до дигидроксифенилуксусной и гомованилиновой кислот (рис. 31).

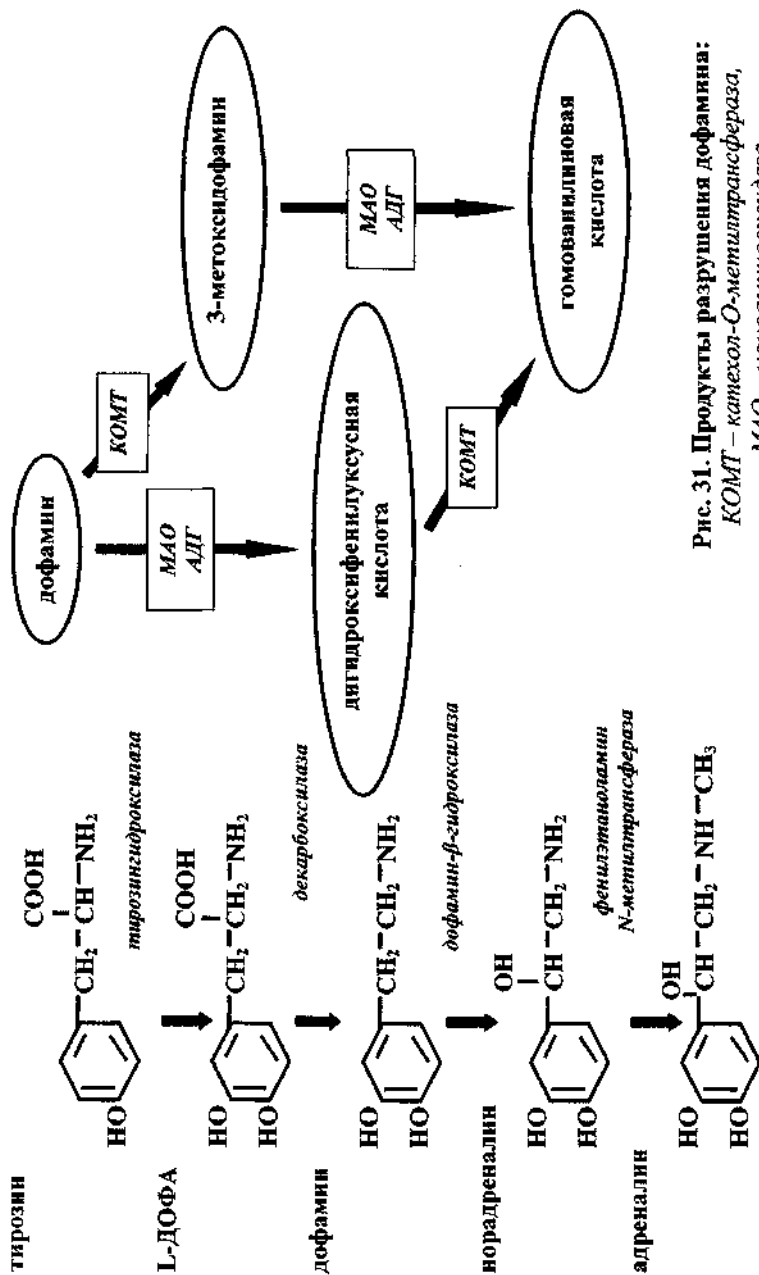


Рис. 31. Продукты разрушения дофамина:
 КОМТ – катехол-*O*-метилтрансфераза,
 MAO – моноаминоксидаза,
 АДГ – алкогольдегидрогеназа

Рис. 30. Биосинтез катехоламиннов

В головном мозге четко просматривается зональное распределение дофаминергических нейронов и их терминален (рис. 32). Так, дофаминергические нейроны среднего мозга объединены в три группы клеток: А8, А9 и А10. Группа А10, нейронов локализована в вентромедиальной области покрышки среднего, мозга. Дофаминергические нейроны черной субстанции формируют А9 группу. Группа А8 занимает более каудальное положение. Терминали данных групп образуют nigростриатную, мезолимбическую и мезокортикальную дофаминергические системы.

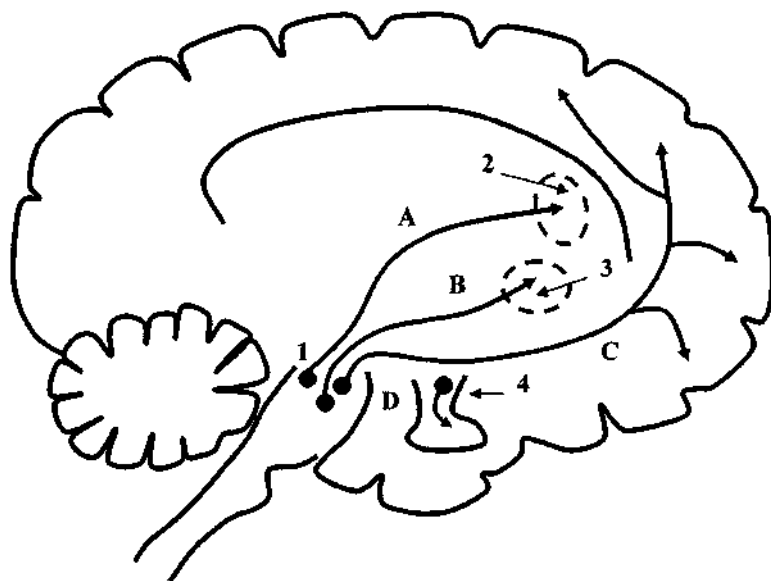


Рис. 32. Основные дофаминергические пути головного мозга:

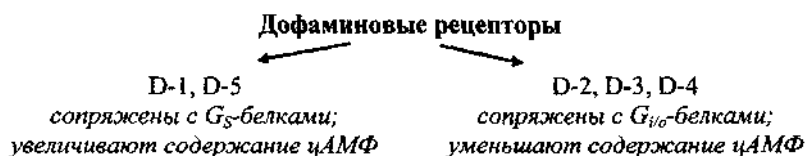
- А - нигро-стрио-паллидарный путь,*
- В - мезолимбический путь, С - мезокортикальный путь,*
- Д - нейрогипофизарный (тубероинфундибулярный) путь,*
- 1 – средний мозг, 2 – базальные ганглии,*
- 3 – прилежащее ядро, 4 – гипоталамус*

Нигростриатная система сформирована нейронами группы А9 компактной части черной субстанции, терминали клеток заканчиваются в области хвостатого ядра неостриатума. Мезокортикальная и мезолимбическая дофаминергические системы формируются нейронами преимущественно группы А10 вентромедиальной области покрышки и в меньшей сте-

пени - группы А9. Терминалы от групп А10 и А9 доходят до прилежащего ядра (п. accumbens), обонятельных бугорков, центрального и базолатерального ядер миндалины, септума, гиппокампа, вентральной части стриатума, префронтальной, передней цингулярной, энторинальной, периформной коры и глубоких слоев фронтальной коры.

Дофаминергические терминалы иннервируют также зрительную и моторную области коры мозга.

Выделяют несколько классов дофаминовых рецепторов, объединенных в D-1- и D-2-подобные типы. Все дофаминовые рецепторы относятся к метаботропному типу.



D-1-, D-4- и D-5-рецепторы расположены на постсинаптической мембране, а D-2- и D-3-рецепторы - на пресинаптической мембране. Дофаминовые рецепторы характеризуются различной чувствительностью к агонистам и антагонистам (табл. 9).

Молекулярная гетерогенность дофаминовых рецепторов предполагает их участие в контроле различных функций организма. Так, D-1-рецепторы в большей степени, чем D-2- и D-3-рецепторы, контролируют двигательную активность. Все подтипы дофаминовых рецепторов, локализованные в мезокортиколимбической системе, определяют подкрепляющие свойства психостимуляторов, физиологической самостимуляции мозга, эффекты самовведения наркотических веществ, модулируют подкрепляющее действие глюкокортикоидных гормонов.

С точки зрения поведенческих эффектов интерес представляют D-4-рецепторы, с высокой плотностью расположенные во фронтальной коре и лимбической системе мозга. Показано, что у нокаутных по гену D-4-рецептора крыс снижается исследовательская активность по отношению к новым стимулам. При изучении структуры гена D-4-рецептора у человека была обнаружена высокая степень его полиформизма. Установлена связь между генетическими вариантами D-4-рецептора и такими чертами темперамента, как экстраверсия и поиск новизны.

Таблица 9

**Фармакологические характеристики
дофаминовых рецепторов**

Препарат	D-1-подобные		D-2-подобные		
	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5
<i>Агонисты</i>					
Дофамин	+/-	+	+++	+++	+
Апоморфин	+/-	+	+++	++	+++
Бромкриптин	+	+	+++	+++	+
Фенолдопам	+++	+++	++	не опред.	+
Квинпиrol	-	не опред.	+/-	++	++
<i>Антагонисты</i>					
Бутакламоl	+++	++	+++	не опред.	++
Хлорпрома- зин	+	+	+++	++	++
Клозапин	+	+	+	+	++
Галоперидол	+	+	++++	++	+++
Раклоприд	-	не опред.	+++	+++	+/-
Спиперон	+	+/-	++++	+++	++++

Обозначения: плюсами обозначена степень сродства препарата к дофаминовому рецептору (+ + + + - $K < 0,5$ нмоль; + + + - $0,5$ нмоль $< K < 5$ нмоль; + + - 5 нмоль $< K < 50$ нмоль; + - 50 нмоль $< K < 500$ нмоль; +/- - 500 нмоль $< K < 5$ мкмоль; - - $K > 5$ мкмоль)

Эксперименты с самораздражением эмоциогенных центров головного мозга, начатые в 1950-х годах Дж. Олдсом и затем продолженные во многих физиологических лабораториях мира, позволили картировать мозг с выделением положительных и отрицательных зон эмоционального реагирования. На основе полученных данных возникли представления о подкрепляющих системах мозга как структурно-функциональной основе эмоционального поведения. Развитию данных представлений способствовали успехи нейроморфологии и функциональной нейрхимии. Было установлено, что подкрепляющие системы мозга представляют собой специализированные проводящие пути в ЦНС, передатчиками которых являются преимущественно моноамины (дофамин, норадреналин и серотонин). Наложение карт зон самостимуляции и топографии моноаминоэргических путей головного мозга показало их перекрытие более чем на 2/3. К настоящему времени уточнено и детализировано участие компонентов моноаминоэргических систем в функционировании систем подкрепления головного мозга; появились данные о значении эндогенных опиоидов ((3-эндорфинов,

энкефалинов), медиаторных аминокислот, соответствующих рецепторов в механизмах эмоционального реагирования.

