Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Вятский государственный университет»

В. И. Циркин, А. Н. Трухин, С. И. Трухина

ХОЛИН- И МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ТРАНСМИТТЕРНЫЕ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Киров
2020

УДК 612.181.5
Ц691

Печатается по рекомендации Научного совета
Вятского государственного университета

Рецензенты:

Т. Н. Полежаева, доктор биологических наук, заведующая лабораторией криофизиологии Института физиологии Коми НЦ УРО РАН, старший научный сотрудник, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»;

Е. Н. Сизова, доктор биологических наук, профессор кафедры менеджмента и товароведения ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»;

С. Л. Сашенков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. академика Ю. М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Циркин, В. И.

Ц691 Холин- и моноаминергические трансмиттерные системы в норме и патологии : [монография] / В. И. Циркин, А. Н. Трухин, С. И. Трухина. – Киров : Вятский государственный университет, 2020. – 296 с.

ISBN 978-5-98228-215-6

В работе рассматриваются современные данные о нейротрансмиттерных системах (холинергической, адренергической, дофаминергической и серотонинергической), составляющих основу функционирования мозга человека и животных.

Монография предназначена для студентов и аспирантов медицинских, ветеринарных, биологических, химических, психологических и педагогических специальностей, а также для молодых ученых, разрабатывающих вопросы физиологии мозга и висцеральных систем, ведущих поиск новых фармакологических препаратов и работающих над созданием искусственного интеллекта.

УДК 612.181.5

ISBN 978-5-98228-215-6

© ФГБОУ ВО Вятский государственный университет» (ВятГУ), 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7

ГЛАВА 1. ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
1.1. Холинергические синапсы 15
1.2. Функция М- и Н-холинергических систем в ЦНС 41
1.3. Формирование холинергической системы мозга в эмбриональном периоде и регуляция этого процесса 53
1.4. Дисфункция холинергической системы мозга 58

ГЛАВА 2. НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
2.1. Норадренергические нейроны ствола мозга. 66
2.2. Адренорецепторы 81
2.3. Физиологические эффекты активации НА-синапсов постганглионарных симпатических волокон 88
2.4. Физиологическая роль НА-нейронов ЦНС 96
2.5. Роль НА-нейронов ствола мозга в формировании патологии мозга 104

ГЛАВА 3. ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
3.1. Биосинтез и рецепторы дофамина 109
3.2. Дофаминергические нейроны ЦНС и их функции 113
3.3. Патологии, связанные с дисфункцией ДА-нейронов 119

ГЛАВА 4. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
4.1. Триптофан как предшественник серотонина 124
4.2. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ) 133
4.3. Транспортер серотонина (SERT) 139
4.4. Рецепторы серотонина и физиологические эффекты их активации 148
4.5. Участие 5НТ-ергического механизма в деятельности висцеральных систем 166

4.6. 5НТ-ергические механизмы мозга 187
4.7. Участие 5НТ-ергических механизмов головного мозга в реализации когнитивных процессов, двигательных и сенсорных систем 208
4.8. Участие 5НТ-ергических механизмов головного мозга в формировании эмоционального состояния 222
4.9. Роль 5НТ-ергического механизма в реализации стресса и других процессов 252
4.10. Роль 5НТ-ергического механизма в формировании патологических состояний 258

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 265
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 267

ВВЕДЕНИЕ

Монография представляет собой последовательное (достаточно краткое) изложение современных данных о нейротрансмиттерах (нейромедиаторах) и их модуляторах, которые составляют основу функционирования мозга человека и животных, а также механизмов регуляции деятельности внутренних органов. Нарушение деятельности нейротрансмиттеров, в том числе изменение эффективности активации их рецепторов, приводит к формированию ряда психических, неврологических и соматических заболеваний. Современная медицина и ветеринария широко используют различные лекарственные средства, действие которых направлено на коррекцию эффектов нейротрансмиттеров, а усилия фармакологов и фармацевтических фирм направлены на создание селективных агонистов и антагонистов нейротрансмиттеров, а также их аллостерических модуляторов, в том числе положительных и отрицательных, соответственно, повышающих или снижающих эффективность активации рецепторов, с которыми взаимодействует конкретный нейротрансмиттер. Монография представляет собой систематизацию многочисленных данных литературы о различных аспектах нейротрансмиттеров, представленных в научных статьях российских и зарубежных авторов, отраженных в том числе в таких библиометрических системах, как Pubmed и E-Library. Частично материал монографии включает и наш скромный вклад в проблему нейротрансмиттеров, в том числе касающийся существования в организме человека биологически активных веществ, которые представляют собой эндогенные аллостерические положительные и отрицательные модуляторы. Первоначально положительные модуляторы были названы нами как эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов (ЭСБАР), эндогенный сенсибилизатор М-холинорецепторов (ЭСМХР), эндогенный сенсибилизатор гистаминовых рецепторов (ЭСГР), а отрицательные – как эндогенный блокатор бета-адренорецепторов (ЭББАР) и эндогенный блокатор М-холинорецепторов (ЭБМХР). В монографии сообщается об аналогах ЭСБАР (гистидин, триптофан, тирозин, триметазидин, или предуктал, милдронат, или мельдоний), а также об аналоге ЭБМХР, в частности о лизофосфатидилхолине (ЛФХ). Доказательства существования этих эндогенных модуляторов нейротрансмиттеров были получены аспирантами и докторантами Вятского государственного гуманитарного университета (ВятГГУ, ныне ВятГУ) и Кировского государственного

медицинского университета в лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ. Они отражены в диссертационных работах, а также в известных российских журналах, входящих в систему “Scopus” и имеющих англоязычные версии, и в зарубежном издании.

В целом монография предназначена для студентов и аспирантов медицинских, ветеринарных, биологических, химических, психологических и педагогических специальностей, а также для молодых ученых, разрабатывающих вопросы физиологии мозга и висцеральных систем, ведущих поиск новых фармакологических препаратов и работающих над созданием искусственного интеллекта.

В данной монографии представлен материал, касающийся холинергической и моноаминергической (адренергической, дофаминергической и серотонинергической) систем мозга, начальные представления о которых уже сообщаются при получении даже среднего образования. Предполагается, что сведения о других (менее известных) нейротрансмиттерных системах (глутаматергической, глицинергической, гистаминергической, пуринергической, пептидергической, липидергической), а также о газотрансмиттерной системе будут изложены в следующих монографиях этой серии под названием «Нейротрансмиттеры».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АКРЦ – аминокислоты с разветвленной цепью, т. е. валин, лейцин, изолейцин

Ацетил-КоА – ацетилкофермент А

А – адреналин (эпинефрин)

А1, А2, А3, А4, А5, А6 и А7 – области скопления норадренергических нейронов мозга

АР – адренорецептор(ы)

АТФ – аденозинтрифосфат

АХ – ацетилхолин

АХЭ – ацетилхолинэстераза

бета-АРИМ – бета-адренорецепторный ингибирующий механизм (бета-адренорецепторный миометрий-ингибирующий механизм)

БАВ – биологически активные вещества

ВНД – высшая нервная деятельность

ВНС – вегетативная (автономная) нервная система

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВОП – вентральная область покрыши

ВП – вызванные потенциалы

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГМК – гладкомышечные клетки, или миоциты

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

Д-нейроны (рецепторы) – дофаминергические нейроны (рецепторы)

ДА – дофамин

ДАГ – диацилглицерол, или DAG

ДИТ – дийодтирозин

ДОФА – 3,4-дигидроксифенилаланин, или L-диоксифенилаланин, или L-ДОФА, или леводопа

ДОФАК – дигидрооксифенилуксусная кислота

ДС – двигательные системы мозга

ДЯШ – дорзальные ядра шва

ЕС-клетки – клетки пищеварительного тракта, продуцирующие серотонин

ИДО – индоламин-2,3-диоксигеназа

ИОЗ – ингибиторы обратного захвата

ИОЗС – ингибиторы обратного захвата серотонина

$ИТФ_3$ – инозитолтрифосфат, или IP_3

КА – катехоламины

КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

ЛПЯ – латеральное парагигантоклеточное ядро

ЛСД – (от нем. Lyserg-saure-diaethylamid, или LSD) – N,N-диэтиламид лизергиновой кислоты; или N,N-диэтиллизергоиламид

ЛФХ – лизофосфатидилхолин

МАО – моноаминоксидаза(ы)

МДМА – метилендиоксиметамфетамин, или «экстази»

МОК – минутный объем крови

МПКП – миниатюрный потенциал концевой пластинки

микро-РНК – малые некодирующие РНК-гены

МИТ – монойодтирозин

МРТ – магнито-резонансная томография

МТ1 и МТ2 – мембранные рецепторы мелатонина

М-ХР – мускариновые холинорецепторы

МЦ – менструальный цикл

НАД – никотинамидадениннуклеотид

НАДФ – никотинамидадениннуклеотидфосфат

Н-ХР – никотиновые холинорецепторы

$Н_М$-ХР – никотиновые холинорецепторы скелетных мышц

НА – норадреналин (норэпинефрин)

НАМ – негативный аллостерический модулятор

ОВСВ – околоводопроводное серое вещество

ОФК – орбитофронтальная кора

ПАМ – позитивный аллостерический модулятор

ПД – потенциал действия

ПГ – простагландин(ы), в том числе ПГЕ и $ПГФ_{2альфа}$

ПКА – протеинкиназа А, или цАМФ-зависимая протеинкиназа

ПКС – протеинкиназа С, или Са-зависимая протеинкиназа

ПКП – потенциал концевой пластинки

ПКG – пртеинкиназа G, или цГМФ-зависимая протеинкиназа

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СА – сократительная активность

СДМ – сократительная деятельность матки

СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью

СР – саркоплазматический ретикулюм

СС – сенсорные системы мозга

T_3 – трийодтиронин (гормон щитовидной железы, содержащий 3 атома йода)

T_4 – тироксин (гормон щитовидной железы, содержащий 4 атома йода)

ТДО – триптофан-2,3-диоксигеназа

ФАО – или FAO (Foodand Agriculture Organization), т. е. продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН

ФДЭ – фосфодиэстраза

ФКУ – фенилкетонурия

ХР – холинорецептор(ы)

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат (разновидность вторичных посредников)

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат (разновидность вторичных посредников)

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭСБАР – эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов

ЭСМХР – эндогенный сенсибилизатор М-холинорецепторов

ЭСГР – эндогенный сенсибилизатор гистаминовых рецепторов

ЭББАР – эндогенный блокатор бета-адренорецепторов

ЭБМХР – эндогенный блокатор М-холинорецепторов

ЭЭГ – электроэнцефалография (грамма)

AD – болезнь Альцгеймера

ADHD – синдром СДВГ, т. е. синдром дефицита внимания с гиперактивностью

Akt – протеинкиназа (протеинкиназа В) – ключевой фермент сигнального пути PI3K/AKT, предназначенного для регуляции пролиферации, роста и выживания клеток

AMPA-рецепторы – это глутаматные рецепторы, селективным агонистом которых является альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота

APPswe – swedish amyloid precursor proteins (APP), т. е. белок, предшественник амилоида

ATD – acute tryptophan depletion, т. е. метод быстрого истощения триптофана

βARKct – beta adrenergic receptor kinase carboxyl-terminus, т. е. пептид, связывающий бета-гамма-субъединицу G-белка, предназначенную для активации GRK, т. е. киназы бета-АР

Bcl-2 – семейство белков, блокирующих апоптоз

BDNF – brain-derived neurotrophic factor, или нейротрофический фактор мозга

BFB – базальный передний мозг

BIS – behavioral inhibition system, т. е. система ингибирования поведения

BMP9 – bone morphogenic protein 9, или костный морфогенетический белок 9 – разновидность факторов роста

ButChE – бутирилхолинэстераза

CaMKII – Ca^{2+}-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II

CGRP – пептид, генетически родственный кальцитонину

Ch1, Ch2, … Ch8 – холинергические нейроны головного мозга

cMyBP-C – миозин-связывающий белок С

CREB – cAMP response element-binding protein – это цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, способный связывать CRE-последовательности (cAMP response elements) ДНК, тем самым и регулировать экспрессию генов

D_1-, D_2-, D_3-, D_4- и D_5- – рецепторы дофамина

DARPP-32 – 32-KDa dopamine and cAMP regulated phosphoprotein, т. е. 32 КДа-фосфопротеин, регулируемый дофамином и цАМФ, способный ингибировать протеинфосфатазу-1 (PP1)

DAG – диацилглицерол, или ДАГ

DAT – транспортер дофамина

Dbx1, CART, CREB, дельта-fosB, FoxG1, GATA4, Gbx1, Gbx2, JNK, Islet-1 (Isl1), Ldb1, Lhx6, Lhx8, Nkx2.1, NFAT, NF-каппа B, Nkx6.2, Olig2 – разновидности транскрипционных факторов

DRIs – селективные ингибиторы обратного захвата дофамина

E2 – эстрадиол

ERальфа – разновидность ядерных эстрогеновых рецепторов

ErbB-2 или HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – второй рецептор фактора роста эпидермиса, или тирозиновая протеинкиназа семейства рецепторов эпидермального фактора роста

ERK1 и ERK2 – внеклеточно регулируемые киназы 1 и 2 из семейства MAP-киназ

EACC1 – транспортер возбуждающей аминокислоты (глутамата)

FMR1 – fragile mental retardation protein, или белок умственной отсталости

FQ – ноцицептин/орфанин

FXS – fragile X syndrom (FraX), т. е. синдром хрупкой Х-хромосомы

G_q-белок, G_i-белок, G_s-белок, G_q-белок (или G_p-белок) – ГТФ-связывающие белки, или большие ГТФ-азы, т. е. разновидность вторичных посредников (мессенджеров)