Однако наиболее общепринятой является концепция дофаминергической природы основных систем мозгового подкрепления. Большинство исследователей сходятся во мнении, что дофамин представляет собой химический эквивалент положительных эмоций или, по образному выражению Блюма, «молекулу удовольствия».

Дисфункция дофамин- и других моноаминоергических систем мозга приводит к развитию психопатологий (депрессии, повышенная тревожность, асоциальное поведение). Патологические изменения функционирования подкрепляющих систем мозга связаны с нарушением и разобщением связи между отдельными компонентами эмоционально-мотивационного поведения. В этих условиях может наблюдаться дисбаланс нейрхимических систем, изменение чувствительности рецепторов, синтеза и экскреции медиаторов, их обратного захвата в пресинаптические окончания.

Депрессии считаются одним из самых распространенных психических заболеваний XXI века, сопровождающихся очень тяжелыми последствиями вплоть до полной социальной изоляции и суицида. По данным Института психического здоровья США, в разные периоды жизни депрессией страдают от 12 до 20% населения Земли. Чаще всего депрессия встречается у людей в возрасте от 18 до 45 лет, хотя может проявляться у детей (2,5%), подростков (8,3%) и людей преклонного возраста (4-27% в зависимости от тяжести протекания). Женщины страдают депрессией примерно в 2 раза чаще, чем мужчины.

О связи моноаминов с депрессией известно с момента появления работы И. Фрейса, в которой было показано, что лечение больных гипертонической болезнью высокими дозами резерпина приводит к глубоким депрессивным психозам. К настоящему времени существует много фактов в пользу представления о том, что в генезе депрессии существенную роль играет моноаминовый дефицит в мозге. Хорошо известно, что фармакологическое истощение или инактивация медиаторов-моноаминов приводят к седативным и депрессивным эффектам. Препараты, усиливающие активность моноаминоергических систем (ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты) оказывают положительное действие на депрессивных больных.

Показана связь недостаточной активности гена MAO-A (фермента, осуществляющего разрушение моноаминов) и условий воспитания с возникновением девиантного поведения (рис. 33).

Предполагают, что одним из основных эффектов моноаминов является их стимулирующее влияние на CREB (cAMP response element-binding protein), который усиливает секрецию BDNF и через него ветвление дендритов и облегчает нейрогенез, в частности, на уровне гиппокампа. В прилежащем ядре усиление CREB уменьшает чувствительность организма к

аверсивным стимулам. Ослабление функции CREB в прилежащем ядре, напротив, приводит к повышению чувствительности к отрицательным стимулам.

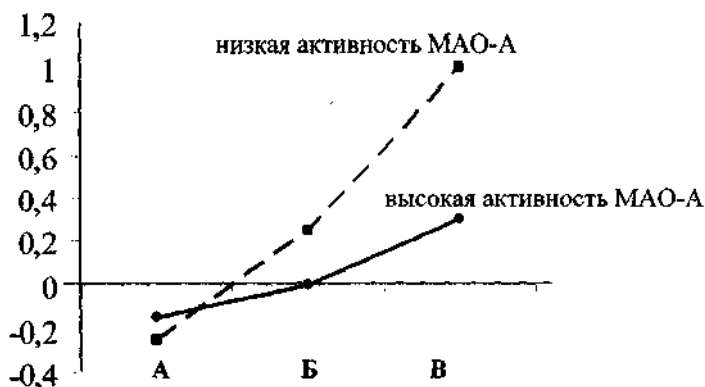


Рис. 33. Связь антисоциального поведения, условий воспитания и генотипа по гену MAO-A:
по оси ординат: индекс антисоциального поведения (от жестокости по отношению к животным до нападения на человека вплоть до убийства);
по оси абсцисс: A – нормальные условия воспитания, B – возможно тяжелые условия воспитания, V – тяжелые условия воспитания

С 1950-х гг. ученые начали связывать нарушения функционирования дофаминергической системы мозга с шизофренией (греч., *shizo* - расщеплять, *phren* - душа). Была сформулирована «дофаминовая» теория шизофрении: большая часть симптомов болезни обусловлена чрезмерным высвобождением дофамина в структурах мозга, отвечающих за мыслительные функции, эмоционально-мотивационные процессы (лобная кора мозга, лимбическая система).

В современной психиатрии признаки шизофрении разделяют на три главные категории:

- 1) позитивные (возбуждение; бредовые идеи; возникновение ощущений, выходящих за рамки «нормального» человеческого опыта, например императивных слуховых галлюцинаций);
- 2) негативные (бедность чувств и переживаний, утрата интереса к другим людям);

3) когнитивные (ухудшение способности поддержания связного разговора, концентрации внимания, абстрактных рассуждений, нарушение процесса консолидации памяти, «бытовая» беспомощность).

Примерно 1% жителей Земли страдают шизофренией, и большинство из них на протяжении всей жизни преследуют тяжчайшие нарушения психики. По статистике, около 15% больных шизофренией большую часть жизни проводят в психиатрических клиниках, 15% попадают в тюрьмы за мелкие правонарушения и бродяжничество, 60% живут в нищете, 5% лишены крыши над головой. Более 50% больных злоупотребляют спиртным и тяжелыми наркотиками, что еще больше усугубляет их психологические проблемы, увеличивает склонность к асоциальному поведению.

Между тем существующие методы лечения этого заболевания малоэффективны. Наиболее широкое распространение находят нейролептики, или антипсихотические препараты, но они устраняют симптомы лишь у 20% больных. Нейролептики позволяют контролировать самые сложные расстройства психики - психозы, которые зачастую сопровождаются опасностью для самого больного и окружающих (агрессия, страхи, маниакальное возбуждение и др.). Первым открытым нейролептиком был аминазин, являющийся неспецифическим блокатором дофаминовых и адренорецепторов. Существуют нейролептики и с более избирательным («мягким») нейротропным воздействием. Выбор конкретного препарата зависит от тяжести психопатологии, необходимости хронического или периодического применения, индивидуальной переносимости (табл. 10).

Другая помеха на пути эффективного лечения этого страшного недуга - неадекватность наших представлений о нейрохимических основах возникновения шизофрении. Выявились слабые стороны предложенной «дофаминовой» теории шизофрении. Во многих случаях она попросту не работала. Прежде всего препараты фенотиазинового ряда (блокируют D2-рецепторы) не улучшают состояние больных с медленным усугублением симптомов шизофрении, а также тех, у кого негативные симптомы затеняли позитивные.

В последние годы развитие шизофрении связывают не только с нарушениями в дофаминергической системе, но и с дисфункцией глутаматергической медиаторной системой. Посмертные исследования больных шизофренией выявили в тканях головного мозга не только пониженный уровень глутамата, но и повышенное содержание N-ацетиласпартилглутамата и кинуреновой кислоты, угнетающих активность NMDA-рецепторов.

В исследованиях на наркоманах и добровольцах при приеме ими фенциклидина («ангельская пыль»), блокирующего NMDA-рецепторы, установлено возникновение всего спектра проявлений шизофрении (негативных, позитивных, когнитивных). Эффекты действия кетамина (еще одного блокатора NMDA-рецепторов) также позволили установить тесную связь

нарушений глутаматергической системы и возникновения шизофрении. После приема этого препарата у здоровых испытуемых отмечалось нарушение абстрактного мышления, ухудшение краткосрочной памяти, ее консолидации, движения становились замедленными, а речь - менее многословной и более беспорядочной. Испытуемые замыкались в себе.

В биомедицинских лабораториях исследуется эффективность стимуляторов NMDA-, AMPA-рецепторов, ингибиторов обратного захвата глицина (являющегося кофактором глутамата) как возможных средств химической коррекции состояния больных шизофренией.

Таблица 10

Наиболее часто применяемые антипсихотические препараты

Класс	Общее название (дженерик)	Торговое название	Используется для лечения	Действие и побочные эффекты
<i>Слабая блокада дофамина</i>	Хлорпромазин Тиоридазин Мезоридазин	Торазин Меллерил Серентил	Психотические (особенно шизофренические) симптомы (чрезмерная агитация, бред и галлюцинации; агрессивное или насильственное поведение)	Дискомфорт (сухость во рту и др.). При длительном применении могут возникать моторные нарушения (паркинсонизм, поздняя дискинезия)
<i>Средняя блокада дофамина</i>	Перфеназин Молиндон Тиотиксен	Трилафон Мобан Наван	то же	то же
<i>Сильная блокада дофамина</i>	Галоперидол Флуфеназин	Галдол Проликсин	то же	то же
<i>Атипичные</i>	Клозапин	Клозарил Лепонекс	Шизофрения	Подавляет психотическое мышление. Побочные эффекты: заторможенность, судороги, пониженное давление, лихорадка, рвота
	Рисперидон	Риспердал	Шизофрения	Подавляет психотическое мышление. Вызывает меньше побочных действий, чем клозапин

Показана корреляция между активностью дофаминергических нейронов мозга и проявлением абсанс-эпилептической активности у крыс линии WAG/Rij (являются генетической моделью генерализованной абсанс-эпилепсии человека). У крыс данной линии отмечена низкая плотность как D-1, так и D-2-подобных рецепторов в головке хвостатого ядра. В прилежащем ядре - низкая плотность D-1-подобных рецепторов. Плотность D-2-подобных рецепторов повышена в моторной, соматосенсорной и париетальной коре. Экспериментальные данные указывают на дефицит мезолимбической дофаминергической системы мозга у крыс линии WAG/Rij.