GalR2 – один из рецепторов галанина

GAT1 – транспортер гамма-аминомасляной кислоты

GPCRs – G-protein-coupled receptors, т. е. рецепторы, ассоциированные с G-белком

GRK – киназа(ы) рецепторов, ассоциированных с G-белком

GRK2 – киназа M_2-холинорецепторов (ХР)

GPR30-рецепторы – один из видов мембранных рецепторов эстрогенов

H_4БП, или BH4, ТНВ – тетрагидробиоптерин

5-НТ – 5-гидрокситриптамин, или серотонин

5-НТ-рецепторы (нейроны) – серотонинергические рецепторы (нейроны)

HTR1A, HTR1B, … HTR7 – гены серотониновых (5-НТ) рецепторов

IkB-альфа – адаптерный белок, ингибирующий транскрипционный провоспалительный фактор NF-kB

IL-10 – интерлейкин-10 как разновидность цитокинов

IP_3 – инозитолтрифосфат, или $ИТФ_3$

LAT1 – L-type aminoacid transporter 1, т. е. транспортер больших нейтральных кислот (валина, изолейцина, лейцина, фенилаланина и триптофана)

LC – locus coeruleus, голубое, или синее, пятно, т. е. место скопления норадренергических нейронов в стволе мозга

LTD – долговременная депрессия

LTP – долговременная потенциация

LRP5 – один из рецепторов липопротеинов низкой плотности

MAP-киназы – митоген-активированные протеинкиназы

MEK/MAPK-путь – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются фермент MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа, т. е. mitogen-activated proteinkinase) или MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы, т. е. киназа MAPK)

MS – медиальная перегородка

mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих), т. е. внутриклеточный белок, являющийся компонентом сигнальной системы PI3K/AKT/mTOR, регулирующей развитие и гипертрофию мышечных волокон

NET – транспортер норадреналина (норэпинефрина)

NGF – фактор роста нервов

NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспартат-рецепторы глутамата

NO – оксид азота (II), или окись азота, или нитрозил-радикал

NOS – NO-синтаза (ы), в том числе eNOS, т. е. эндотелиальная синтаза

nNOS – нейрональная синтаза, и iNOS, т. е. индуцибельная синтаза

NRIs (NERIs) – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина

NT-3, NT-4/5 – нейротрофин 3, нейротрофин 4/5

Orx1R, Orx2R – орексиновые рецепторы

OSAHS – obstructive sleep apnea hypopnea syndrome т. е. синдром ночной обструкции дыхания

P1-рецепторы – P1-пуринергические (аденозиновые) рецепторы

p75 (p75NTR) – рецептор нейротрофинов

PD – болезнь Паркинсона

PDPK1 – PI3-K-зависимые протеинкиназы

PI3K – фосфоинозитид-3-киназа

PI3K/Akt/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR

PIP_2 – фосфатидилинозитолбифосфат

PLCA – Ca-насос плазматических мембран

PMMATs – plasma membrane monoamine transporters, т. е. плазматические транспортеры моноаминов

PP1 – протеинфосфатаза-1

PPARs – peroxisome proliferator-activated receptors, т. е. рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами. Эти ядерные рецепторы (PPARальфа, PPARбета, PPARгамма) являются транскрипционными факторами

PTHrP – parathyroid hormone-related protein, т. е. паратиреоидный гормон-родственный белок; активатор остеокластов

Raf – один из адаптерных белков семейства малых G-белков (малых ГТФаз), являющийся компонентом сигнальных путей (например, Ras-Raf-MEK-ERC-пути), которые индуцируют размножение клеток

Ras – один из адаптерных белков семейства малых G-белков (малых ГТФаз), являющийся компонентом сигнальных путей (напри-

мер, Ras-Raf-MEK-ERC-пути), которые индуцируют размножение клеток

REM – фаза «быстрых движений глаз», или БДГ (фаза быстрого сна, или фаза парадоксального сна)

Reward system – система вознаграждения

RhoA-белок – адаптерный (трансформирующий) белок из семейства малых ГТФаз, связывающий гуаниновые нуклеотиды (ГТФ, ГДФ)

RhoA-сигнальный путь – внутриклеточный сигнальный путь, начинающийся с активации RhoA-белка, т. е. с образования RhoA-киназы (ROCK)

RST – reinforcement sensitivity theory, т. е. теория чувствительности Грэя

SAM – S-аденозил-L-метионин

SCN – супрахиазматическое ядро

SCZ – шизофрения

SHANK/ProSAP – SH3 domain and ankyrin repeat-containing protein, или proline-rich synapse-associated protein – разновидность белка, ответственного за позиционирование рецепторов на постсинаптической мембране глутаматергических синапсов; компонент сигнально пути неврексин (Neurexin) – невролигин (Neuroligin) – Shank

SERCA – Ca-насос саркоплазматического ретикулюма (SR)

SERT – транспортер серотонина

SIG-1R – опиоидные сигма-рецепторы

SLC6 – семейство генов мембранных транспортеров нейтротрансмиттеров

SLC6A4 – ген транспортера 5-HT, т. е. серотонина

SLC18 – семейство генов везикулярных транспортеров нейтротрансмиттеров

SNAP-25 – (от англ. synaptosomal-associated protein, 25-kD) – компонент белкового комплекса SNARE, участвующий в докировании синаптической везикулы и в экзоцитозе трансмиттера

SNARE-комплекс – soluble NSF attachment receptor, т. е. группа белков, осуществляющих слияние синаптических везикул с клеточной мембраной (экзоцитоз), где NSF, или N-этил-малеимид чувствительный фактор, т. е. синаптическая АТФ-аза

SNRIs – селективные ингибиторы обратного захвата 5-HT (серотонина) и норадреналина

SPVZ – субпаравентрикулярная зона

SSRIs – селективные ингибиторы обратного захвата 5-HT, т. е. серотонина

SSTR2 – рецептор соматостатина-2

TGF-beta – transforming growth factor beta, т. е. трансформирующий ростовой фактор бета

Th1-клетки – Т-лимфоциты хелперы

Th2-клетки – Т-лимфоциты супрессоры, или Трег-клетки

TNF-alpha – tumor necrosis factor, т. е. фактор некроза опухоли альфа

TPH – триптофангидроксилаза

Tph-1 – ген триптофангидроксилазы-1

TrkA, TrkB и TrkC – связанные с тропомиозином тирозинкиназные рецепторы A, B и C, воспринимающие фактор роста нервов (NGF) и другие нейротрофины

TS21 – трисомия по хромосоме 21, или синдром Дауна

TSOI – tryptophan side chain oxidase I, т. е. оксидаза боковой цепи триптофана

VAChT – везикулярный транспортер ацетилхолина

VAMP – синаптобревин

VMATs – vesicular monoamine transporters, т. е. везикулярные транспортеры моноаминов

VMAT1 – везикулярный транспортер дофамина

VMAT2 – везикулярный транспортер 5-HT, т. е. серотонина

Wnt-бета-катенин-сигналинг – сигнальный путь, начинающийся с активации белков семейства Wnt (комбинация слов wingless и Int), названного по гену дрозофилы wingless, ответственного за развитие крыльев. Белки Wnt активируют рецепторы Фрайзлед (Frizzled – Fz) и рецепторы липопротеидов низкой плотности (LRP5/LRP6), что, в свою очередь, активирует бета-катенин, являющийся фактором транскрипции ряда генов и фактором адгезии.

ГЛАВА 1. ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА

Исторические аспекты. Ацетилхолин (АХ) открыл в 1914 г. сэр Генри Дэйл. Тогда же он показал, что различные эфиры холина могут оказывать такие же эффекты, как никотин – алкалоид листьев табака (*Nicotiana tabacum)* или мускарин как алкалоид ряда грибов, в том числе мухомора (*Amanita muscaria*), а эффекты раздражения парасимпатических нервов воспроизводятся мускарином. Это позволило Г. Дэйлу предположить, что медиатором вегетативной нервной системы (ВНС) служит АХ либо какой-то другой эфир холина. Кроме того, отметив двоякое действие АХ, он ввел термины «никотиноподобный эффект» и «мускариноподобный эффект» для обозначения соответствующих эффектов АХ, при этом предположив, что есть два типа рецепторов для АХ: никотиновые (Н-ХР) и мускариновые (М-ХР) холинорецепторы. Дальнейшие доказательства наличия Н-ХР и М-ХР были получены Г. Дэйлом в опытах с применением кураре как алкалоида коры Стрихноса ядоносного *(Strychnos toxifera)* и атропина как алкалоида белладонны (либо красавы, белены, дурмана), которые блокировали соответственно никотиноподобный и мускариноподобный эффекты. Классификация ХР, предложенная Дэйлом, общепризнанна, она лишь дополнена представлениями о нескольких подтипах Н-ХР и М-ХР. В 1936 г. Генри Дэйл и Отто Леви получили Нобелевскую премию за открытие синаптической передачи (в 1920 г. именно О. Леви показал, что медиатором парасимпатического нерва, угнетающего работу сердца, является АХ). В течение нескольких десятилетий шел поиск селективных М-холиноблокаторов, но только в 1970-х гг. был получен первый из них – пирензепин. До настоящего времени продолжается создание селективных М- и Н-агонистов, антагонистов и, что особенно важно, селективных положительных и отрицательных аллостерических модуляторов. Это позволяет дать более точную картину распределения отдельных видов М-ХР и Н-ХР в различных висцеральных органах и в ЦНС.

1.1. Холинергические синапсы

Различают следующие виды холинергических синапсов: нервно-мышечные синапсы, ганглионарные синапсы (в симпатической и парасимпатической нервной системе), постганглионарные синапсы парасимпатической нервной системы, а также холинергические синапсы спинного и головного мозга. Во всех этих синапсах происходит

синтез АХ [25]. АХ образуется из холина и ацетилкоэнзима А под действием холинацетилазы, или холинацетилтрансферазы, за счет переноса ацетильной группы (CH_3CO^-) от ацетилкоэнзима А на холин, с образованием кофермента А и АХ. По наличию этого фермента в нейроне он классифицируется как «холинергический» нейрон. В головном мозге холинацетилаза синтезируется в теле нейрона и по аксонам достигает терминалей, где и участвует в синтезе АХ. Эстрогены повышают экспрессию гена этого фермента [253]. Холин представляет собой четвертичное аммониевое основание (катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония) и входит в состав фосфолипидов, например лецитина либо сфингомиелина. Холин поступает в клетку из внеклеточной среды благодаря специальному трансмембранному переносчику, функционирующему по механизму вторично активного транспорта с участием ионов Na^+. Этот транспортер блокируется гемихолином. По механизму действия этот переносчик близок к натрий-зависимому переносчику глюкозы. Ацетилкоэнзим А (ацетилкофермент А, Ацетил-КоА) – это тиоэфир между коферментом А (тиолом) и уксусной кислотой. Он непрерывно образуется в митохондриях в цикле Кребса при декарбоксилировании пировиноградной кислоты. В цитоплазме пресинаптического окончания содержится большое количество митохондрий, что и способствует успешному синтезу АХ. Лимитирующей реакцией в синтезе АХ является обратный захват холина, а не активность холинацетилазы. Депонируется АХ в синаптических пузырьках (везикулах), в каждом из которых находится от 1 до 50 тысяч молекул АХ. Общее число везикул в пресинаптическом окончании достигает 300 тысяч. Поступление АХ в везикулы происходит при помощи переносчика (антипортера) VAChT в обмен на протоны. Везамикол блокирует работу этого переносчика.

Выделение ацетилхолина из синапса. Активация синапса происходит в тот момент, когда на пресинаптическую мембрану приходит потенциал действия (ПД). Под влиянием потенциала мембрана деполяризуется, и это вызывает открытие воротного механизма медленных кальциевых каналов. По этим каналам ионы Ca^{2+} поступают в пресинаптическое окончание и активируют белок в мембране везикул – синаптобревин (VAMP), который докирует везикулу к пресинаптической мембране в тех местах, где лежат белки SNAP-25 и синтаксин-1. Они инициируют слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной, что приводит к высвобождению АХ в синаптическую щель. В ответ на один пришедший ПД одновременно опустоша-

ется от 2 до 3 тысяч везикул, в результате чего АХ взаимодействует с ХР постсинаптической мембраны. Выделение АХ усиливает карбахолин, а тормозит ботулотоксин, т. е. токсин бактерий *Clostridium botulinum*, который вызывает протеолиз белков, участвующих в выделении медиатора (SNAP-25, синтаксин, синаптобревин). Другой токсин – альфа-латротоксин (яд паука «черная вдова») – связывается с белком SNAP-25 (нейрексином) и вызывает спонтанный массивный экзоцитоз АХ.

Метаболизм ацетилхолина и его обратный захват. В синаптической щели свободный АХ разрушается под влиянием ацетилхолинэстеразы (АХЭ) на уксусную кислоту и холин, который почти в 10 тысяч раз менее активен, чем АХ. До 50% холина захватывается обратно в пресинаптическое окончание для ресинтеза АХ. Захват осуществляется с участием трансмембранного переносчика холина, блокируемого гемихолином. Остальная часть молекул холина включается в состав фосфолипидов, в том числе фосфатидилхолина. Уксусная кислота быстро утилизируется в цикле Кребса. Длительность взаимодействия АХ с рецепторами, находящимися на постсинаптической мембране, или на пресинаптической мембране, зависит от степени активности АХЭ, но обычно она не превышает 1 мс. АХЭ играет ключевую роль в функционировании синапса. Ее ингибирование увеличивает длительность контакта АХ с ХР. Если это ингибирование непродолжительное, то оно повышает эффективность активации ХР. Поэтому ингибиторы АХЭ нашли широкое применение в клинической практике, в том числе при нейродегенеративных и других заболеваниях, с целью улучшения когнитивной функции мозга, а также в качестве премедикации при обезболивании. Ингибиторами АХЭ являются физостигмина салицилат, прозерин, галантамина гидробромид, армин, донепезил. Длительное или необратимое ингибирование АХЭ блокирует работу холинергического синапса, например нервно-мышечного синапса. На этом механизме основано применение отравляющих веществ (зарин, зоман, хлорофос, карбофос). Помимо АХЭ, которую называют также истинной холинэстеразой, есть ее аналог – так называемая псевдохолинэстераза, или бутирилхолинэстераза (ButChE). Она локализуется в глии, в перисинаптическом пространстве, а также содержится в плазме крови, в печени, кишечнике и в белом веществе мозга. Этот фермент осуществляет низкоспецифичный гидролиз эфиров, в том числе АХ, но намного медленнее, чем АХЭ.

В заключение этого раздела отметим, что за пределами ЦНС синтез АХ происходит в плаценте человека [368]. При этом миомет-

рий утрачивает чувствительность к АХ как утеростимулятору, что препятствует прерыванию беременности или преждевременным родам [19]. Предполагается, что плацентарный АХ служит для образования прогестерона, либо для регуляции трансплацентарного транспорта аминокислот, либо для обезболивания родового процесса, либо для формирования иммунологической толерантности организма матери к полуаллогенному плоду, так как АХ подавляет иммунологическую активность. Помимо плаценты АХ синтезируется сперматозоидами, ооцитами, гранулезными клетками, эмбриональными стволовыми клетками, что указывает на важную роль АХ в репродукции. АХ продуцируется также в селезеночных макрофагах и Т-лимфоцитах [368]. Это говорит о том, что одна из самых древних молекул – АХ, который появился уже на первых этапах эволюции живого, играет важную роль в организме человека и животных, в том числе и в ЦНС, чему посвящена данная глава.

Классификация холинорецепторов. Ацетилхолин (АХ) во всех синапсах оказывает свои эффекты за счет взаимодействия с холинорецепторами (ХР). Часть из них находится на постсинаптической мембране, часть – на пресинаптической, где они выполняют функцию ауторецепторов, т. е. регулируют выделение АХ, или гетерорецепторов, т. е. регулируют выделение другого медиатора. Все ХР активируются медиатором АХ. Часть ХР активируется никотином, а часть – мускарином. В связи с таким различием по сродству к этим двум веществам все ХР разделены на две большие группы: никотинчувствительные ХР (Н-тип, или никотиновые рецепторы, или Н-ХР) и мускаринчувствительные ХР (М-тип, или мускариновые рецепторы, или М-ХР).

В свою очередь никотиновые рецепторы представлены семью или даже десятью основными подтипами, в зависимости от их строения. М-ХР представлены пятью типами: M_1-, M_2-, M_3-, M_4- и M_5-ХР. Все ХР, независимо от их вида, активируются АХ и карбахолином (поэтому они называются М-, Н-холиномиметики). Их блокируют циклодол и мекамиламин (mecamylamine), которые обозначают как М-, Н-холиноблокаторы [369].

По локализации все виды ХР делят: 1) на ХР нервно-мышечных синапсов, которые представлены Н-ХР, блокируемыми курареподобными веществами; 2) ХР вегетативных ганглиев, которые также представлены Н-ХР, но они не блокируются курареподобными веществами, а блокируются ганглиоблокаторами; 3) ХР постганглионарных парасимпатических волокон, которые представлены М-ХР, кон-

кретная разновидность которых зависит от иннервируемого органа; 4) ХР головного мозга, или центральные ХР, представленные Н-ХР и М-ХР (в том числе M_1-, M_2-, M_3-, M_4- и M_5-ХР).

Особенности Н-холинорецепторов. Считается [25, 254], что все Н-ХР являются гликопротеиновыми ионотропными рецепторами, т. е. при их активации меняется проницаемость ионного канала (натриевого), проходящего внутри рецептора. Н-ХР любой локализации (нервно-мышечный синапс, вегетативный ганглий, рецептор головного мозга) являются пентамерными белками, т. е. состоят из пяти субъединиц. Альфа-субъединица рецептора содержит активный центр для связывания АХ и воротные механизмы, которые открывают и закрывают ионный канал. Субъединицы бета, гамма и дельта формируют ионный канал, который пропускает ионы натрия. В состав рецептора всегда входят две альфа-субъединицы и три канальные субъединицы. Рецептор имеет два активных центра, которые находятся в местах стыков альфа-субъединиц с соседними субъединицами. Поэтому для активации Н-ХР нужны две молекулы АХ. H_M-ХР скелетных мышц состоят из двух альфа-субъединиц и канального комплекса бета, гамма и дельта. Нейрональные Н-ХР, т. е. Н-ХР нейронов мозга, состоят из двух альфа и трех или четырех бета-субъединиц. При этом субъединицы нейрональных Н-ХР очень разнообразны. Альфа-субъединицы в ЦНС млекопитающих включают девять подтипов (альфа$_2$- … альфа$_{10}$-), а бета-субъединицы включают только три подтипа (бета$_2$- … бета$_4$-). Не все сочетания этих субъединиц образуют функционирующие рецепторы, но, тем не менее, число вариантов таких рецепторов слишком велико для того, чтобы дифференцировать их на основании сродства к лигандам. В нервно-мышечном синапсе имеются альфа$_1$- и бета$_1$-субъединицы.

Таким образом, у человека и животных имеется девять вариантов альфа-субъединиц и четыре варианта бета-субъединиц. Все виды Н-ХР активируются такими веществами, как никотин, цититон, лобелина гидрохлорид, анабазина гидрохлорид, гамибазин. Это Н-холиномиметики, или никотиномиметические средства. Общих блокаторов для них не найдено, но есть отдельные блокаторы для Н-ХР нервно-мышечного синапса, для Н-ХР вегетативных ганглиев и для Н-ХР нейронов мозга. Антагонистами Н-ХР нервно-мышечного синапса являются курареподобные средства, или миорелаксанты периферического действия, в том числе d-тубокурарина хлорид, диплацин, дитилин, панкурония бромид, пипекурония бромид, векурония бромид, а

также альфа-бунгаротоксин. Антагонистами Н-ХР вегетативных ганглиев являются гексоний, бензогексоний, пентамин, гигроний, пирилен, арфонад, трепирия йодид, пахикарпин, триметафан. Их называют ганглиоблокаторами [49]. Значительно сложнее дело обстоит с селективными агонистами и антагонистами Н-ХР мозга, так как в мозге имеется большое число их разновидностей. Например, по данным M. Wilson, J. Fadel [369], для альфа$_4$-, бета$_2$-Н-ХР частичными агонистами являются препараты варениклин и препарат АВТ-089, а селективным антагонистом (блокатором) – дигидро-бета-эритроидин, или DhβE, а для альфа$_7$-Н-ХР селективным блокатором является препарат метилликаконитин, или MLA.

Особенности М-ХР мозговых и постганглионарных синапсов. Все пять разновидностей этих рецепторов кодируются отдельными генами. Все они клонированы. По механизму действия все М-ХР являются метаботропными рецепторами. Поэтому, в отличие от никотиновых холинергических синапсов, эффект взаимодействия АХ с М-ХР отставлен во времени, т. е. он более продолжителен. Все М-ХР относятся к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком, при этом «нечетные» рецепторы (M_1-, M_3- и M_5-ХР) ассоциированы с Gq-белком. При их активации повышается активность фосфолипазы С, с участием которой вначале образуется фосфатидилинозитол бифосфат (PIP_2), а затем инозитолтрифосфат (IP_3) и диацилглицерол (ДАГ). В дальнейшем IP_3 обеспечивает мобилизацию ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо и активацию Са-зависимых ферментов, а ДАГ активирует протеинкиназу С, которая фосфорилирует ряд внутриклеточных белков, изменяя их активность. Два «четных» М-ХР, т. е. M_2-ХР и M_4-ХР, ассоциированы с Gi-белком. При активации этих рецепторов снижается активность аденилатциклазы, активность протеинкиназы А, что в конечном итоге активирует K^+-каналы, ингибирует Ca^{2+}-каналы клетки. Функциональные последствия этих эффектов наиболее детально изучены на сердце: именно ингибирование аденилатциклазы и открытие калиевых каналов ответственны за отрицательный хронотропный (снижение частоты сокращения сердца) и инотропный (снижение силы сокращения) эффекты АХ. Активация М-ХР может приводить и к другим событиям, в частности к активации гуанилатциклазы и образованию арахидоновой кислоты, но обычно эти процессы вторичны. Подобно другим рецепторам, ассоциированным с G-белком, М-ХР состоят из семи гидрофобных трансмембранных фрагментов, соединенных внутриклеточ-

ными и внеклеточными петлями; при этом N-концевой фрагмент располагается во внеклеточной области, а С-концевой фрагмент – в цитоплазме. Все подтипы М-ХР имеют третью большую цитоплазматическую петлю, образованную аминокислотами (157-240 остатков), которая, за исключением мембрано-проксимальной части, идентична для всех подтипов М-ХР. Полагают [3], что M_1-ХР содержат 460 аминокислотных остатков, M_2-ХР – 466, M_3-ХР – 590, а M_4-ХР – 479 остатков. Для каждого типа М-ХР возможно два конформационных состояния, при которых проявляется либо высокое, либо низкое сродство к агонисту; однако в отношении сродства к антагонистам такого различия не выявлено [335]. Это имеет важное значение при объяснении механизма действия модуляторов М-ХР. Так, N-этилмалеимид, снижающий М-холинореактивность клеток, вызывает переход М-ХР в состояние, при котором его сродство к агонисту снижается [335]. Все М-ХР активируются такими веществами, как мускарин, пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин, бетанехол, оксотреморин М. Эти вещества получили название М-холиномиметики, или мускариномиметические средства. Все М-ХР блокируются такими веществами, как атропина сульфат (алкалоид белладонны или красавки обыкновенной), метацин, платифиллина гидротартрат. Это неселективные М-холиноблокаторы, или антихолинергические средства, или атропиноподобные средства. В то же время для каждого вида М-ХР имеются селективные агонисты и антагонисты (блокаторы).

Так, для M_1-ХР селективные агонисты – это оксотреморин, а селективные блокаторы – это пирензипина дигидрохлорид (гастроцепин) и телензепин. M_1-ХР могут быть пресинаптическими рецепторами, в этом случае при их активации выделение АХ возрастает. Для M_2-ХР селективным агонистом является метахолин, а селективными блокаторами – метокрамин, ипратропия бромид (атровент), окситропия бромид, тровентол; они чаще всего используются для купирования бронхиальной астмы. M_2-ХР могут быть пресинаптическими рецепторами, но при их активации выделение АХ снижается. Для M_3-ХР селективным агонистом является бетанехол, а селективным блокатором – препарат 4-DAMF, или 4-дифенил-ацетокси-М-метилпиперидин, а также препарат HHSDP (гексагидросиладифенидол) и дарифенацин. Для M_4-ХР селективным блокатором является тропикамид, а также препарат PCS1055. Для этого вида рецепторов характерна активность в отсутствии агониста. Для M_5-ХР селективным блокатором является препарат VU0488130, или ML381. Этот вид ре-

цепторов наименее изучен, что было связано с отсутствием селективных лигандов. Появление блокатора ML381 дает возможность более глубоко изучить свойства и функции этого рецептора и его роль в формировании патологии. В последние годы удалось создать положительные (ПАМ) и отрицательные, или негативные, аллостерические модуляторы (НАМ) никотиновых и мускариновых рецепторов, т. е. препараты, которые соответственно повышают эффективность активации рецепторов или, наоборот, снижают. Часть этих модуляторов являются строго селективными, что существенно расширяет возможности изучения роли тех или иных ХР, а также их возможности как лекарственных средств нового поколения. Детальнее об этих веществах сообщается ниже.

Нервно-мышечный (мионевральный) синапс, или моторная бляшка. Он представляет собой окончание аксона мотонейрона на волокнах поперечнополосатых мышц. Нервно-мышечный синапс состоит: 1) из концевого ветвления аксона, образующего пресинаптическую часть; 2) специализированного участка на мышечном волокне, соответствующего постсинаптической части; 3) разделяющей их синаптической щели. В крупных мышцах, развивающих значительную силу, один аксон, разветвляясь, иннервирует большое количество (сотни и тысячи) мышечных волокон. В мелких мышцах, осуществляющих тонкие движения (например, в наружных мышцах глаза), каждое волокно или небольшая группа волокон иннервируются отдельным аксоном. Вблизи мышечного волокна аксон утрачивает миелиновую оболочку и дает несколько веточек, которые сверху покрыты уплощенными леммоцитами и базальной мембраной, переходящей с мышечного волокна. В терминалях аксона имеются митохондрии и синаптические пузырьки, или везикулы, содержащие АХ. Каждая везикула содержит до 1000–10000 молекул АХ. В основном везикулы расположены в активных зонах. Синаптическая щель (шириной около 50 нм) содержит материал базальной мембраны и отростки глиальных клеток, разделяющих соседние активные зоны одного окончания. В синаптической щели расположен гликокаликс – волокна, которые выполняют опорную функцию. Здесь также имеется ацетилхолинэстераза (АХЭ), способная расщеплять АХ со скоростью 1 молекула в 1 мс. Постсинаптическая часть представлена мембраной мышечного волокна (сарколеммой). Для нее характерно наличие многочисленных гребешков, которые следуют с интервалом примерно в 1 мкм. На вершине гребешка концентрация Н-ХР достигает максимальных зна-

чений (примерно 20000 рецепторов на 1 мкм^2), а в устьях, т. е. в глубине, – около 1000 рецепторов. Во внесинаптической зоне концентрация Н-ХР значительно меньше (не более 50 на 1 мкм^2). За счет хорошо выраженной складчатости постсинаптической мембраны (вторичные синаптические щели) существенно увеличивается общая площадь синаптического контакта. Отметим, что в области нервно-мышечного окончания мышечное волокно не имеет исчерченности, содержит многочисленные митохондрии, цистерны гранулярной эндоплазматической сети, рибосомы и скопления ядер. В целом для нервно-мышечного синапса характерно наличие большого числа изгибов на пресинаптической и особенно на постсинаптической мембране. Благодаря этому возрастает площадь контакта пресинапса с постсинапсом, что увеличивает вероятность передачи сигнала с нервного волокна на мышечное.