Низкая активность дофаминергической системы у данных крыс проявляется в поведенческих тестах. Например, у них повышена склонность к эндогенной каталепсии, низкий порог чувствительности к галоперидоловой каталепсии. Отмечаются ухудшение обучения и консолидации памяти. Фармакологическое усиление дофаминергической нейротрансмиссии улучшает показатели обучения и консолидации памяти.

Таким образом, дофаминергическая система вовлечена в регуляцию самых разнообразных физиологических и психических функций организма. Нарушения ее функционирования сопровождаются глубокими расстройствами двигательной сферы, вегетативными дисфункциями, возникновением нервно-психических расстройств.

Не случайно во многих биологических лабораториях и фармакологических компаниях всего мира ведется пристальное изучение различных аспектов функционирования дофамин- и других моноаминергических систем, целенаправленный поиск новых препаратов, воспроизводящих центральные эффекты моноаминов.

Следует заметить, что восполнение дефицита дофамина и других моноаминов в головном мозге не является единственным правильным подходом в борьбе с психическими расстройствами (депрессией, шизофренией, различного рода зависимостями и т.д.). Хорошо известно, что методы лечения порой не срабатывают, зато профилактика эффективна всегда! Психологами давно обнаружено, что, прививая детям и подросткам навыки оптимистического мышления и ориентации, можно в разы сократить вероятность появления у них в дальнейшем депрессии и наркотической зависимости. Один из авторитетных американских психологов Мартин Селигман, руководитель научного направления «Позитивная психология», в своей книге «Ребенок-оптимист» говорит о профилактической важности воспитания у ребенка таких черт характера, как оптимизм, вера в будущее, умение общаться с людьми, отвага, гибкость, честность и трудолюбие. Наличие у человека подобных свойств снижает риск развития нервно-психических расстройств.

7. Норадренергическая нейротрансмиттерная система

Норадреналин наряду с дофамином и адреналином относится к катехоламинам - производным аминокислоты тирозина (рис. 34).

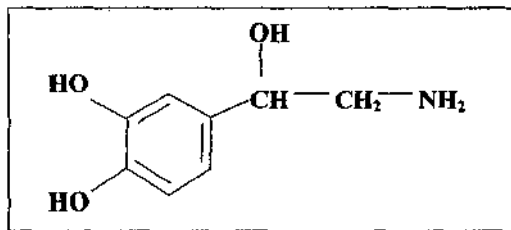


Рис. 34. Структурная формула норадреналина

Различают три фонда норадреналина в нервных терминалях: 1) свободный, состоящий из обратного захваченного из синаптической щели и синтезированного в цитоплазме пресинаптического окончания; 2) прочно связанный (резервный), локализованный в крупных гранулярных синаптических пузырьках диаметром 80-120 нм; 3) лабильно связанный, локализованный в малых гранулярных синаптических пузырьках диаметром 40-50 нм. По гистохимическим данным 90-95% норадреналина находится в синаптических пузырьках в связанной форме. В одном синаптическом пузырьке содержится порядка 15×10^3 молекул норадреналина.

Адренергические синаптические пузырьки способны захватывать синтезированный в цитоплазме дофамин, который в них при участии фермента дофамин- β -гидроксилазы превращается в норадреналин (рис. 35). Однако наличие свободного норадреналина в пресинаптических окончаниях указывает на имеющееся динамическое равновесие между свободным и связанным фондом, причем это равновесие сдвинуто в сторону везикулярного норадреналина. Определенная часть свободного норадреналина (главным образом захваченного из синаптической щели) может накапливаться в малых синаптических пузырьках. Действуют два механизма захвата моноаминов в синаптические пузырьки: 1) пассивный, по градиенту концентрации; 2) активный, зависящий от АТФ и Mg^{2+} , блокируемый резерпином и ингибиторами Mg^{2+} -АТФ-азы. Расщепление норадреналина происходит с участием ферментов MAO и катехолортометилтрансферазой до 3,4-дигидроксиминдальной кислоты.

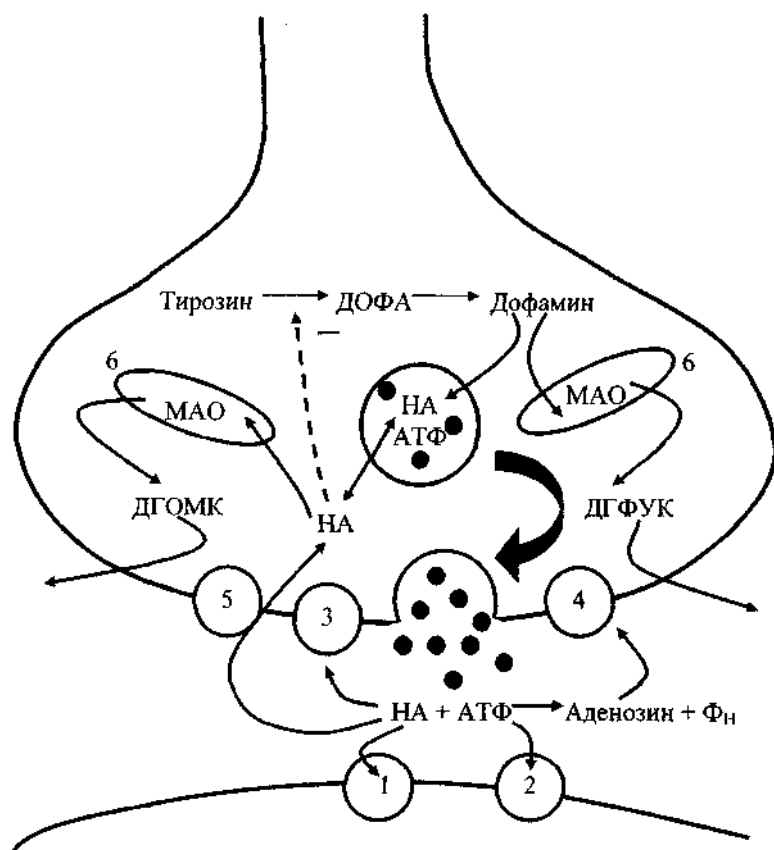


Рис. 35. Схема норадренергической нейротрансмиссии:
 НА – норадреналин, MAO – моноаминоксидаза,
 ДГОМК – 3,4-дигидроксиминдальная кислота,
 ДДФУК – 3,4-дигидрофенилуксусная кислота,
 Ф_н – остаток фосфорной кислоты, 1 – постсинаптический
 адренорецептор, 2 – постсинаптический АТФ-рецептор,
 3 – пресинаптический адренорецептор,
 4 – пресинаптический аденозиновый рецептор,
 5 – транспортер норадреналина, 6 – митохондрии

Высокая концентрация норадренергических нейронов отмечена в мосте (голубое пятно, латеральные ретикулярные ядра), в некоторых бульбарных ядрах.

Норадреналин, так же как и другие нейромодуляторы, практически не участвуя в прямом проведении нервных сигналов, способен модулировать активность различных нейронов и регулировать общее состояние ЦНС.

Основные функции норадренергической системы мозга:

1) создание общего уровня бодрствования мозга (за счет торможения центров сна);

2) торможение сенсорных потоков, анальгетическое действие;

3) регуляция локомоторной активности (ее повышение за счет выключения тормозных интернейронов в моторных центрах);

4) регуляция вегетативных функций (дыхания, кровообращения и др.);

5) регуляция мотивационных состояний;

6) влияние на выраженность эмоциональных компонентов поведения (особенно при физической и умственной нагрузках; возникновение таких эмоциональных состояний, как «азарт» и «удовольствие от риска»; повышение агрессивности);

7) участие в механизмах памяти и обучения (норадреналин вызывает долговременные изменения синаптической проводимости в нейронных сетях коры головного мозга и подкорковых структур).

В нейрофизиологии зоны ствола мозга, являющиеся местом максимальной концентрации норадренергических нейронов, обозначаются как А1-А7. Различные А зоны мозга отличаются особенностями своих центральных проекций и функциональным назначением.

Норадренергические нейроны голубого пятна (зона А6) образуют диффузные проекции большой протяженности, достигая практически всех структур ЦНС: коры больших полушарий, лимбической системы, таламуса, гипоталамуса, мозжечка, спинного мозга. Норадренергические нейроны, расположенные в вентро-латеральной области моста (зона А5), обеспечивают мощную норадренергическую иннервацию симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга. Данные нейроны дают ипсилатеральные проекции через дорсолатеральный пучок волокон к шейным, грудным и поясничным сегментам спинного мозга. В шейном отделе спинного мозга норадренергические проекции заканчиваются в дорсальном роге (IV-VI, VII пластины). В грудном отделе А5 зона иннервирует внутреннюю медиолатеральную часть спинного мозга. В поясничных сегментах проекции А5 зоны расположены диффузно. Существование проекций от А5 зоны в спинной мозг обеспечивает участие норадренергических нейронов в регуляции сердечно-сосудистой деятельности, передаче болевой чувствительности в спинном мозге и т.д. Гистохимические работы указывают на существование связей А5 и А6 зон со структурами бульбарного дыхательного центра.

Норадреналин функционирует в качестве химического передатчика и в периферической нервной системе. Он является медиатором во всех постганглионарных симпатических окончаниях, за исключением тех, которые иннервируют потовые железы.

Физиологический эффект норадреналина зависит от того, какой тип рецепторов постсинаптической клетки им активируется. В 1948 г. Ahlquits выдвинул концепцию адренорецепторов, согласно которой рецепторы к адреналину и норадреналину подразделяются на α и β типы. По чувствительности к адреналину, норадреналину и синтетическому агонисту изопреналину α -адренорецепторы характеризуются следующей чувствительностью: «норадреналин > адреналин» изопреналин», а β -адренорецепторы: «изопреналин > адреналин = норадреналин».

Адренорецепторы представляют собой гликопротеид, состоящий более чем из 400 аминокислотных остатков. Аминокислотная цепочка семь раз пронизывает мембрану, формируя таким образом семь доменов. Домены соединены между собой вне- и внутриклеточными участками аминокислотной цепочки. COOH-конец цепочки расположен в цитоплазме, а NH₂-конец - во внеклеточной жидкости (рис. 36).

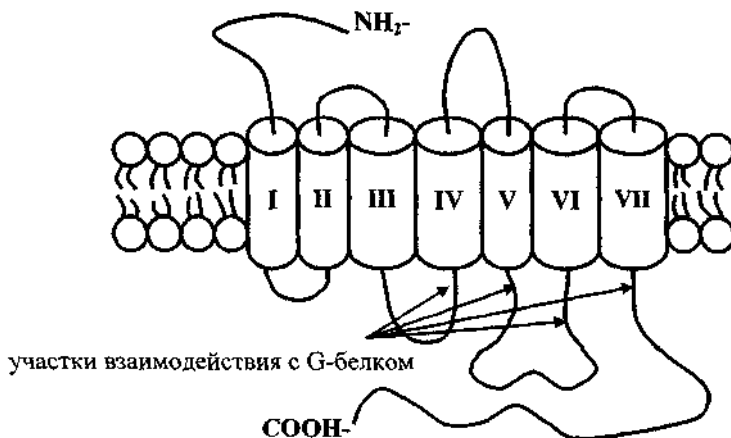


Рис. 36. Схема организации адренорецептора

Все типы адreno­рецеп­то­ров свя­за­ны с G-бел­ка­ми, ко­то­рые яв­ля­ют­ся пер­вы­ми по­сред­ни­ка­ми в пе­ре­да­че сиг­на­лов от дан­ных ре­цеп­то­ров к функ­ци­о­наль­но раз­лич­ным бел­кам-эф­фек­то­рам.

По струк­тур­ным и фар­ма­ко­ло­гическим при­зна­кам α -адре­но­ре­цеп­то­ры по­д­раз­де­ля­ют­ся на α_1 - и α_2 -под­ти­пы. α_1 -ре­цеп­то­ры ло­ка­ли­зо­ва­ны в пост­си­нап­ти­ческой мем­бра­не и со­пря­же­ны с ак­тив­но­стью фос­фо­ли­па­зы C и A_2 . Со­от­вет­ствен­но ак­ти­ва­ция дан­ных ре­цеп­то­ров со­про­во­ж­да­ет­ся по­вы­ше­ни­ем внут­ри­кле­точ­ной кон­цен­тра­ции ио­нов Ca^{2+} и син­те­зом а­ра­хи­до­но­вой ки­сло­ты. К на­сто­я­ще­му вре­ме­ни из­вест­но о су­ще­ст­во­ва­нии трех раз­но­вид­но­стей α_1 -адре­но­ре­цеп­то­ров: α_{1A} , α_{1B} и α_{1D} .

Свя­зы­ва­ние но­ра­дре­на­ли­на с α_2 -адре­но­ре­цеп­то­ра­ми ин­ги­би­ру­ет аде­ни­лат­ци­кла­зу и сни­жа­ет внут­ри­кле­точ­ный у­ро­вень цАМФ.

β -адре­но­ре­цеп­то­ры так­же со­став­ля­ют не­од­но­род­ную груп­пу и под­раз­де­ля­ют­ся на β_1 - и β_2 -под­ти­пы. β -адре­но­ре­цеп­то­ры рас­по­ло­же­ны в ос­нов­ном на пе­ри­фе­рии: в мио­кар­де серд­ца, брон­хах, мат­ке, со­су­дах моз­га и ске­лет­ных мы­шц.

В табл. 11 при­ве­де­ны физи­оло­гичес­кие эф­фек­ты ак­ти­ва­ции α - и β -адре­но­ре­цеп­то­ров, рас­по­ло­жен­ных в раз­лич­ных внут­рен­них ор­га­нах.

По­доб­но дру­гим хи­мичес­ким си­стем­ам моз­га, но­ра­дре­нер­гичес­кая си­стема под­вер­же­на фар­ма­ко­ло­гичес­кой мо­ду­ля­ции. Су­ще­ст­вуют ве­ществ­а, сни­жа­ю­щие де­по­ни­ро­ва­ние но­ра­дре­на­ли­на в си­нап­ти­ческих пу­зырь­ках (ре­зер­пин, ок­та­дин), уг­не­та­ю­щие ак­тив­ность МАО (ип­разид) и кате­хо­лор­то­метил­транс­фе­ра­зы (пи­ро­га­лол), уси­ли­ва­ю­щие вы­де­ле­ние но­ра­дре­на­ли­на из нерв­ных окон­ча­ний (эф­е­д­рин), ин­ги­би­ру­ю­щие его об­рат­ный зах­ват (ре­зер­пин, ко­каин).

Име­ет­ся це­лый спектр пре­па­ра­тов, бло­ки­ру­ю­щих раз­лич­ные ти­пы адре­но­ре­цеп­то­ров, мно­гие из ко­то­рых на­хо­дят прак­ти­ческое при­ме­не­ние. Так, бло­ка­то­ры β -адре­но­ре­цеп­то­ров за­ня­ли проч­ные по­зи­ции в фар­ма­ко­те­ра­пии, в пер­вую оче­редь серд­ечно-со­су­ди­стых за­бо­ле­ва­ний. По­ка­за­на вы­со­кая эф­фек­тив­ность β -адре­но­бло­ка­то­ров при всех фор­мах ише­мичес­кой бо­лез­ни серд­ца (ста­биль­ная и не­ста­биль­ная сте­нокар­дия, ин­фаркт мио­кар­да), ар­те­ри­аль­ной гип­ер­тен­зии, хро­ни­ческой серд­еч­ной не­до­статоч­ности.

В 1988 г. была при­суж­де­на Но­бе­лев­ская пре­мия по физи­оло­гии и ме­ди­ци­не за от­кры­тие ро­ли β -адре­но­бло­ка­то­ров в ле­че­нии серд­ечно-со­су­ди­стых за­бо­ле­ва­ний.

Сер­деч­ные фар­ма­ко­ло­гичес­кие эф­фек­ты β -адре­но­бло­ка­то­ров свя­за­ны с бло­ка­дой пре­иму­щес­твен­но β_1 -адре­но­ре­цеп­то­ров. Бло­ка­да дан­ных ре­цеп­то­ров пре­пят­ст­ву­ет свя­зы­ва­нию с ни­ми эн­до­ген­ных кате­хо­ла­ми­нов (но­ра­дре­на­ли­на и адре­на­ли­на), что в свою оче­редь ве­дет к по­дав­ле­нию ак­тив­ности G_s-бел­ка и сни­же­нию внут­ри­кле­точ­ной кон­цен­тра­ции цАМФ в мио­ци­тах про­во­дя­щей си­стем­ы и кар­дио­мио­ци­тах серд­ца.

Таблица 11

**Адренергические эффекты катехоламинов на
некоторые органы и виды обмена веществ**

Органы, виды обмена веществ	Эффект катехоламинов	
	<i>Действие на α-адренорецепторы</i>	<i>Действие на β-адренорецепторы</i>
Сердце	Эктопическое возбуждение миокарда	Повышение частоты и силы сокращений
Кровеносные сосуды скелетных мышц	Сужение сосудов, слабое снижение скорости кровотока	Расширение сосудов, значительное усиление кровотока
Сосуды мозга	Сужение сосудов, уменьшение скорости кровотока	Расширение сосудов, повышение скорости кровотока
Сосуды брюшной полости	Сужение сосудов, значительное уменьшение скорости кровотока	Незначительное повышение скорости кровотока
Сосуды почек	Значительное уменьшение скорости кровотока	Отсутствие эффекта
Сосуды кожи	Сужение сосудов, значительное уменьшение скорости кровотока	Незначительное усиление кровотока
Селезенка	Сокращение	Отсутствие эффекта
Бронхи	Отсутствие эффекта	Расширение
Кишечник	Расслабление гладких мышц, угнетение моторики	Отсутствие эффекта
Матка	Активация сокращения миометрия	Угнетение сокращения миометрия
Мышечные волокна радужки	Сокращение радиальных мышечных волокон, расширение зрачков (мидриаз)	Отсутствие эффекта
Углеводный обмен	Усиление гликогенолиза в печени, гипергликемия	Образование молочной кислоты в мышцах (гиперлактоциемия)
Жировой обмен	Мобилизация жира из жировых депо	Отсутствие эффекта

8. Серотонинергическая нейротрансмиттерная система

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин, - биогенный моноамин, открытый в 1947 г. (рис. 37). Название его связано с первоначальным выделением из сыворотки крови и сократительным эффектом на гладкую мускулатуру.

Наиболее высокое содержание серотонина отмечено в хромаффинных гранулах клеток желудочно-кишечного тракта (около 90%), селезенке, тромбоцитах, а также в ЦНС, где серотонин действует в качестве нейромодулятора.

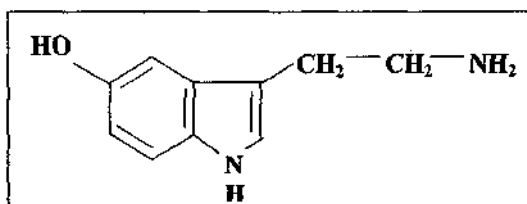


Рис. 37. Структурная формула серотонина

Серотонин синтезируется из аминокислоты триптофана (рис. 38). Триптофан является незаменимой пищевой аминокислотой, содержащейся в большом количестве в молочных продуктах. Промежуточного продукта синтеза серотонина (5-окситриптофана) в мозге мало, т.к. он быстро превращается в серотонин. Синтез и распад серотонина протекает довольно быстро (период полураспада равен 10-30 минут). Серотонин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, однако 5-окситриптофан достаточно легко проходит через него. Лимитирующей стадией синтеза серотонина, протекающего преимущественно в нервных окончаниях, является реакция образования 5-окситриптофана.