Холинорецепторы (ХР) нервно-мышечного синапса относятся, как уже отмечалось, к никотиновым ХР мышечного типа. Их молекулярная масса, определенная с помощью методики связывания рецептора бунгаротоксином (яд змеи – полосатой крайоты), равна 250 кД. Молекула рецептора состоит из пяти субъединиц: две альфа, а также бета, гамма и дельта. Узнающей АХ является альфа-субъединица. Внутри рецептора, внешний вид которого напоминает гриб, проходит ионный канал, пропускающий ионы Na^+. При взаимодействии АХ с ХР вследствие конформационных изменений меняется состояние канала – он становится доступным для ионов Na^+, что усиливает их вхождение внутрь мышечного волокна в месте постсинаптической мембраны. Следствием этого является деполяризация. В отличие от других синапсов, этот вид деполяризации получил название потенциала концевой пластинки (ПКП). В условиях покоя, когда пресинаптическая мембрана не деполяризована, способность везикул выходить из пресинапса почти отсутствует. Однако примерно один раз в секунду спонтанно одна из везикул открывается в синаптическую щель и выбрасывает порцию (квант) медиатора. Этот вид активности получил название «миниатюрный потенциал концевой пластинки» (МПКП). Его наличие свидетельствует о квантовой природе выделения медиатора. Когда к пресинапсу приходит ПД, он вызывает значительную деполяризацию мембраны. Это приводит к тому, что кальций извне поступает внутрь пресинапса, что инициирует экзоцитоз – выброс порции АХ. Если заблокировать кальциевые каналы, то процесс передачи возбуждения в синапсе прекращается. В целом на 1 ПД

выделяется 100 (синапсы лягушки) или 200–300 (синапсы млекопитающих) квантов медиатора. В результате этого генерируется достаточно мощный ПКП, который достигает критического уровня деполяризации, вызывая генерацию полноценного ПД, способного распространяться по обе стороны от постсинаптической области во внесинаптические ареалы волокна. Вышедший в синаптическую щель АХ мгновенно разрушается АХЭ, превращаясь в холин (он вновь захватывается для последующего синтеза) и ацетат. Как и все синапсы, нервно-мышечный синапс подвергается фармакологической модификации: можно блокировать проведение ПД по пресинаптическому элементу (новокаином), ингибировать высвобождение медиатора, например, за счет удаления из среды ионов кальция или добавления ионов марганца, или при помощи ботулинического токсина, а также можно заблокировать синтез АХ, угнетая захват холина. Наконец, что в практическом отношении чрезвычайно важно, можно блокировать сами рецепторы и тем самым полностью прекратить передачу возбуждения в синапсе. Это можно сделать, используя такие вещества, которые при высоких концентрациях способны вытеснять АХ с ХР. Этим свойством обладают кураре и курареподобные вещества (d-тубокурарин, диплацин и т. д.). Эта процедура находит широкое применение в хирургии при проведении наркоза. Существует также возможность управлять активностью АХЭ. Если ее активность уменьшить до определенной степени, то это будет способствовать накоплению АХ в синаптической щели. Такая ситуация при определенной патологии (например, при миастении, когда количество выбрасываемого медиатора резко снижено) является благоприятной. Если инактивация АХЭ достигает значительной величины, то это сопровождается развитием стойкой деполяризации в области синапса и приводит к блокаде проведения возбуждения через мионевральный синапс. В конечном итоге это может привести к гибели организма. На этом явлении основано применение ФОС (фосфороорганических соединений) в качестве отравляющих веществ (ОВ) или в качестве инсектицидов (дихлофос, хлорофос и т. д.).

Холинергические синапсы вегетативных ганглиев. С их участием в ганглиях ВНС осуществляется передача возбуждения с первых эфферентных вегетативных нейронов (они расположены в стволе мозга или в спинном мозге) на вторые, локализованные в ганглиях, аксоны которых достигают висцеральных органов. Детальное исследование хромаффинной ткани надпочечника (объект, родственный

симпатическим ганглиям) показало, что АХ вызывает деполяризацию и последующую секрецию катехоламинов в кровь. В изолированных хромаффинных клетках медиаторная роль АХ находится под контролем двух нейропептидов, выделяемых из нервной и хромаффинной ткани. Одним из них является пептид, генетически родственный кальцитонину, или CGRP. Он блокирует нейрональные ХР по конкурентному типу, устраняя их слабую активацию. Другой пептид – субстанция Р – не влияет на слабые сигналы, но селективно подавляет избыточную активацию надпочечников АХ за счет возникновения феномена десенситизации (нечувствительности рецептора к медиатору). Таким образом, взаимодействие АХ с двумя пептидными комедиаторами (нейропептидами) обеспечивает оптимальную активацию надпочечников, устраняя, с одной стороны, «шумовые» сигналы, а с другой – предохраняя этот орган от истощения.

Холинергические синапсы постганглионарных парасимпатических волокон. Они широко представлены в сердце, миоцитах трахеи и бронхов, матки, сосудов ротовой полости и половых органов, в железах и миоцитах пищеварительного тракта, в миоцитах мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, а также в мышце, суживающей зрачок. Действие АХ проявляется в замедлении сердечных сокращений, расширении периферических кровеносных сосудов и понижении АД, в усилении перистальтики желудка и кишечника, в сокращении миоцитов бронхов, матки, желчного и мочевого пузыря, в усилении секреции пищеварительных, бронхиальных, потовых и слёзных желез, в миозе. Миоз (сужение зрачка) связан с усилением сокращения круговой мышцы радужной оболочки, которая иннервируется постганглионарными холинергическими волокнами глазодвигательного нерва. Одновременно в результате сокращения ресничной мышцы и расслабления цинновой связки ресничного пояска наступает спазм аккомодации.

Анализ последних лет позволил уточнить, с участием каких видов М-ХР осуществляются эффекты АХ. В частности, при оказании четырех отрицательных эффектов на сердце, т. е. снижение силы и частоты сокращений, возбудимости и проводимости (они называются соответственно отрицательные инотропный, хронотропный, батмотропный и дромотропный эффекты), АХ активирует M_2-ХР и частично M_3-ХР. При этом происходят три каскада реакций: 1) АХ (низкие концентрации) + M_2-ХР (частично M_3-ХР) → активация Gi-белка → ингибирование аденилатциклазы → уменьшение $[цАМФ]_i$ → ингибирование протеинкиназы А → снижение входа ионов Ca^{2+} в кардио-

миоциты → отрицательный ино- или хронотропный эффекты; 2) АХ (высокие концентрации) + M_2-ХР → активация Gi-белка → активация гуанилатциклазы → повышение $[цГМФ]_i$ → активация цГМФ-зависимой протеинкиназы, или протеинкиназы G → снижение входа ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты → отрицательный ино- и хронотропный эффект; 3) АХ (любые концентрации) + M_2-ХР → активация Gi-белка → активация транспорта L-аргинина → повышение активности NO-синтазы → повышение $[NO]_i$ → снижение входа ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты → отрицательный ино- и хронотропный эффект. На кровеносных сосудах, лишенных эндотелия, АХ повышает их тоническую активность, а при наличии эндотелия, наоборот, снижает тонус. Вазодилататорный эффект АХ обусловлен активацией M_2-ХР эндотелиоцитов, что вызывает цепь событий: → активация Gi-белка → активация транспорта L-аргинина → повышение активности NO-синтазы → повышение продукции NO → повышение уровня $цГМФ_i$ → активация протеинкиназы G → а) активация работы Ca^{2+}-насосов миоцитов и б) уменьшение скорости фосфорилирования киназы легких цепей миозина → снижение тонуса миоцитов. В отношении коронарных сосудов АХ вызывает их спазм даже при наличии эндотелия. Вазоконстрикторный эффект АХ обусловлен активацией M_3-ХР. Миоциты бронхов и трахеи повышают свою тоническую активность, и это обусловлено активацией M_1-ХР, M_2-ХР и M_3-ХР. АХ повышает сократительную активность (тоническую и фазную) миоцитов желудка, кишечника, мочевого пузыря и матки. Полагают, что это обусловлено активацией M_3-ХР и в меньшей степени M_2-ХР. При стимулирующем влиянии АХ на миоциты трахеи и бронхов, пищеварительного и мочевыводящего трактов и матки, вероятнее всего, каскад реакций таков: АХ + M_3-ХР (и, возможно, M_2-ХР) → активация Gq-белка → активация фосфолипазы С → образование диацилглицерола (ДАГ) и инозитолтрифосфата ($ИТФ_3$) и активация $ИТФ_3$-каналов саркоплазматического ретикулюма с последующим выходом ионов Ca^{2+} и увеличением сократительной активности (СА) миоцитов; → активация под влиянием ДАГ фосфолипазы A_2 → образование арахидоновой кислоты и простагландинов (ПГ) → активация протеинкиназы С → увеличение $[Ca^{2+}]_i$, активация киназы легких цепей миозина → увеличение СА миоцитов. К этому добавим, что у женщин во время беременности (в отличие от крысы, кролика, коровы и свиньи) гладкие мышцы матки утрачивают чувствительность к АХ. Причина этого не ясна. Возможно, это следствие депрессии генов М-ХР под влиянием половых и плацентарных гормонов либо это ре-

зультат разобщения М-ХР с G-белком, в связи с чем М-ХР становятся «молчащими» (считается, что в миоцитах от 90 до 95% М-ХР являются «молчащими», а в скелетных мышцах – 40–99%).

Для всех М-ХР периферийных органов характерно явление десенситизации. Она проявляется, например, в известном феномене ускользания сердца из-под влияния вагуса. Основу десенситизации составляет процесс фосфорилирования М-ХР и/или отдельных белков, участвующих в передаче сигнала «вниз по течению» с участием киназ рецепторов, ассоциированных с G-белком (GRK). В частности, имеется специальная киназа M_2-ХР, или GRK2, участвующая в десенситизации этого рецептора в миокарде. Помимо фосфорилирования десенситизация обусловлена их интернализацией в цитозоль.

Модуляция эффективности активации М-ХР и Н-ХР. Существует возможность модуляции эффективности активации М-ХР и Н-ХР, в том числе негативной (НАМ) или позитивной (ПАМ), т. е. соответственно снижение или повышение эффективности активации этих рецепторов. В частности, НАМ (снижают эффективность) являются перекись водорода, гуаниновые нуклеотиды, N-этилмалеимид, L-аргинин, NO, CO, АТФ, нейропептид Y, дипептид пролин-глицин, L-глутамин, билирубин, антитела к M_3-ХР, киназа М-ХР, пентапептид, выделенный из мозга гибернирующих сусликов, олигопептиды, выделенные из слизистой дыхательных путей телят, фактор, выделенный из эпителия дыхательных путей животных, а также фактор, выделяющийся при длительном раздражении парасимпатических волокон сердца лягушки и моллюска беззубки, близкий по своей природе к АТФ, лизофосфатидилхолин (ЛФХ), фактор крови, близкий по природе к ЛФХ, а также, как показали наши исследования, сыворотка крови, моча и ликвор человека [43, 44, 61]. Как видно из механограмм, сыворотка крови человека в больших разведениях (1:100, 1:500, 1:1000 и даже выше) снижает способность АХ повышать СА миоцитов матки, трахеи, коронарной артерии или снижать силу сердечных сокращений (см. рис. 1 и 2). Этому фактору мы дали название «эндогенный блокатор М-ХР (ЭБМХР)», который подобен атропину. Природа ЭБМХР остается неясной, но результаты наших исследований, как и данные других авторов [24, 33], позволяют предположить, что эту функцию может выполнять ЛФХ. Действительно, ЭБМХР-подобный эффект оказывает 100-кратное разведение куриного яичного желтка как источника ЛФХ. Показано [17], что ЭБМХР выделяется с мочой, а его содержание в моче зависит от времени суток (максимально – в дневные часы), от типа ВНД (выше у экстра-

вертов) и успешности обучения в школе (чем успешнее обучение, тем выше уровень ЭБМХР). При бронхиальной астме у детей и взрослых его содержание снижено, что расценивается нами как одна из причин избыточного воздействия АХ на ГМК бронхов, которое способствует бронхоспазму [53, 60]. Мы не исключаем, что содержание ЭБМХР в крови и в мозге определяет уровень когнитивных процессов, так как активность неокортекса, как сообщается ниже, зависит от влияния холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга (базального ядра Мейнерта).