В эпифизе ночью серотонин превращается в гормон мелатонин, который, являясь липофильным веществом, обладает высокой биологической активностью. В частности, данный гормон контролирует цикл сон-бодрствование, является химическим эквивалентом темноты.

В ЦНС серотонин синтезируется главным образом нейронами ядер шва, расположенных по средней линии продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Распределение серотонина во многом совпадает с распределением в мозге норадреналина, однако в отличие от последнего значительное количество серотонина обнаруживается в структурах лимбической системы.

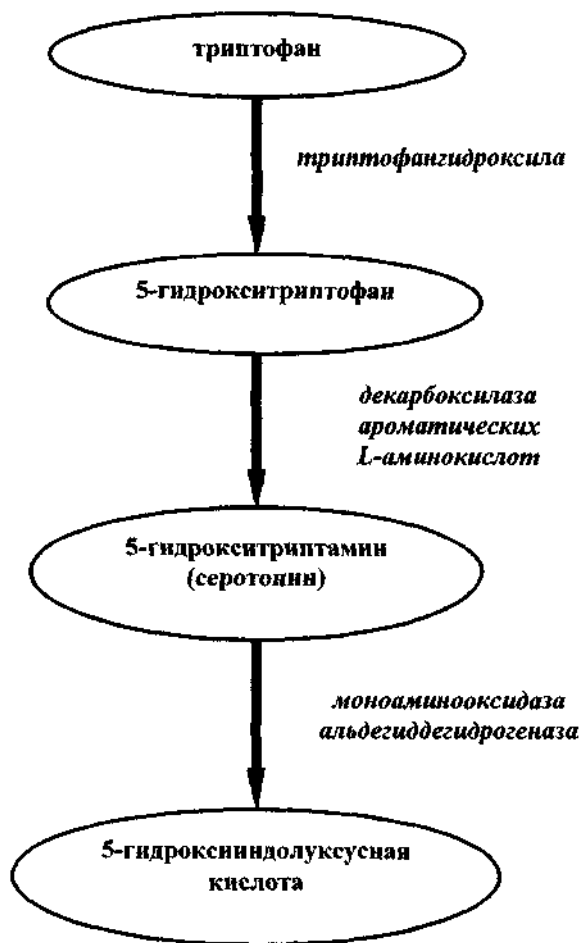


Рис. 38. Биосинтез и распад серотонина

Серотонинергические терминали иннервируют различные области коры мозга, структуры базальных ядер, лимбической системы и спинной мозг (рис. 39). Такая широта мест связывания делает серотонин значимым медиатором в контроле различных сторон функционирования ЦНС (управление циклом сон-бодрствование, деятельность вегетативных и сенсорных систем, эмоции, мотивации, обучение, стресс-реакции).

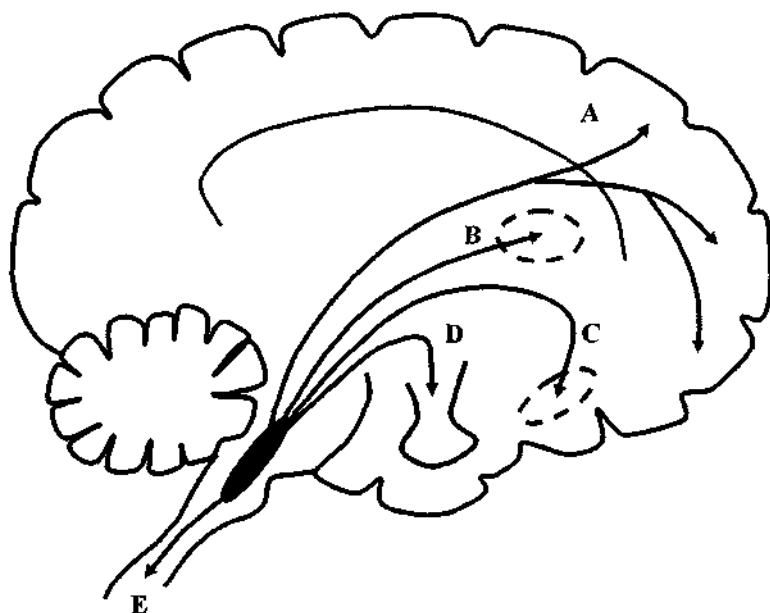


Рис. 39. Основные серотонинергические пути головного мозга:

- A – от ядер шва ствола мозга до префронтальной коры мозга,*
- B – от ядер шва до базальных ядер больших полушарий, C – от ядер шва до лимбической коры мозга, D – от ядер шва до гипоталамуса,*
- E – от ядер шва в спинной мозг*

Гистохимически показано, что серотонин локализуется в мозге частично в соме нейронов и в большей степени в нервных окончаниях. При этом в нервных окончаниях он локализован, главным образом, в гранулярных синаптических пузырьках. В нервных окончаниях часть серотонина находится в свободной, легко обмениваемой форме, поддерживаемой как синтезом, так и обратным захватом молекул данного вещества. Серотонин синаптических пузырьков надежно защищен от ферментативного

расщепления (например, ферментом МАО). Подобный механизм депонирования серотонина, как и других нейротрансмиттеров, объясняет постоянство его содержания в нервной ткани.

Известно о существовании по крайней мере 7 типов серотониновых рецепторов: 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₅, 5-НТ₆, 5-НТ₇. Выделяют несколько подтипов каждого типа серотониновых рецепторов. Все типы серотониновых рецепторов за исключением **5-НТ₃-рецепторов** относятся к метаботоропным.

Наиболее обстоятельно изучены особенности функционирования первых двух типов серотониновых рецепторов. Активация 5-НТ₁ рецепторов ингибирует аденилатциклазный механизм, а действие серотонина на 5-НТ₂-рецепторы включает фосфолипазный путь внутриклеточной передачи сигнала.

Активность различных серотониновых рецепторов регулируется различными эндогенными веществами (табл. 12).

Таблица 12

Эндогенные регуляторы серотониновых рецепторов

Подтип рецепторов	Регулятор	Эффект
5НТ ₃	Эйказаноиды (арахидонилэтаноламид)	-
5НТ ₇	Олеамид	-
5НТ ₂		+
5НТ _{1B}	5НТ-модулин (LSAL)	-
5НТ _{1D}		-
5НТ _{7A}	Олеиновая кислота	+
	Лизофосфатидилхолин	-

Блокаторы некоторых серотониновых рецепторов находят практическое применение. Созданный фирмой Glaxo препарат суматриптан (имигран), являющийся селективным агонистом **5-НТ₁-рецепторов**, избирательно суживает расширенные во время мигренозного приступа центральные, периферические, а также интрацеребральные сосуды каротидного бассейна. Однако препарат не лишен побочных реакций в виде тошноты, рвоты, слабости, вялости и других. Его применение противопоказано больным с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, различными аритмиями, неконтролируемой гипертензией. Суматриптан также не рекомендуют детям и пожилым людям.

Кетансерин, являющийся блокатором 5-НТ₂-рецепторов, применяется при повышенном артериальном тоне и гипертонических кризах.

Производные лизергиновой кислоты (алкалоиды паразитического гриба спорыньи), влияющие на серотониновые рецепторы, являются представителями особой категории наркотических препаратов - психодизлептиков (синонимы: галлюциногены, психоделики, психотомиметики, деперсонализаторы, психотропные, фантастики). Наиболее известный представитель среди них - ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты). В 1960-е годы ЛСД был одним из самых популярных наркотиков; возникло особое понятие «кислотной культуры». По мере накопления данных о негативных последствиях приема ЛСД его использование стало запрещенным. Изменение сознания при действии ЛСД представлено чаще всего делириозной формой, в ряде случаев помрачение достигает глубины сумерек и пробуждение опьяневшего невозможно. Наблюдается онейрическое расстройство сознания (космическая, религиозная, мистическая тематика переживаний, ступор, наблюдение за происходящим со стороны и др.). Часты синестезии, когда звук «видится», а цвет, образ «слышатся». Извращается восприятие: холодное кажется горячим, гладкое - колючим. Нарушаются внутренняя перцепция, ощущение схемы собственного тела, восприятие времени и пространства. Возникает деперсонализация (восприятие себя лицом противоположного пола, неодушевленным предметом и др.). Психические процессы приобретают автоматичность, становятся неуправляемыми, концентрация внимания невозможна. Описаны переживания ужаса, витальной тоски, приступы неуправляемой агрессии, случаи суицидов и убийств других лиц во время опьянения и последующие несколько суток. Иногда при действии ЛСД возникают ощущение сверхсчастья, неизъяснимый восторг.

Дисфункция компонентов серотонинергической системы мозга может приводить к развитию психопатологий (депрессии, тревожности, агрессивного поведения).

Участие серотонинергической нейротрансмиссии в механизме развития депрессивных расстройств подтверждена большим числом клинических и экспериментальных данных. Однако накопленный материал не позволяет прийти к однозначным заключениям о механизме серотонинергической регуляции данной психопатологии. Первоначально в качестве причины возникновения депрессии рассматривали гипофункциональное состояние серотонинергической системы мозга. Отмечено снижение основного метаболита серотонина - 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости пациентов с депрессивной симптоматикой. Показан сниженный обратный захват серотонина пресинаптическими терминалями. Однако имеются данные и о нормальном и даже повышенном уровне 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости депрессивных больных. Исследования постмортального материала мозга суицидентов выявили повышенное связывание лигандов 5-HT₂-рецепторами в фронтальной коре мозга.

В поведенческих тестах с формированием тревожно-депрессивного синдрома у мышей установлены динамические изменения серотонинергической активности в головном мозге, изменчивость ее показателей в зависимости от структуры мозга и стадии развития тревожной депрессии.

Многие используемые в лечебной практике анксиолитики и антидепрессанты нацелены на повышение серотонинергической нейротрансмиссии. Наибольшее распространение получили блокаторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин (прозак).