Показано, что эффективность активации М-ХР может быть повышена за счет таких веществ, т. е. ПАМ, как эстрогены, глицин, дипептид глицин-пролин, мотилин, протопорфирин, воспалительные цитокины. В наших экспериментах (см. рис. 3) сыворотка крови в больших разведениях (1:500, 1:1000 и выше) на фоне низких концентраций АХ в ряде случаев проявляла положительную модуляцию, т. е. повышала эффективность активации М-ХР. Это явление мы объясняем наличием в крови эндогенного сенсибилизатора М-ХР (ЭСМХР), природа которого пока остается неизвестной.

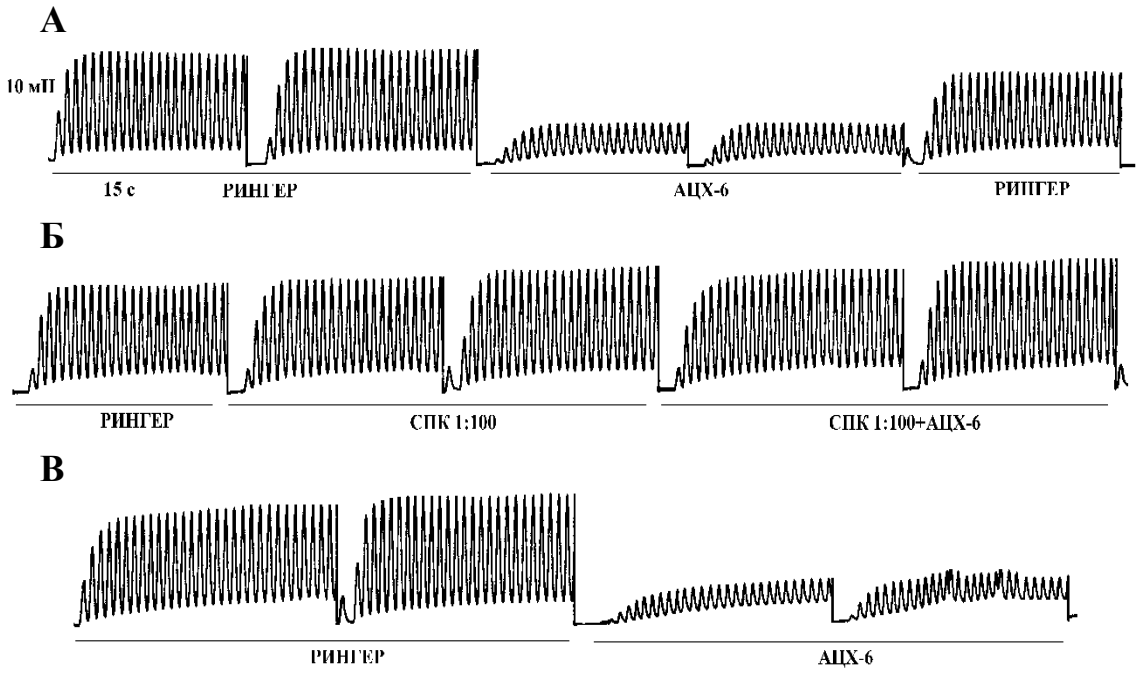

Рис. 1. Механограммы изолированного сердца лягушки, демонстрирующие ЭБМХР-активность 100-кратно разведенной сыворотки пуповинной крови (СПК 1:100) на фоне 1-й и 2-й ритмических электростимуляций в серии с ацетилхолином в концентрации 10^{-6} г/мл (АЦХ-6). Панели А, Б и В – этапы эксперимента. Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия раствора Рингера, сыворотки крови. Калибровка – 10 мН, 15 с. Каждое сокращение соответствует одиночному электростимулу (5мс, 5 В, 1Гц) (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

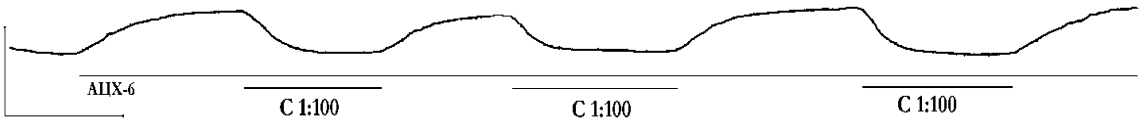

Рис. 2. Механограмма циркулярной полоски трахеи коровы, демонстрирующая ЭБМХР-активность сыворотки крови небеременных женщин. Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия ацетилхолина (10^{-6} г/мл, АЦХ-6) и 100-кратного разведения сыворотки крови (С 1:100). Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

А.

Б.

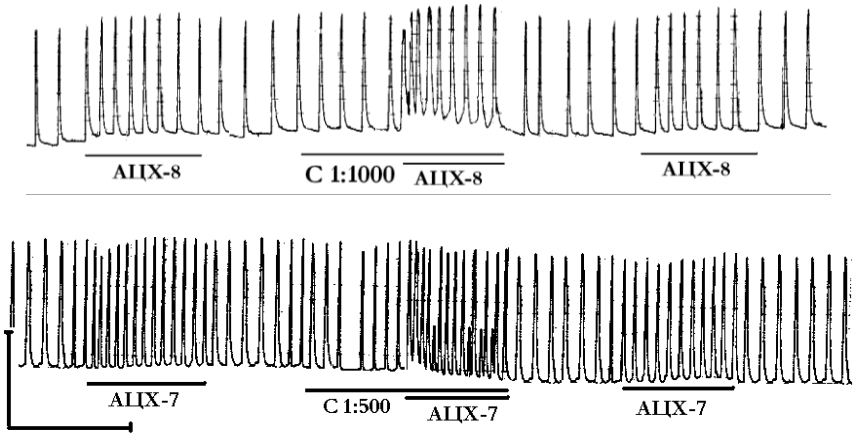

Рис. 3. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие ЭСМХР-активность сыворотки крови (С) человека в разведении 1: 1000 (панель А) или 1:500 (панель Б). Горизонтальные линии под механограммой отражают момент воздействия сыворотки крови и ацетилхолина (10^{-8} г/мл; АЦХ-8 г, или 10-7 г/мл, АЦХ-7). Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

В последние годы фармакологи целенаправленно синтезируют препараты, способные проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и модулировать (повышать или снижать – соответственно ПАМ или НАМ) в мозговой ткани эффективность активации таких рецепторов, как глутаматные, дофаминовые рецепторы, а также М-ХР и Н-ХР [176]. При этом негативные аллостерические модуляторы (НАМ) отличаются от блокаторов тем, что снижают эффективность активации более мягко и дозированно. В основе действия модуляторов (ПАМ и НАМ) лежит изменение сродства ортостерического лиганда к агонисту либо другие механизмы, связанные с влиянием на звенья, находящиеся ниже по сигнальному пути. Модуляторы также могут менять направление сигнального пути, если есть альтернатива для сигнальных путей. Кроме того, аллостерические модуляторы помогают получить фундаментальное представление о роли различных рецепторов и конкретных сигнальных путей, лежащих в основе

действия медиатора, как в физиологических, так и в патологических условиях. В целом новое направление в нейрофармакологии обещает предоставить беспрецедентную информацию о механизмах, лежащих в основе многочисленных заболеваний ЦНС. В этом аспекте имеется и большая перспектива для изучения эндогенных модуляторов GPCRs, которые являются реальными участниками регуляции деятельности различных клеток, содержащих GPCRs.

Холинергические нейроны и М- и Н-холинергические синапсы головного мозга (центральные холинергические синапсы). Общепризнанно, что спинной и головной мозг содержат холинергические нейроны, аксоны которых охватывают различные регионы мозга, а выделяемый из терминалей АХ оказывает различные физиологические эффекты, активируя М-ХР (в том числе M_1-, M_2-, M_3-, M_4- и M_5-ХР) или Н-ХР, вариантов которых чрезвычайно много в головном и спинном мозге. При этом холинергические нейроны способствуют реализации многих функций мозга, а их дисфункция причастна к формированию ряда нарушений психического здоровья человека. Отметим, что современные знания о холинергической системе мозга получены, главным образом, при изучении мозга грызунов (преимущественно крыс), что переносится и в отношении мозга человека. Они показали, что холинергические нейроны сконцентрированы в мозге в виде отдельных скоплений. В частности, в отношении мозга крысы большинство современных авторов [25, 81, 86, 101, 151, 254, 369] придерживается классификации скоплений холинергических нейронов, которая была дана еще в 1983 г. M. Mesulam et al. [118]. Согласно этой классификации, в спинном мозге находятся интернейроны и проекционные нейроны (альфа-мотонейроны). Аксоны альфа-мотонейронов направляются ко всем скелетным мышцам, в то время как интернейроны осуществляют свою деятельность в пределах спинного мозга, например, оказывая антиноцицептивное (противоболевое) действие на уровне входа в спинной мозг первичных афферентов от болевых рецепторов или выполняя роль тормозных клеток Реншоу. В головном мозге крысы также имеется два типа холинергических нейронов, а именно интернейроны и проекционные нейроны. Интернейроны преимущественно локализованы в стриатуме (полосатое тело), в том числе они расположены в хвостовой части бледного шара и в прилежащем ядре (n. accumbens). Эти нейроны реализуют свои функции в этой же структуре, т. е. их терминали образуют синапсы на отростках нейронов, приходящих в эту область из

других структур мозга, в частности, они контактируют с аксонами дофаминергических нейронов черной субстанции. Проекционные холинергические нейроны головного мозга сконцентрированы в ядрах базального переднего мозга (forebrain) (см. рис. 4). Они представлены в виде четырех скоплений (Ch1, Ch2, Ch3 и Ch4). В частности, Ch1 – это нейроны медиального ядра перегородки или септум (MS), которое прилегает к ядру Мейнерта; Ch2 – нейроны вертикального ядра диагонального пучка Брока; Ch3 – нейроны горизонтального ядра диагонального пучка Брока (ядра диагонального пучка Брока тоже прилегают к ядру Мейнерта). Нейроны скоплений Ch1 и Ch2 преимущественно иннервируют гиппокамп, а нейроны скопления Ch3 иннервируют обонятельную луковицу, т. е. обонятельную кору. Группа Ch4 – это скопление нейронов в магноцеллюлярном ядре базального переднего мозга (базальное крупноклеточное ядро переднего мозга, или ядро Мейнерта), названного в честь знаменитого австрийского нейроанатома Теодора Мейнерта. Это ядро, которое Рейл в начале XIX в. называл медуллярным веществом, расположено ниже медиального сегмента бледного шара вблизи внутренней капсулы. Ядро Мейнерта состоит из трех зон (переднемедиальной, задней медиальной и промежуточной). Нейроны переднемедиальной зоны ядра проецируются на медиальные отделы коры больших полушарий, нейроны переднелатеральной зоны ядра проецируются на лобнотеменную оперкулярную область и миндалину; нейроны промежуточной зоны ядра проецируются на дорсолатеральную префронтальную, инсулярную, заднюю теменную, нижневисочную и затылочную кору, а нейроны задних отделов – на верхневисочную кору и полюс височной доли. Таким образом, ядро Мейнерта дифференцированно посылает аксоны ко всем регионам коры больших полушарий и к миндалине (амигдале). При этом они диффузно охватывают все слои коры, являясь модуляторами реакции пирамидных клеток на глутаматергические, ГАМК-ергические, серотонинергические или другие воздействия [81, 151, 254, 369]. Внутри слоев коры проекции аксонов этого ядра тоже дифференцированы [182, 254]. Так, наибольшая плотность терминалей в зрительной коре характерна для слоя IV; в сенсорно-моторных областях она максимальна в слоях I и V, а минимальна – в слое IV. Эти данные показывают, что холинергическая модуляция может действовать на разных стадиях сенсорной обработки в зависимости от модальности сигнала. Таким образом, холинергическая система базального переднего мозга является основным источником холинерги-

ческой иннервации подкорковых лимбических структур (гиппокампа и миндалины) и коры больших полушарий. Холинергические проекционные нейроны являются одними из самых арборизированных нервных клеток. Прослеживание одиночных нейронов показало, что у мышей в среднем один нейрон имеет общую длину ветвлений порядка 50 см, что соответствует примерно 100 м (!) у людей [182, 254]. Это означает, что одиночные проекционные нейроны могут модулировать целые нейронные сети. При объемном (3D) исследовании мозга мышей показано, что один и тот же холинергический нейрон может давать отростки для нескольких регионов коры, а соседние нейроны, лежащие в ядре Мейнерта, могут участвовать в разных функциях. Например, нейроны 5 и 13 расположены всего в 6 мкм друг от друга. Но при этом нейрон 5 дает аксон для обонятельной области, в то время как нейрон 13 проецируется на орбитофронтальную область коры [182].

Помимо выделения групп нейронов в базальном переднем мозге, согласно классификации M. Mesulam et al. [118], выделяют еще скопления холинергических нейронов в стволе мозга – Ch5, Ch6, Ch7 и Ch8. У мышей на их долю приходится 70% от всех холинергических нейронов мозга. Они являются проекционными, т. е. их аксоны идут в другие отделы мозга. В частности, скопления Ch5 и Ch6 находятся в продолговатом мозге, а их отростки направляются к зрительным буграм и гипоталамусу и к нижележащим областям, в том числе к спинному мозгу. Скопления Ch7 находятся в гипоталамусе, а их аксоны достигают ядер ножек мозга, а скопление Ch8 – это нейроны парабигеминального ядра (вентральная область моста), аксоны которых достигают верхних бугров четверохолмия. Полагают [25], что холинергические нейроны ствола мозга, посылая аксоны в гиппокамп, гипоталамус, в амигдалу и в префронтальную кору, задают циркадианный ритм и инициируют фазу быстрого сна; их активность максимальна при бодрствовании и минимальна в фазу медленного сна.