Серотонин привлекает внимание и при изучении механизмов агрессивного поведения. Это обусловлено следующими обстоятельствами:

- большое число нейрофармакологических и поведенческих исследований свидетельствует об участии серотониновой системы мозга в регуляции разных видов агрессивного поведения;
- клинические данные связывают импульсивность, агрессию и попытки самоубийства (аутоагрессии) с недостатком активности элементов серотонинергической системы.

Результаты исследований свидетельствуют, что наследственная предрасположенность к агрессии может быть обусловлена особенностями генетической регуляции активности ключевого фермента синтеза серотонина — триптофангидроксилазы, основного фермента его разрушения — MAO A и одного из многочисленных типов серотониновых рецепторов — 5-НТ_{1А}-рецепторов (рис. 40).

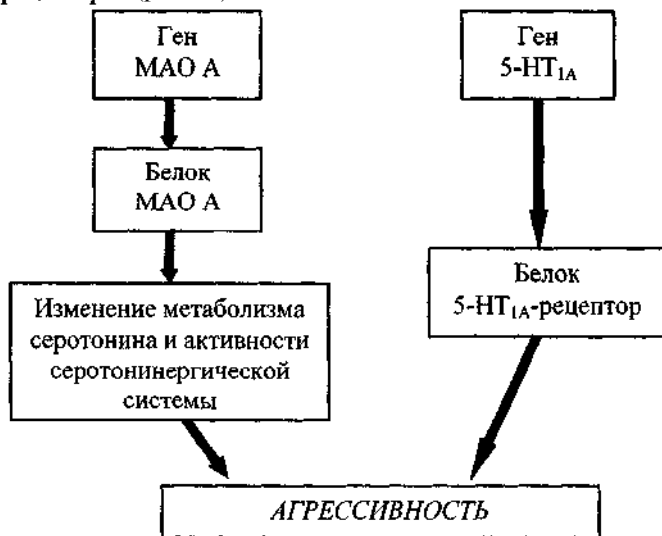


Рис. 40. Схема пути от генов, экспрессирующих MAO A и 5-НТ_{1А}-рецепторы, к агрессивному поведению

Некоторые знаменательные даты экспериментальной и клинической физиологии нейротрансмиттерных систем

- ✓ 1843 г. – Дюбуа-Реймон предположил, что моторное нервное окончание выделяет определенное химическое вещество, которое вызывает мышечное сокращение.
- ✓ 1875 г. – Зигмунд Фрейд предложил как психотропное вещество кокаин.
- ✓ 1895 г. – А.Ф. Самойлов экспериментально доказал гуморальную природу центрального торможения.
- ✓ 1897 г. – Ч. Шеррингтон выдвинул синаптическую теорию передачи нервного импульса; он же предложил термин «синапс».
- ✓ 1903 г. – появление барбитуратов, обладающих снотворным и противозипелитическим эффектом.
- ✓ 1907 г. – Лэнгли предположил наличие «рецептивных субстанций» мышечных волокон, обладающих высокой химической чувствительностью.
- ✓ 1921 г. – О. Леви установил значение ацетилхолина в передаче тормозных сигналов с волокон блуждающего нерва на миокард сердца лягушки.
- ✓ 1925 г. – А.Ф. Самойлов предположил участие химических веществ в передаче информации между нейронами ЦНС.
- ✓ начало 1930-х гг. – Фельдберг с соавторами установили участие ацетилхолина в нейропередаче в вегетативных ганглиях.
- ✓ 1930-е гг. – Эрспамер выделил из слизистой желудочно-кишечного тракта вещество с сильным возбуждающим действием на гладкую мускулатуру, которое в настоящее время известно как серотонин.
- ✓ 1933 г. – А.А. Кибяков установил роль адреналина в синаптической передаче.
- ✓ 1934 г. – Фельдберг показал участие ацетилхолина в передаче импульсов с чревного нерва на клетки мозгового слоя надпочечников.
- ✓ 1935 г. – Гейманс показал действие ацетилхолина на рецепторы каротидных клубочков.
- ✓ 1936 г. – О. Леви и Г. Дейл получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за раскрытие механизма синаптической передачи информации.
- ✓ 1943 г. – Гофман синтезировал диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), обладающий мощным галлюциногенным действием.
- ✓ 1946 г. – Эйлер показал, что норадреналин является медиатором симпатических волокон.
- ✓ 1948 г. – Ahlqvist выдвинул концепцию о существовании различных адренорецепторов.

- ✓ 1950 г. – Робертс и Авапара независимо друг от друга обнаружили ГАМК в головном мозге.
- ✓ 1950 г. – Шарпентье синтезировал первое антипсихотическое вещество хлорпромазин («Аминазин»).
- ✓ конец 1950-х гг. – швейцарский психиатр Kuhl впервые сообщил о терапевтическом эффекте имипрамина у депрессивных больных.
- ✓ 1952 г. – Делэй, Денникер и Харль впервые применили хлорпромазин в клинике для купирования острого психоза у больных шизофренией.
- ✓ 1953 г. – Дж. Экклс описал ионные процессы, происходящие при передаче возбуждения через нервно-мышечное соединение.
- ✓ 1956 г. – Кеннон, Эйлер и Перт установили участие норадреналина в передаче информации от симпатических волокон к эффекторам.
- ✓ 1957 г. – начало клинического применения трициклических антидепрессантов.
- ✓ 1957 г. – Вогт обнаружил в нервной ткани норадреналин.
- ✓ 1958 г. – компания «Hoffmann-La Roche» выпустила на фармакологический рынок диазепам («Валиум»), который явился исторически первым психофармакологическим препаратом с аллостерическим механизмом влияния на рецепторные системы нейронов (обладает выраженным противотревожным и седативным действием).
- ✓ 1959 г. – Фуршпан и Поттер открыли электрические синапсы между нейронами в абдоминальном нервном сплетении у рака, вовлеченные в рефлекс избегания.
- ✓ 1970 г. – Кац, Эйлер и Аксельрод получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие роли норадреналина в синаптической передаче.
- ✓ начало 1960-х гг. – Фальк и Хиларп разработали флуоресцентный метод, позволяющий метить моноаминоергические нейроны.
- ✓ 1960-е гг. – Флори ввел понятие «модуляторные вещества».
- ✓ 1960-е гг. – Отсук, Ито, Обата и их коллеги изучили действие ГАМК, выделяемой клетками Пуркинье коры мозжечка.
- ✓ 1961 г. – Дж. Экклс с соавторами описали явление пресинаптического торможения в спинном мозге.
- ✓ 1963 г. – Крневич впервые показал торможение активности нейронов коры мозга локальной аппликацией раствора ГАМК.
- ✓ 1963 г. – бельгийская фирма УСВ получила ноотропил, активирующий высшие мозговые функции.
- ✓ 1971 г. – Э. Сазерленд получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие вторичных посредников.
- ✓ 1972 г. – появление термина «ноотропное вещество, или «ноотроп».

- ✓ **1974 г.** – Флори, Куффлер, Кравитц и их коллеги показали, что ГАМК является тормозным медиатором в нервно-мышечном соединении у ракообразных.
- ✓ **1977 г.** – открытие транквилизирующих свойств у «Феназепам».
- ✓ **1986 г.** – Козн и Леви-Монтальчини получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие пептидных факторов роста.
- ✓ **1989 г.** – начало использования препарата «Прозак» в клинической практике.
- ✓ **1991 г.** – Негер, Заккман награждены Нобелевской премией по физиологии и медицине за открытие функции отдельных ионных каналов мембраны. Ученые разработали метод (patch-clamp), позволяющий исследовать ионные токи через одиночные каналы мембраны клеток.
- ✓ **1992 г.** – Фишер и Кребс получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за работы, посвященные изучению обратимого фосфорилирования белков как регуляторного механизма жизнедеятельности клеток.
- ✓ **1994 г.** – Гилман и Родбелл получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие G-белков и их роли во внутриклеточной передаче информации.

конец XX в. - начало XXI в. ознаменовался направленным поиском веществ, обладающих способностью воздействовать на различные компоненты нейротрансмиттерных систем; созданием препаратов, избирательно влияющих на отдельные подтипы рецепторов мозга; созданием новых структур с использованием приемов комбинаторной химии на основе нейропептидов, нейромедиаторов, гормонов; открытием веществ, воздействующих на систему нейротрофинов; синтезом веществ, влияющих на нейроспецифические белки, участвующие в возникновении нейродегенеративных процессов; изучением тонких нейрохимических механизмов патогенеза эпилепсии; открытием методов избирательной регуляции систем, опосредующих эффекты первичных и вторичных мессенджеров, G-белков, киназных систем; поиском веществ, модулирующих свободнорадикальные процессы; открытием новых веществ с психотропным действием и т.д.

С конца 1970-х гг. и по настоящее время сотрудники кафедры физиологии человека и животных Самарского государственного университета ведут систематические исследования по изучению участия различных нейротрансмиттерных систем в обеспечении деятельности дыхательного центра, в механизме передачи респираторных влияний супрабульбарных структур мозга (кора мозга, лимбические структуры, красное ядро, черная субстанция, голубое пятно, мозжечок и другие).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Августинович, Д.Ф. Динамические изменения серотонинергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование / Д.Ф. Августинович [и др.] // Успехи физиол. наук. - 2004. - Т. 35. - № 4. - С. 19-40.

Авдонин, П.В. Рецепторы и внутриклеточный кальций / П.В. Авдонин, В.А. Ткачук. - М.: Наука, 1994. - 288 с.

Азарашвили, А.А. Диссоциированное обучение с использованием ГАМКергических соединений / А.А. Азарашвили, И.Е. Кайманчикова // Журн. высш. нерв. деят. - 2008. - Т. 58. - № 1. - С. 63-70.

Акмаев И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 2001. - Т. 131. - С. 15-23.

Александровский, Ю.А. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский [и др.]. - М.: Геотар-Медицина, 2000. - 250 с.