Помимо этих групп холинергическими нейронами являются мотонейроны передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепно-мозговых нервов (III, IV, V, VII, X и XII пары). Содержание в них АХ в пять раз больше, чем в других отделах ЦНС. В целом, согласно данным [182], в мозге мыши имеется 22 зоны, в которых сгруппированы холинергические нейроны, из которых шесть областей расположены в коре, девять – в подкорковых областях и семь – в стволе мозга. При этом размеры холинергических нейронов в разных

областях варьируют (различия превышали в восемь раз). Самыми крупными у мышей оказались нейроны подъязычного нерва [182].

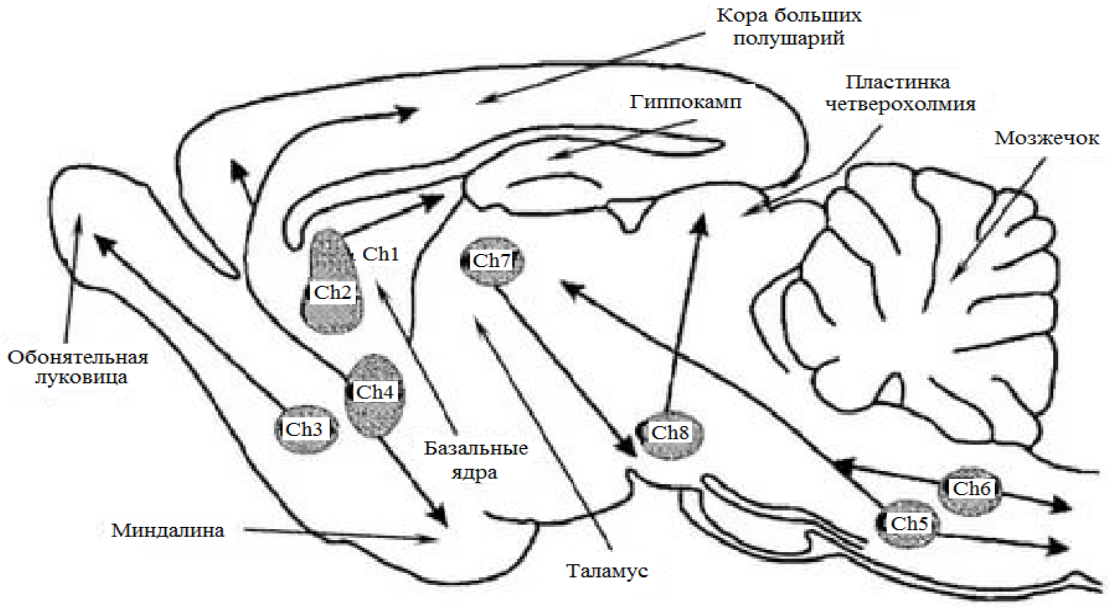

Рис. 4. Холинергические структуры и пути головного мозга крысы (по Mesulam M. et al. [118])

Афферентные входы в холинергическую систему мозга. Афферентный путь к холинергическим базальным ядрам представлен в основном волокнами, исходящими из лимбической и паралимбической системы, в том числе из таких регионов, как препириформная и орбитофронтальная области коры, передне-инсулярная зона, полюс и средняя часть височной коры, энторинальная кора, ядра перегородки, прилежащее ядро и гипоталамус. Благодаря этому ответ со стороны холинергической системы соответствует эмоциональному состоянию, в частности, они обеспечивают усиление реакции нейронов коры и лимбической системы на эмоциогенные стимулы. Длинные, ветвистые дендриты холинергических нейронов базального ядра переднего мозга получают входные сигналы от всех систем головного мозга, в том числе от гипоталамуса, от холинергических понто-мезенцефальных нейронов, от норадренергических нейронов голубого пятна, от дофаминергических вентрально-мезенцефальных нейронов, от гистаминергических нейронов туберомамиллярного ядра и от орексинергических периморфных нейронов. Все эти воздействия возбуждают холинергические нейроны базального переднего мозга, а тормозят их серотонинергические нейроны. Особую роль в деятельности холинергических нейронов базального переднего мозга играет орексин, или гипокретин [101]. Он вырабатывается орексинергическими нейронами, ко-

торые находятся в латеральном гипоталамусе. Орексин А и орексин В действуют на холинергические нейроны базального переднего мозга путем активации орексиновых рецепторов (Orx1R, Orx2R), которые относятся к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком. Орексинергические нейроны интегрируют различные интероцептивные и гомеостатические сигналы, связанные с экологическими, физиологическими и эмоциональными стимулами (в ответ на эмоции, стресс, голод и циркадные ритмы), и тем самым стимулируют холинергические нейроны базального переднего мозга. Иначе говоря, орексинергические нейроны возбуждаются от многих стимулов и передают свое возбуждение на холинергические нейроны базального переднего мозга, а те нейроны, в свою очередь, активируют префронтальную кору. Одновременно орексиновые нейроны возбуждают и нейроны других регионов мозга, так как их проекции широко распространены в мозге. Прежде всего, они иннервируют именно те области мозга, которые способствуют бодрствованию и возбуждению, т. е. кору головного мозга, гистаминергические нейроны туберомамиллярного ядра заднего гипоталамуса, серотонинергические нейроны. Кроме того, орексинергические нейроны иннервируют ядра мозга, которые регулируют мотивации и эмоции, а также области мозга, регулирующие движение и ВНС. Таким образом, орексинергическая система анатомически хорошо позиционируется для координации многих аспектов возбуждения и внимания. Отсутствие орексина или его рецепторов вызывает нарколепсию у людей, собак и мышей. Таким образом, орексиновые воздействия играют важную роль для деятельности холинергических нейронов базального переднего мозга [101].

АХ, выделяемый из терминалей холинергических нейронов базального переднего мозга, оказывает различные эффекты в зависимости от вида рецепторов (М-ХР, Н-ХР). Рассмотрим сведения об этих видах центральных ХР.

Центральные холинорецепторы. К ним относят Н-ХР [25, 98, 99, 177, 178, 254, 261, 301, 324, 369]. Подобно периферическим Н-ХР, центральные Н-ХР являются пентамерами. Но они составлены только из альфа- и бета-субъединиц, каждая из которых может существовать в виде нескольких изоформ. В ЦНС встречаются альфа$_2$, ... альфа$_{10}$ изоформы, а также и бета$_2$, … бета$_4$ изоформы. Наиболее распространенными подтипами Н-ХР в ЦНС являются пентамеры (альфа$_4$)$_2$, (бета$_2$)$_3$-Н-ХР. Они встречаются преимущественно в коре. Другой вид пентамеров (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР расположен главным образом в гиппо-

кампе. Прижизненная идентификация Н-ХР у человека стала возможной благодаря применению метода фармакологического функционального магнитно-резонансного изображения и позитронно-эмиссионной томографии. Этими методами показано, что состав Н-ХР изменен при таких психических расстройствах, как наркомания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и шизофрения, что делает детальное изучение Н-ХР актуальным направлением в биомедицинской науке.

В настоящее время полного, исчерпывающего списка всех Н-ХР мозга нет, так же как нет четких данных о локализации и функции Н-ХР в различных отделах мозга. Имеются отдельные сообщения о том, что наибольшее количество Н-ХР характерно для таламуса и черной субстанции, умеренное количество – для коры головного мозга и полосатого тела, а низкий уровень характерен для гиппокампа и миндалины. Однако эти сведения требуют более убедительного доказательства. Сообщается, что, как правило, Н-ХР в ЦНС локализуются пресинаптически, т. е. выполняют функцию ауторецепторов или (что чаще) гетерорецепторов. При активации Н-ХР как гетерорецепторов выделение медиаторов (например, глутаминовой кислоты или дофамина) не снижается, а наоборот, возрастает, что порождает возбуждение нейронов, т. е. это положительные гетерорецепторы. В ряде случаев Н-ХР расположены на постсинаптической мембране. В этом случае их активация обеспечивает быструю передачу возбуждения подобно тому, как это имеет место в вегетативных ганглиях. Конкретная функциональная роль Н-ХР мозга пока во многом не ясна. В ряде работ, в которых исследовались физиологические эффекты никотина, т. е. без дифференцировки на подвиды Н-ХР, показано [369], что Н-ХР участвуют в формировании условного оборонительного (павловского) рефлекса и в его угасании, так как системное введение никотина дозозависимо повышало способность к выработке условного рефлекса. Однако вероятнее всего, что Н-ХР не играют ключевую роль в этом процессе, а она принадлежит М-ХР, так как антагонист Н-ХР препарат мекамиламин не влиял на выработку условного рефлекса. Прямая системная стимуляция Н-ХР мозга при введении никотина оказывает антиноцицептивное действие на животных моделях острой и хронической боли [254]. Полагают, что гипоталамус – один из регионов мозга, в котором много Н-ХР, а их локализация зависит от вида нейронов гипоталамуса; наиболее вероятно, что активация Н-ХР в гипоталамусе повышает продукцию гипоталамусом нейро-

пептидов, в частности, повышает выброс АКТГ, который, как известно, является индуктором стресс-реализующей системы [98]. Очевидно, что никотиновая холинергическая система является одним из основных модуляторов гипоталамо-гипофизарной оси. Полагают [98], что нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарной оси, в том числе в результате дисфункции холинергических нейронов базального переднего мозга, приводит к развитию депрессии, тревожных расстройств и ожирения. Хотя при курении табака воздействие никотина идет на все ядра гипоталамуса и поэтому пока не представляется возможным оценить роль активации Н-ХР для каждого их них, но в целом, по мнению этих авторов, анализ влияния курения табака может дать важные сведения для понимания никотиновой холинергической системы в отношении гипоталамо-гипофизарного взаимодействия. В этом смысле интерес представляют результаты наших исследований по влиянию однократного выкуривания сигареты студентками, имеющими 3–5-летний стаж курения при выкуривании в среднем до восьми сигарет в день [8, 9]. Оказалось, что у этих девушек длительнее менструальный цикл, или МЦ (37 дней против 29 дней в группе некурящих девушек), и среди них выше процент лиц, имеющих пролонгированный МЦ, т. е. МЦ более 35 дней (88% против 0%). Это согласуется с представлением B. Balkan, S. Pogun [98] о влиянии никотиновой холинергической системы на состояние гипоталамо-гипофизарной системы. У этих девушек, судя по данным реоэнцефалографии [8, 9], исходно был повышен тонус мозговых сосудов и снижен венозный отток крови из мозга. При выкуривании одной сигареты у девушек опытной группы, судя по данным кардиоинтервалографии, снижалась вариабельность сердечного ритма, т. е. происходила активация симпатического отдела ВНС, повышалась ЧСС и все показатели АД, а также, судя по тетраполярной реографии, возрастал минутный объем крови (МОК) и общее периферическое сопротивление. Одновременно у них улучшалось мозговое кровообращение. Спустя 70 минут после выкуривания сигареты эти показатели возвращались к исходному уровню. Таким образом, эти результаты исследования продемонстрировали характер ответа женского организма на систематическое курение и показали способность никотина индуцировать стресс-реализующую систему.

Полагают [324], что Н-ХР играют важную роль в деятельности базолатерального отдела амигдалы (миндалины). Этот отдел, как известно, имеет двусторонние связи с прилежащим ядром (n. accumbens),

префронтальной корой, гиппокампом и базальными ядрами переднего мозга, в связи с чем он участвует в процессах мотивации, познания, памяти и реакции на стресс. На основании опытов с животными авторы пришли к выводу о том, что холинергическая сигнализация от нейронов базального переднего мозга, реализуемая через Н-ХР, повышает активность базолатеральной амигдалы, в том числе усиливает поведенческие реакции на стимулы, вызывающие беспокойство и страх; амигдала активирует также прием наркотиков и никотина (курение) из-за хронического стресса во время воздержания; повышает реакцию на вознаграждение. Таким образом, активация Н-ХР нейронов базолатеральной амигдалы повышает ее функции.

Полагают [178], что фундаментальная роль холинергической системы в реализации когнитивных функций осуществляется с участием не только М-ХР, но и с участием Н-ХР, представленными такими видами, как $(альфа_4)_2(бета_2)_3$-Н-ХР и $(альфа_7)_5$-Н-ХР. За счет активации М-ХР и Н-ХР АХ может модулировать высвобождение различных медиаторов из синапса, изменять порог долговременной пластичности и в целом улучшать процессы обучения и памяти. Дисфункция этих рецепторов приводит к формированию нейродегенеративных заболеваний. Поэтому применение эффективных агонистов и положительных аллостерических модуляторов (ПАМ), в том числе для $альфа_4$-, $бета_2$-Н-ХР и $альфа_7$-Н-ХР, рассматривается как одно из перспективных направлений в лечении этих заболеваний.

В ряде работ дифференцировались свойства и физиологические эффекты активации различных видов Н-ХР. Так, в отношении $(альфа_4)_2$, $(бета_2)_3$-Н-ХР и других $бета_2$-содержащих Н-ХР сообщается, что они связывают никотин с высоким сродством, в то время как альфа-бунгаротоксин они связывают с очень низким сродством, при этом они обладают относительно медленной кинетикой и испытывают более выраженную десенситизацию [254]. Полагают, что $(альфа_4)_2$, $(бета_2)_3$-Н-ХР регулируют выброс дофамина в прилежащем ядре и тем самым участвуют в реакции поощрения [25]. Сообщается, что при курении никотин активирует главным образом $(альфа_4)_2$, $(бета_2)_3$-Н-ХР и тем самым вызывает возбуждение. Относительно $(альфа_7)_5$-Н-ХР сообщается [99, 177, 254], что они широко экспрессированы в мозге; для них характерна быстрая связывающая кинетика, низкое сродство к никотину и низкое сродство к альфа-бунгаротоксину. При их активации происходит деполяризация (как и при активации других Н-ХР), которая обусловлена входом ионов Na^+ и дополнительно – входом ионов Ca^{2+} из внеклеточ-

ного пространства и выходом ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулюма. Полагают, что (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, экспрессия которых характерна для гиппокампа, участвует в когнитивных процессах [25]. С участием (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР происходит активация противовоспалительных процессов в ЦНС и на периферии [197]. Этот вывод был сделан на основании фундаментального открытия в области иммунологии, согласно которому стимуляция блуждающего нерва (вагуса) подавляет системный воспалительный ответ, вызываемый у животных эндотоксином. В основе этого феномена, как стало ясно, лежит активация (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР селезеночных макрофагов. Поэтому этот процесс получил название «холинергический противовоспалительный путь». Было установлено, что при активации (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР под влиянием АХ, выделяемого Т-лимфоцитами, в селезеночных макрофагах уменьшается выделение провоспалительных цитокинов. Считают, что в мозге также работает этот противовоспалительный путь [177, 197]. В частности, полагают, что (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР активирует микроглиальные клетки, представляющие собой своеобразные резидентные популяции макрофагов в ЦНС. Следствием этого является блокада нейровоспаления, которое приводит к дегенерации нейронов, что характерно для болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона [177, 261]. Это означает, что активация (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР может стать одним из потенциальных методов лечения нейродегенеративных процессов, а также шизофрении, депрессии и эпилепсии. Косвенно об этом свидетельствуют результаты применения агонистов и ПАМ (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, а также стимуляции вагуса на животных моделях нейродегенеративных заболеваний [177].

Сообщают [99], что (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР интенсивно экспрессируются в нейронах гиппокампа и некортекса, т. е. в регионах, которые играют ключевую роль в формировании памяти. Эти рецепторы могут локализоваться пресинаптически (наиболее частая ситуация) и постсинаптически. Как пресинаптические положительные гетерорецепторы они модулируют высвобождение таких медиаторов, как глутамат, ГАМК, дофамин и норадреналин. Поэтому они могут влиять на широкий спектр нейробиологических функций. Активация этих рецепторов с помощью селективных агонистов и положительных аллостерических модуляторов оказывает благотворное влияние на обучение и память. Мыши, дефицитные по гену chrna7, т. е. по гену (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, характеризуются дефицитом памяти. По мнению этих авторов, снижение экспрессии и функциональной активности (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР – одна из причин формирования биполярного расстройства, СДВГ, шизофрении,

аутизма, болезни Альцгеймера и эпилепсии. Опыты на животных показывают, что для лечения этих заболеваний перспективно применение агонистов и ПАМ (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР.

М-ХР в ЦНС. Все пять подтипов М-ХР, т. е. M_1-ХР … M_5-ХР, есть во всех отделах мозга. По фармакологическим свойствам они очень похожи на периферические, поэтому центральные эффекты М-холинергических и антихолинэстеразных средств зависят от стимуляции или ингибирования этих рецепторов [252, 254, 354]. Так как лиганды с высокой степенью селективности к соответствующему подтипу М-ХР синтезированы лишь в последние годы, то данные о физиологических функциях каждого вида М-ХР в ЦНС немногочисленны, хотя наметился большой прогресс в этом направлении в связи с использованием генетически сконструированных нокаутных мышей, в которых один или несколько подтипов М-ХР инактивируются, а также в связи с применением селективных ПАМ и НАМ [253, 354].

Очевидно, что М-ХР играют важную роль в деятельности мозга, так как их активация модулирует активность нейронов и высвобождение медиаторов во многих областях мозга, что способствует синаптической пластичности; это имеет значение для функционирования сенсорных и двигательных систем, системы терморегуляции, для регуляции пищевого поведения, цикла «бодрствование-сон», для функционирования системы вознаграждения, а также для реализации таких когнитивных процессов, как внимание, память, обучение [178, 253, 354, 369]. Так, показано, что системное введение блокатора М-ХР скополамина предотвращает выработку условного оборонительного рефлекса и снижает способность к его угашению; это объясняется блокадой М-ХР, локализованных в миндалине, гиппокампе и префронтальной коре [369].

Относительно физиологической роли отдельных подтипов М-ХР данные пока немногочисленны. Так, в отношении **M_1-ХР** сообщается, что это наиболее распространенный тип М-ХР в мозге. Они выявляются на дендритах и в шипиках пирамидных клеток, локализованных в коре, гиппокампе и в миндалине. Они, как правило, функционируют как постсинаптические рецепторы, участвуя в регуляции когнитивных процессов, в том числе при выработке условных рефлексов. **M_2-ХР** преимущественно экспрессированы в стволе мозга и в мозжечке, хотя они также экспрессируются в миндалине, гиппокампе и префронтальной коре, причем в тех местах, где нейроны получают холинергические входы от нейронов ядер базального переднего моз-

га. M_2-ХР находятся на дендритах и шипиках пирамидных клеток и, как правило, являются пресинаптическими отрицательными ауторецепторами, т. е. при их активации выделение АХ уменьшается. Но в мотонейронах ствола мозга около 30% M_2-ХР расположено постсинаптически на глутаматергических синапсах. В спинном мозге с участием M_2-ХР АХ снижает ноцицептивную импульсацию. Полагают, что с участием M_2-ХР происходит выработка условного рефлекса и его угасание. В отношении **M_3-ХР** сообщается, что их экспрессия намного меньше, чем экспрессия M_1-ХР и M_2-ХР [254]. Вероятно, по этой причине сведения о физиологической роли этих рецепторов малочисленны. Относительно **M_4-ХР** сообщается [250, 253, 254], что они играют важную роль в деятельности мозга. Вместе с M_1-ХР эти рецепторы являются основными подтипами М-ХР в ЦНС. При этом самая высокая экспрессия M_4-ХР характерна для полосатого тела (стриатума). M_4-ХР могут локализоваться пресинаптически как отрицательные ауторецепторы (т. е. уменьшающие выделение АХ) или как отрицательные гетерорецепторы, т. е. уменьшающие выделение дофамина, глутамата и ГАМК. Но M_4-ХР могут располагаться и постсинаптически. По этой причине активация M_4-ХР ингибирует кортикостриальные пути, в том числе глутаматергический вход. Сообщается, что активация M_4-ХР вызывает не только индукцию Gi-сигнального пути, но может также индуцировать и Gs-путь. Кроме того, M_4-ХР спонтанно активны [253], и они могут регулировать процессы транскрипции и трансляции в нейронах, а тем самым регулировать процессы синаптической пластичности, лежащей в основе обучения и памяти. В нейронах полосатого тела (стриатум) активация M_4-ХР контролирует дофаминергическую сигнализацию и тем самым регулирует локомоцию. Так, показано, что при активации M_4-ХР ингибируется выход дофамина из дофаминергических ($Д_1$-) нейронов стриатума, что нарушает координацию движения. В спинном мозге АХ, активируя M_4-ХР, уменьшают ноцицептивную импульсацию, т. е. снижают боль. M_4-ХР играют важную роль в когнитивных процессах, в том числе при выработке условного рефлекса, так как они способствуют выработке дофамина в системе вознаграждения. Так, показано, что удаление гена M_4-ХР лишает способность мышей вырабатывать условные рефлексы, в ответ на дачу кокаина, и это связано с тем, что M_4-ХР не могут активировать дофаминергические нейроны, содержащие D_1-рецепторы, т. е. у таких мышей не происходит награждение дофамином за правильное поведение, в связи с чем выработка

условного рефлекса не происходит. В целом полагают, что M_4-ХР, экспрессированные на дофаминергических нейронах, являются ключевыми для процессов обучения. Опыты на генномодифицированных мышах показали также, что холинергические воздействия, реализуемые через M_4-ХР, участвуют в таких процессах, как социальное поведение. Они также способствуют формированию наркомании. В отношении **M_5-ХР** данные малочисленны, так как долгое время отсутствовали селективные агонисты и антагонисты этих рецепторов. Однако синтез НАМ для M_5-ХР, в частности, препарата ML375, позволил получить первые сведения, согласно которым экспрессия M_5-ХР в мозге значительно ниже, чем экспрессия M_1-ХР и M_2-ХР, при этом основным местом их экспрессии являются нейроны полосатого тела (стриатум). Показано, что активация M_5-ХР способствует формированию алкоголизма у крыс, так как препарат ML375 уменьшает потребность в алкоголе у крыс, приученных к алкоголю. Это означает, что M_5-ХР можно рассматривать в качестве мишени для лечения алкоголизма, в том числе с помощью НАМ этих рецепторов типа препарата ML375 [244, 251].

1.2. Функция М- и Н-холинергических систем в ЦНС

Общие моменты. Из данных литературы [25, 101, 106, 151, 176, 178, 182, 216, 252, 257, 324, 362, 369] следует, что холинергическая система мозга имеет отношение к реализации таких функций, как когнитивная (внимание, краткосрочная и долгосрочная память, обучение), регуляция локомоций и манипуляций, регуляция ноцицептивных процессов, в частности усиление антиноцицептивного компонента, регуляция цикла «бодрствование-сон», функционирование системы поощрения, формирование эмоций (чувства страха и беспокойства), формирование мотиваций и поведения, в том числе социального поведения, а также модуляция иммунной системы, в том числе активация противовоспалительного пути и повышение выживаемости нейронов. Кроме того, холинергическая система мозга имеет прямое отношение к формированию большого числа нейродегенеративных и психических заболеваний. Учитывая такую важную роль холинергической системы мозга, многие авторы полагают, что использование селективных воздействий на соответствующие М-ХР или Н-ХР, в том числе положительных (ПАМ) и отрицательных (НАМ) аллостерических модуляторов Н-ХР и М-ХР, а также безопасных ингибиторов ацетилхолинэстеразы, будет способствовать повышению функциональных возможно-

стей мозга, продлению долголетия мозга и победе над нейродегенеративными заболеваниями и психическими болезнями. Ниже рассматривается конкретное участие холинергической системы мозга в функционировании мозга в условиях нормы и патологии.

1. Холинергическая система мозга и внимание. Как известно [101], внимание – это поведенческий и когнитивный процесс, который позволяет выбирать информацию исходя из ее значимости, наряду с возможностью игнорировать нерелевантные (незначимые) стимулы. ЭЭГ-признаком внимания является появление гамма-ритма (25–50 Гц или даже 200 Гц). Усиление внимания наблюдается с умеренным увеличением возбуждения, но резко падает во время высокого состояния возбуждения. С другой стороны, постоянное внимание уменьшает возбуждение и вызывает сонливость. В формировании внимания участвуют адренергическая, орексинергическая, гистаминергическая и другие системы, но ведущей является холинергическая система, которая представлена нейронами базального переднего мозга, в том числе нейронами базального ядра Мейнерта. В активации этих нейронов принимают участие орексинергические нейроны, которые расположены в заднелатеральном гипоталамусе. Они получают информацию о состоянии внешней и внутренней среды от многочисленных рецепторов и от многих нейронов, включая адренергические, дофаминергические и глутаматергические. Возбуждение орексинергических нейронов происходит главным образом под влиянием глутамата. Но этот процесс идет опосредованно – первоначально глутамат активирует астроциты, из них выделяется лактат и протоны, которые и повышают выделение орексина в терминалях орексинергических нейронов. Активация орексином холинергических нейронов происходит с участием двух типов орексиновых рецепторов – Orx1R и Orx2R. При дисфункции Orx2R развивается нарколепсия (дневная сонливость), а блокада Orx1R снижает точность в задачах, решение которых требует внимания. Все вещества, которые тормозят выделение орексина, например динорфин, ноцицептин (орфанин), лептин, серотонин, ГАМК, также уменьшают активацию холинергических нейронов под влиянием орексина, а тем самым снижают внимание. Показано, что уровни кортикального АХ еще больше возрастают при выполнении задач, требующих большого внимания. Для этих целей орексинергические нейроны повышают частоту генерации ПД. Установлено, что инъекции орексина в базальный передний мозг способствуют бодрствованию и улучшают когнитивные характеристики, и

это сопровождается повышением концентрации АХ в коре. Все это говорит о том, что орексин необходим для активации как фактор, который возбуждает холинергические нейроны базального переднего мозга, а не кору больших полушарий. Помимо орексинергических нейронов холинергические нейроны базального переднего мозга возбуждают и другие медиаторы, например норадреналин, но главным активатором холинергических нейронов базального переднего мозга являются орексинергические нейроны гипоталамуса. В результате всех возбуждающих воздействий в коре больших полушарий и в гиппокампе возрастает содержание АХ, что способствует вниманию, т. е. возрастает возможность нейронов коры обрабатывать информацию определенного типа и направленности. Таким образом, путь к формированию внимания идет ступенчато: выделение глутамата глутаматергическими нейронами → выделение лактата и протонов из астроцитов → выделение орексина из орексинергических терминалей → активация холинергических нейронов базального переднего мозга → выделение АХ в коре и гиппокампе → возбуждение нейронов коры → активация способности нейронов к обработке входящей информации (внимание). Следует отметить, что неоднородность холинергических нейронов базального переднего мозга позволяет дифференцированно активировать неокортекс, гиппокамп и миндалину, что способствует оптимальному формированию внимания при учете условий внешней среды. Показано, что инъекции орексина непосредственно в кору больших полушарий также повышают содержание здесь АХ и уровень бодрствования. В связи с этим феноменом возникает вопрос о целесообразности повышения АХ в коре больших полушарий опосредованно, т. е. через активацию холинергических нейронов базального переднего мозга. Возможно, такой путь наиболее надежный и безопасный? По мнению I. Villano et al. [101], это связано с тем, что ветвистые дендриты холинергических нейронов базального переднего мозга получают информацию от всех систем головного мозга, в том числе от гипоталамуса. В частности, информация поступает от норадренергических нейронов голубого пятна, от дофаминергических вентрально-мезенцефальных нейронов, от гистаминергических нейронов туберомамиллярного ядра и от орексинергических периморфных нейронов. Вопрос о том, какие виды ХР коры (М-ХР или Н-ХР?) реализуют внимание-индуцирующий эффект АХ, остается открытым. Возможно, ведущую роль играют Н-ХР [25], так как блокада Н-ХР снижает внимание, а агонисты Н-ХР или антихолинэстеразные препараты повышают его.