Аничков, С.В. Нейрофармакология / С.В. Аничков. - Л.: Медицина, 1982. - 384 с.

Ашмарин, И.П. Биохимия мозга / И.П. Ашмарин [и др.]. - СПб.: СПб ун-т., 1999.

Ашмарин, И.П. Нейропептиды / И.П. Ашмарин, Е.П. Каразеева // Нейрохимия. - М.: Ин-т биомед. хим. РАН, 1996.

Ашмарин, И.П. Прогнозируемые и неожиданные физиологические эффекты олигопептидов (глипролинов, аналогов **АКТГ**₄₋₁₀, тафцина и тиролиберина) / И.П. Ашмарин // Росс, физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. - Т. 87. - № 11. - С. 1471-1477.

Балашов, А.М. Аллостерические модуляторы рецепторов / А.М. Балашов // Успехи физиол. наук. - 2004. - № 35 (2). - С. 73-91.

Барыгин, О.И. Взаимодействие конкурентных и неконкурентных антагонистов с ионотропными глутаматными рецепторами / О.И. Барыгин [и др.] // Вестник молодых ученых. - 2004. - № 2. — С. 11-19.

Беленкин, М.С. Молекулярный докинг лигандов глутаматных рецепторов / М.С. Беленкин [и др.] // Вест. Моск. ун-та. - Сер. 2. - Химия. - Т. 43. - № 4. - С. 221-232.

Беляков, В.И. Респираторные влияния сенсомоторной коры мозга и мозжечка и механизмы их реализации: автореф. ... канд. биол. наук / В.И. Беляков. - Самара, 2002.

Бенькович, Б.И. Психофармакологические препараты и нервная система / Б.И. Бенькович. - М.: Медицина, 2000.

Бердяев, Р.К. Холинергические механизмы в патогенезе генетически обусловленной абсансной эпилепсии / Р.К. Бердиев [и др.] // Успехи физиол. наук. - 2003. - Т. 34. - № 1. - С. 20-30.

Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. - СПб: Невский диалект, 2000. - 297 с.

Ведаева, О.А. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих / О.А. Ведаева [и др.]. - Самара, 2005. - С. 98-168.

Вишневецкая, Г.Б. Участие 5-HT_{1A}-рецепторов в регуляции разных видов агрессивного поведения / Г.Б. Вишневецкая [и др.] // Журн. высш. нерв. деят. - 2001. - Т. 51. - № 6. - С. 715-719.

Глебов, Р.Н. Функциональная биохимия синапсов / Р.Н. Глебов, Г.Н. Крыжановский. - М.: Медицина, 1978. - 328 с.

Григорьян, Г.А. Память и депрессии / Г.А. Григорьян // Журн. высш. нерв. деят. - 2006. - Т. 56. - № 4. - С. 556-570.

Григорьян, Г.А. Проблема подкрепления. От целостного поведения к нейрохимическим основам и развитию психопатологий / Г.А. Григорьян // Журн. высш. нерв. деят. - 2004. - Т. 54. - № 3. - С. 304-319.

Григорьян, Г.А. Стресс и наркозависимость / Г.А. Григорьян // Журн. высш. нерв. деят. - 2004. - Т. 54. - № 3. - С. 293-303.

Гриневич, В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / В.В. Гриневич [и др.]. - СПб: Symposium, 2004. - 159 с.

Голиббет, В.Е. Полиморфные маркеры промоторного участка гена дофаминового рецептора D4 и черты темперамента у психически здоровых людей из русской популяции / В.Е. Голиббет [и др.] // Генетика. - 2005. - Т. 41. - № 7. - С. 966-972.

Голиббет, В.Е. Связь генов дофаминергической системы с экстраверсией и поиском новизны / В.Е. Голиббет [и др.] // Журн. высш. нерв. деят. - 2006. - Т. 56. - № 4. - С. 457-463.

Гомазков, О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга / О.А. Гомазков. - М.: Икар, 2006. - 332 с.

Гомазков, О.А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов / О.А. Гомазков. - М: Наука, 1992.

Дубынин, В.А. Регуляторные системы организма человека / В.А. Дубынин [и др.]. - М.: Дрофа, 2003. - С. 121-183.

Ещенко, Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней / Н.Д. Ещенко. - СПб: СПб университет, 2004.

Зайнулин, Р.А. Респираторные влияния красных ядер и черной субстанции и механизмы их реализации: автореф. ... канд. биол. наук / Р.А. Зайнулин. ~ Самара, 2000.

Зубарева, О.Е. Влияние цитокинов на формирование сложных программ поведения в раннем постнатальном онтогенезе / О.Е. Зубарева,

А.П. Елисеева, А.А. Лебедев // Психофармакол. биол. наркол. - 2002. - Т. 2. - № 3-4. - С. 398-399.

Зяблицева, Е.И. Влияние агонистов ГАМК на обучение: автореф. ... канд. биол. наук / Е.И. Зяблицева. - М., 2007.

Иверсен, Л. Химия мозга / Л. Иверсен. - М.: Мир, 1984.

Калуев, А.В. Как организован хлорный ионофор ГАМК_A-рецептора? / А.В. Калуев // Нейронауки. - 2006. - № 3 (5). - С. 31-42.

Калуев, А.В. Нейротропные эффекты бензилпенициллина и родственных соединений в экспериментальных моделях стресса у крыс: дис. ... канд. биол. наук / А.В. Калуев. - М., 2002. - 150 с.

Калуев, А.В. Новые направления ГАМКергической фармакологии тревожности и депрессии / А.В. Калуев, Д.Дж. Натт // Эксп. клин, фармакол. - 2005. - Т. 67. - № 2. - С. 29-48.

Калуев, А.В. Полисайтность ГАМК(A)-бензодиазепинового рецепторного комплекса: современные нейрофизиологические перспективы / А.В. Калуев // Материалы конференции, поев. 160-летию кафедры физиологии НГУ. - 2002. - С. 5.

Калуев, А.В. Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии - нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология / А.В. Калуев // Нейронауки. - 2006. - № 2(4). - С. 25-34.

Ковалев, Г.В. Ноотропные средства / Г.В. Ковалев. - Волгоград: Нижневолжское изд-во, 1990. - 368 с.

Ковальчук Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук [и др.]. - М.: Янус-К., 2000. - 64 с.

Крупина, Н.А. Недостаточность дофаминергической нигростриатной системы как дизрегуляционный механизм дофаминзависимого депрессивного синдрома / Н.А. Крупина, Г.Н. Крыжановский // Журн. невропатол. и психиатрии. - 2003. - Т. 103. - № 4. - С. 42-47.

Куликов, А.В. Полиформизм С1473G в гене триптофангидроксилазы и выраженность агрессивного поведения мышей / А.В. Куликов [и др.] // Докл. РАН. - 2005. - Т. 402. - № 6. - С. 571-573.

Лебедев, А.А. Эффекты дофаминергических средств на самостимуляцию латерального гипоталамуса и обмен дофамина в мозге крыс-изолянтов с разрушением вентральной области покрышки / А.А. Лебедев [и др.] // Журн. высш. нерв. деят. - 1995. - Т. 45 (2). - С. 395-401.

Леушкина, Н.Ф. Структурные основы особенностей поведения крыс с модификацией DRD2 / Н.Ф. Леушкина [и др.] // Интегративная физиология (от молекул до поведения). - Уфа: РИЦ БашГУ, 2007. - С. 48-53.

Магазаник, Л.Г. Синаптические рецепторы - молекулярная основа коммуникации нервных клеток / Л.Г. Магазаник // Вестник молодых ученых. - 2004. - № 2. - С. 100-112.

Магазаник, Л.Г. Исследование строения ионных рецепторов глутамата и механизмов их блокады органическими катионами / Л.Г. Магазаник // Росс, физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2001. - Т. 87. - С. 1026-1039.

Меркулова, Н.А. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами / Н.А. Меркулова [и др.]. - Самара, 2007.

Миронова, Е.В. Динамика дегенерации нейронов коры головного мозга крыс при действии токсических доз глутамата / Е.В. Миронова, А.А. Лукина // Вестник молодых ученых. - 2004. - № 2. - С. 20-25.

Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С.Н. Мосолов. - СПб., 1995. - 564 с.

Мосолов, С.Н. Полвека нейрореплетической терапии: основные итоги и новые рубежи / С.Н. Мосолов // Новые достижения в терапии психических больных. - М.: Бином, 2002. - С. 14-23.

Мошарова, И.В. Общие физиологические механизмы воздействия глутамата на центральную нервную систему / И.В. Мошарова [и др.] // Успехи физиол. наук. - 2004. - № 1 (35). - С. 20-42.

Мошарова, И.В. Типы глутаматных рецепторов и их роль в осуществлении синаптической передачи / И.В. Мошарова // Нейрохимия. - 2001. - Т. 18. - № 1. - С. 3-18.

Николлс, Дж. Г. От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николлс. - М.: Едиториал, 2003.

Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / П.В. Сергеев. - Волгоград: Семь ветров, 1999.

Островская, Р.У. Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов / Р.У. Островская // Антидепрессанты и ноотропы. - М., 1982. - С. 101-113.

Островская, Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции / Р.У. Островская // Эксп. клин. фармакол. - 2003. - Т. 66. - № 2. - С. 32-37.

Попова, Н.К. От гена к агрессивному поведению: роль серотонина мозга / Н.К. Попова // Росс, физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2007. - Т. 93. - № 6. - С. 569-575.

Попова, Н.К. Серотонин и поведение / Н.К. Попова [и др.]. - Новосибирск: Наука, 1978.

Попова, Н.К. Участие серотониновых 5-НТ_{1A}-рецепторов мозга в генетической предрасположенности к агрессивному поведению / Н.К. Попова [и др.] // Журн. высш. нерв. деят. - 2006. - Т. 56. - № 4. - С. 537-542.

Пшениникова, М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям / М.Г. Пшениникова // Успехи физиол. наук. - 2003. - Т. 34. - № 3. - С. 55-67.

Раевский, В.В. Онтогенез медиаторных систем / В.В. Раевский. - М.: Наука, 1991.

Раевский, К.С. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция / К.С. Раевский [и др.] // Успехи физиол. наук. - 1996. - Т. 27. - № 4. - С. 3-29.

Романова И.Д. Респираторные влияния миндалевидного комплекса и механизмы их реализации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Самара, 2005.

Сахаров, Д.А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение / Д.А. Сахаров // Журн. эвол. биохим. и физиол. - 1999. - Т. 26. - № 5. - С. 733-749.

Сергеев, П.В. Очерки биохимической фармакологии / П.В. Сергеев. - М.: Фармединфо, 1996.

Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / П.В. Сергеев [и др.]. - М.: Волгоград, 1999.

Сергиенко, Н.Г. Роль ацетилхолинестеразной системы в развитии эпилепсии / Н.Г. Сергиенко [и др.] // Журн. невропатол. и психиатрии. 1979. - Т. 74. - № 4. - С. 698-704.

Сторожевых, Т.П. Ведущая роль Ca^{2+} -АТФ-азы плазматической мембраны в восстановлении Ca^{+} гомеостаза нейронов после глутаматного удара / Т.П. Сторожевых [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2002. - № 12.

Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции / В.А. Ткачук // Соросовский образов. журн. - 1998. - № 6. - С. 16-20.

Толкушкина, Д.Н. Значение голубого пятна (locus coeruleus) в бульбарных механизмах регуляции дыхания: автореф. ... канд. биол. наук / Д.Н. Толкушкина. - Самара, 2007.

Шабанов, П.Д. Дофамин и подкрепляющие системы мозга / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Ш.К. Мещеров. - СПб.: Лань, 2002. - 208 с.

Шабанов, П.Д. Нейрохимическая организация подкрепляющих систем мозга / П.Д. Шабанов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2000. - Т. 86. - № 8. - С. 935-945.

Шабанов, П.Д. Основы наркологии / П.Д. Шабанов. - СПб.: Лань, 2002. - 560 с.

Шаляпина, В.Г. Основы нейроэндокринологии // В.Г. Шаляпина. - СПб.: Элби-СПб., 2006. - III с.

Шаповалов, А.И. Клеточные механизмы синаптической передачи / А.И. Шаповалов. - М.: Медицина, 1966. - 318 с.

Шаповалов, К.Б. Инструментальное поведение при активации или блокаде мускариновых рецепторов неостриатума / К.Б. Шаповалов [и др.] // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т. 88. - № 9. - С. 146-1160.

Шишкина, Г.Т. Вовлечение серотонина полосатого тела в эффекты флуоксетина на адrenoкортикальную функцию и поведение / Г.Т. Шишки-

на [и др.] // Росс, физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2007. - Т. 93. - № 7. ~ С. 769-776.

Шишкина, Г.Т. Молекулярная физиология адренергических рецепторов / Г.Т. Шишкина, Н.Н. Дыгало // Успехи физиол. наук. - 1997. - Т. 28. - № 1. - С. 61-74.

Чепурнов, С.А. Нейропептид галанин и судорожные реакции развивающегося мозга / С.А. Чепурнов [и др.] // Успехи физиол. наук. - 1997. - Т. 28. - С. 3-20.

Abel, P.W. The atypical α_2 adrenoreceptor / P.W. Abel [et al.] // Pharmacol. Comm. - 1995. - V. 6. - P. 29-38.

Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors / R.P. Ahlquist // J. Physiol. - 1948. - V. 153. - P. 586-600.

Anisman, H. Stress, depression and anhedonia: Caveats concerning animal models / H. Anisman, K. Matheson // Neurosci. Biobehav. Rev. - 2005. - V. 29. - № 4-5. - P. 525-546.

Argyropoulos, S.V. The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders / S.V. Argyropoulos, D.J. Natt // Eur. Neuropsychopharmacol. - 1999. - V. 9 (6). - P. 407-412.

Asberg M. CFS monoamine metabolites in melancholia / M. Asberg [et al.] // Acta Psychiatr. Scand. - 1984. - V. 69. - № 3. - P. 201-219.

Atack, J.R. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics / J.R. Atack // Expert Opin. Investig. Drugs. - 2005. - V. 14. - P. 601-618.

Bell, R. 5-HT_{1A}-receptor influences on rodent social and agonistic behavior / R. Bell, H. Hobson // Neurosci. Biobehav. Rev. - 1994. - V. 18. - P. 325-338.

Blum, K. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviours / K. Blum [et al.] // J. Psychoactive. Drugs. - 2000. - V. 32. - P. 1-112.

Bookman, E.B. DRD4 promoter SNPs and gender effects on Extraversion in African Americans / E.B. Bookman [et al.] // Mol. Psychiatry. - 2002. - V. 7. - № 7. - P. 786-789.

Bowers. M.B. Lumbar CFS 5-hydroxyindoleacetic acid and homovallinic acid in affective syndromes / M.B. Bowers // J. Nerv. Ment. Dis. - 1974. - V. 158. - № 5. - P. 325-330.

Brambilla, P. GABAergic dysfunction in mood disorders / P. Brambilla [et al.] // Mol. Psychiatry. - 2003. - V. 8. - P. 721-737.

Briones-Aranda, A. Alterations in GABAergic function following forced swimming stress / A. Briones-Aranda [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. 2005. - V. 80. - P. 463-470.

Chrousos, G.P. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostatis / G.P. Chrousos, P.W. Gold // JAMA. - 1992. - V. 267. - P. 1244-1252.

Freis, E.D. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine / E.D. Freis // *N. Engl. J. Med.* – 1954. – V. 251. – P. 1006-1008.

Jonas, P. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse / P. Jonas // *Science.* – V. 281. – P. 419-424.

Hieble, J.P. Subclassification of the adrenoreceptors / J.P. Hieble, R.R. Ruffolo // *Pharmacol. Comm.* – 1995. – V. 6. – P. 183-193.

Hollman, M. Cloned glutamate receptors / M. Hollman // *Rev. Neurosci.* – 1994. – V. 17. – P. 31-108.

Kasa, P. The cholinergic system in Alzheimers disease / P. Kasa // *Neurobiol.* – 1997. – V. 52. – P. 511-535.

Korpi, E.R. Drug interactions at GABA_A-receptors / E.R. Korpi [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – V. 67. – P. 113-159.

Lehma, J. Molecular physiology of kainite receptors / J. Lehma [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2001. – V. 81. – P. 971-998.

Lin, F.H. GABA(B) receptor-mediated effects in synaptosomes of Lethargic (Ih/In) mice / F.H. Lin [et al.] // *J. Neurochem.* – 1995. – V. 65. – P. 2087-2095.

Linnoila, V.M. Aggression, suicidality and serotonin / V.M. Linnoila, M. Virkkunen // *J. Clin. Psychiatry.* – 1992. – V. 53. – № 10. – P. 46-51.

Llinas, R. Calcium in synaptic transmission / R. Llinas // *Sci. Am.* – 1982. – V. 274. – P. 56-65.

Macanishi, S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function / S. Macanishi // *Science.* – 1992. – V. 258. – P. 597-603.

Mann, J.J. Increased serotonin-2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims / J.J. Mann [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1986. – V. 43. – № 10. – P. 954-959.

Martin, I.L. GABA receptors / I.L. Martin // *Toxicol. Revs.* – 2002. – № 10. – P. 1-8.

Murphy, D.L. Serotonin transporter: gene, genetic disorders and pharmacogenetics // D.L. Murphy [et al.] // *Mol. Interv.* – 2004. – V. 4. – № 2. – P. 109-123.

Nestler, E.J. Neurobiology of depression / E.J. Nestler [et al.] // *Neuron.* – 2002. – V. 34. – № 1. – P. 13-25.

Nicoll, R.A. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system / R.A. Nicoll // *Physiol. Rev.* – V. 70. – P. 513-565.

Olsen, R.W. Fishing for allosteric sites on GABA_A receptors / R.W. Olsen [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – V. 68. – P. 1675-1684.

Parnas, H. Autoreceptors, membrane potential and the regulation of transmitter release / H. Parnas // *Trends Neurosci.* – 2000. – V. 23. – P. 60-68.

Reddy, P.L. CFS amine metabolites in depression / P.L. Reddy [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 1992. – V. 31. – № 2. – P. 112-118.

Roy, A. CFS monoamine metabolites in chronic schizophrenic patients who attempt suicide / A. Roy [et al.] // *Psychol. Med.* – 1985. – V. 15. – № 2. – P. 335-340.

Sargent, P.V. The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors / P.V. Sargent // *Rev. Neurosci.* – 1993. – V. 16. – P. – 403-443.

Squires, R.F. GABA and benzodiazepine receptors / R.F. Squires. – Boca Raton: CRC Press, 1988.

Tanabe, Y. A family of metabotropic glutamate receptors / Y. Tanabe [et al.] // *Neuron.* – 1993. – V. 13. – P. 1372-1378.

Thomas, P. Dynamic mobility of functional GABA_A receptors at inhibitory synapses / P. Thomas // *Nat. Neurosci.* – 2005. – V. 8. – P. 889-897.

Unwin, N. Acetylcholine receptor imaged in the open state / N. Unwin // *Nature.* – 1995. – V. 373. – P. 37-43.

Walmsley, B. Diversity of structure and function at mammalian central synapses / B. Walmsley // *Trend. Neurosci.* – 1998. – V. 21. – P. 81-88.

Беляков Владимир Иванович

**ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ СИСТЕМ**

Учебное пособие

Редактор Н.А. Волынкина
Корректор Т.А. Муринова
Компьютерная верстка, макет В.И. Беляков

Подписано в печать 14.05.08. Формат 60x84/16. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 4,65. Гарнитура «Times New Roman». Тираж 300 экз. Заказ № 152.&
Издательство «Самарский университет»
443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, д. 1; тел. 334-54-23
Отпечатано на УОП СамГУ