Полагают, что при болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, при старческой сенильности, при СДВГ, при нарколепсии орексиновые нейроны снижают свою способность активировать холинергические нейроны базального переднего мозга, что и лежит в основе нарушения процесса возбуждения коры и в целом внимания [101]. Таким образом, холинергическая система мозга является одной из ведущих систем в формировании внимания, которое обеспечивает реализацию когнитивных процессов (память, обучение, мышление, речь).

2. Роль холинергической системы мозга в формировании памяти. Многие авторы отмечают, что холинергическая система мозга имеет прямое отношение к формированию краткосрочной и долгосрочной памяти [25, 101, 151, 178, 216, 252, 369]. Однако вопрос о видах ХР, причастных к процессам памяти, а также о конкретных механизмах участия холинергической системы в этом процессе остается открытым. Так, полагают [25], что основная роль холинергической системы мозга – способствовать запоминанию новой информации, так как дефицит АХ препятствует переводу краткосрочной памяти в долгосрочную. Авторы полагают, что в физиологических условиях вновь поступающая информация первоначально обрабатывается в префронтальной коре, а затем для хранения переходит в гиппокамп. При этом гиппокамп становится рефрактерным к другим стимулам. Функция АХ состоит в стабилизации гиппокампа, повышении его устойчивости к посторонним стимулам. В этом случае информация сохраняется в памяти. Вторая функция АХ, связанная с памятью, – это обеспечение устойчивости внимания. При отсутствии внимания процесс запоминания будет неэффективен. Обе эти функции, по мнению этих авторов, реализуются с участием Н-ХР, так как их блокада снижает эффективность процессов внимания и памяти, а агонисты Н-ХР или антихолинэстразные препараты повышают оба эти процесса.

Полагают [99], что основную роль при запоминании играет $(альфа_7)_5$-Н-ХР, которые являются одним из основных подтипов Н-ХР в мозге. Они особенно широко экспрессированы в нейронах гиппокампа и коры, т. е. именно в тех регионах мозга, которые играют ключевую роль в формировании памяти. Чаще всего эти рецепторы функционируют как пресинаптические рецепторы, в частности как гетерорецепторы в отношении выделения таких медиаторов, как глутамат, ГАМК, дофамин и норадреналин. Показано, что агонисты и ПАМ $(альфа_7)_5$-Н-ХР повышают обучаемость и память, а удаление этих рецепторов (как показывают опыты с генетически модифициро-

ванными мышами) создает дефицит памяти. Авторы обращают внимание на то, что при многих неврологических заболеваниях (шизофрения, биполярное расстройство, нарушение обучения, СДВГ, болезнь Альцгеймера, аутизм и эпилепсия) снижена экспрессия и функция $(альфа_7)_5$-Н-ХР, а применение агонистов и ПАМ этих рецепторов дает ощутимый клинический эффект. Все это говорит о том, что участие холинергической системы в процессах памяти реализуется за счет активации $(альфа_7)_5$-Н-ХР. По мнению M. Wilson, J. Fadel [369], к долгосрочной консолидации памяти прямое отношение имеют холинергические нейроны базального переднего мозга, в том числе нейроны ядер медиальной перегородки (MS) и ядер диагонального пути Брока, аксоны которых достигают гиппокампа и обонятельной луковицы (группы Ch1, Ch2, Ch3). Важную роль играют и нейроны базальных ядер Мейнерта (группа Ch4), аксоны которых доходят до префронтальной коры (диффузно распределяясь по всем ее слоям) и до миндалины (амигдалы). Во всех этих структурах выделяемый из терминалей АХ (с участием M_1-ХР и M_2-ХР, а также с участием Н-ХР) изменяет реакции пирамидных клеток на глутаматергические (или другие) воздействия, и в этом заключается сущность запоминания. Эмоциональное состояние, формируемое с участием миндалины, регулирует длительность и яркость (детали) запоминания.

Существует ряд доказательств участия холинергической системы в формировании длительной консолидации памяти. Так, показано, что блокада скополамином или селективными антагонистами M_1-ХР и M_2-ХР у крыс уменьшает их способность вырабатывать классический павловский рефлекс. Активация Н-ХР, в частности $(альфа_4)_2$, $(бета_2)_3$-Н-ХР, вероятно, также имеет отношение к выработке условного рефлекса, так как системное введение никотина дозозависимо повышает способность к выработке условного рефлекса у крыс, причем этот эффект никотина снижается при введении крысам селективного блокатора $(альфа_4)_2$, $(бета_2)_3$-Н-ХР препарата дигидро-бета-эритроидина. Все это означает, что причастность АХ к выработке условного рефлекса реализуется с участием М-ХР и Н-ХР. Инъекции агонистов и блокаторов M_1-ХР и M_2-ХР в префронтальную кору и гиппокамп подтверждают роль этих рецепторов в выработке условного рефлекса, хотя инъекции агонистов и антагонистов Н-ХР дали противоречивые результаты. Методом микродиализа показано, что при выработке условного рефлекса в префронтальной коре, в миндалине и в гиппокампе увеличивается содержание АХ. Активация H_3-гистамино-

вых рецепторов повышает выброс АХ и повышает способность к выработке условных рефлексов. Веским аргументом, подтверждающим участие АХ в формировании условных рефлексов, являются данные, впервые установленные в 1984 г., о дегенерации холинергических нейронов базального переднего мозга при болезни Альцгеймера. Эти данные в последующие годы были многократно подтверждены [254, 369]. Вопрос о конкретной роли АХ в холинореактивных структурах мозга, имеющих прямое отношение к формированию энграмм (префронтальная кора, миндалина, гиппокамп), остается открытым. Предполагают, что АХ меняет активность глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов и тем самым способствует формированию долговременной пластичности. Но каким образом это происходит, должны показать будущие исследования. Полагают [176], что M_1-ХР играют важную роль в индукции долговременной депрессии (LTD) в синапсах гиппокампа и префронтальной коры, и в целом в реализации холинергических прокогнитивных эффектов. Действительно, генетическое удаление M_1-ХР у мышей нарушает их когнитивную деятельность. В то же время показано, что на фоне снижения когнитивных функций введение ПАМ для M_1-ХР улучшает эти функции. Эти данные указывают на огромные потенциальные возможности ПАМ для восстановления когнитивных функций у пациентов с шизофренией, а также у пациентов с другими заболеваниями, при которых нарушены процессы памяти. В клинике также отмечена высокая эффективность ингибиторов АХЭ у пациентов с ранними и умеренными нарушениями памяти.

3. Антиноцицептивная функция холинергической системы мозга. Полагают [254], что холинергические нейроны мозга вовлечены в контроль ноцицептивной системы, так как активация центральных ХР проявляет мощный обезболивающий эффект. Впервые антиноцицептивный эффект АХ был обнаружен почти 40 лет назад. В частности, было показано, что прямая активация ХР или повышение содержания АХ за счет ингибирования АХЭ уменьшает боль у грызунов, а также у людей, в то время как блокада М-ХР вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. Но эти данные долгое время игнорировались. В настоящее время интерес к этому вопросу существенно возрос. В частности, подтверждено, что ингибирование АХЭ вызывает анальгетический эффект, который зависит от пола – у самцов крыс он в пять раз выше, чем у самок. Найдено, что современный ингибитор АХЭ препарат донепезил вызывает зависящий от дозы анальгетиче-

ский эффект при относительно небольшом количестве побочных эффектов. Этот препарат оказался эффективен при профилактическом лечении мигрени. Прямая системная никотиновая стимуляция также оказывает антиноцицептивное действие на животных моделях острой и хронической боли. Показано, что антиноцицептивный эффект АХ реализуется с участием М-ХР (в частности, M_2-ХР и M_4-ХР), и Н-ХР, в частности $(альфа_4)_2$, $(бета_2)_3$-Н-ХР и $(альфа_7)_5$-Н-ХР [254].

Показано, что антиноцицептивный эффект проявляют холинергические нейроны, расположенные в спинном мозге, в стволе мозга и в ядрах базального мозга, в том числе в ядре Мейнерта. Как известно, ноцицептивные пути подвержены модуляции многими системами, в том числе дофаминергической, серотонинергической, адренергической, гистаминергической и холинергической. В частности, в настоящее время установлено, что в заднем роге спинного мозга расположены немногочисленные холинергические интернейроны, аксоны которых вплетаются во внутреннюю пластину II (по Рекседу), где происходит основная обработка ноцицептивного потока, идущего по первичным афферентам с периферии. За счет взаимодействия с пресинаптическими M_2-ХР и M_4-ХР, расположенными на терминалях первичных афферентов от ноцицепторов, АХ уменьшает выделение глутамата из первичных афферентных окончаний, в связи с чем передача сигнала на вторые нейроны ноцицептивных путей уменьшается, и тем самым уменьшается интенсивность ноцицептивного потока, идущего в высшие отделы мозга. Для холинергических нейронов спинного мозга характерно тоническое, т. е. постоянное, ингибирование ноцицепции. Это положение доказывается тем, что искусственное повышение уровня АХ в спинном мозге, т. е. прямая активация M_2-ХР и M_4-ХР, у грызунов или у людей вызывает аналгезию, а локальная блокада этих рецепторов потенцирует ноцицептивную чувствительность, индуцируя гипералгезию и аплодинию, т. е. повышенную болевую чувствительность кожи.

Таким образом, за счет пресинаптических механизмов с участием M_2-ХР и M_4-ХР холинергические нейроны спинного мозга уменьшают ноцицептивную импульсацию, поступающую в спинной мозг по первичным афферентам. Полагают, что при хронической невропатической боли возрастает экспрессия M_4-ХР, что компенсаторно уменьшает боль. Не исключается, что при активации M_5-ХР, которые также могут быть экспрессированы на терминалях первичных афферентов, выделение глутамата усиливается и тем самым усиливается

боль. Вопрос об участии Н-ХР в спинальной регуляции ноцицептивного потока дискутируется.

Известно [254], что стволовые супраспинальные центры (серотонинергические нейроны ядер шва, адренергические нейроны голубого пятна) играют ключевую роль в эндогенном контроле ноцицепции посредством нисходящей модуляции функции спинного мозга (за счет активации альфа$_2$-АР, а также 5-НТ$_{1/2}$ и 5-НТ$_3$-рецепторов). В этом процессе задействованы и холинергические нейроны ствола мозга, которые с участием Н-ХР, вероятно (альфа$_4$)$_2$-, (бета$_2$)$_3$-Н-ХР и (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, на уровне ствола мозга усиливают супраспинальные воздействия на процессы проведения ноцицепции, т. е. усиливают тормозное влияние серотонинергических и адренергических нейронов. Не исключается, что часть холинергических нейронов ствола мозга оказывает прямое тормозное влияние на нейроны спинного мозга, вплетаясь в пластину III (по Рекседу).

Показано, что холинергические нейроны базального переднего мозга, в том числе ядер Мейнерта, играют важную роль как антиноцицептивная структура [254]. Это связано с тем, что проекционные холинергические нейроны доходят до различных отделов головного мозга, в которых происходит обработка ноцицептивной информации, и снижают интенсивность ноцицептивного потока. В частности, аксоны нейронов ядра Мейнерта доходят до нейронов инсулярной коры, в которой оценивается интенсивность болевого потока, его источник и дается его эмоциональная оценка. Под влиянием холинергических нейронов ядра Мейнерта и других ядер базального переднего мозга активность нейронов инсулы тормозится, что вызывает анальгезию. Это положение подтверждает тот факт, что инъекции оксотреморина в инсулу или системное введение ингибитора АХЭ донепезила вызывают сильную аналгезию при нейропатической боли. Миндалина (амигдала), как известно, тоже участвует в обработке ноцицептивных и других сенсорных сигналов и тем самым определяет субъективную оценку на эти стимулы, что выражается в формировании соответствующих эмоций. Активация холинергических нейронов ядра Мейнерта, терминали которых достигают миндалины, снижает боль (за счет взаимодействия с М-ХР). Подобный анальгезирующий эффект отмечен в опытах при введении карбахола в центральное ядро миндалины морской свинки [254]. Аксоны холинергических нейронов ядра Мейнерта, достигая нейронов **префронтальной коры,** могут изменять интенсивность боли (вероятно, снижать ее), так как

префронтальная кора играет важную роль в обработке ноцицептивной импульсации, о чем свидетельствует появление гамма-ритма на ЭЭГ при нанесении болевых импульсов. Однако детали участия этой структуры как компонента антиноцицептивной системы остаются неизвестными.

Передняя цингулярная кора является одной из областей мозга, которая наиболее последовательно и сильно активируется при поступлении ноцицептивных стимулов. Она подвергается значительной пластичности у пациентов с хронической болью. Показано, что активация M_1-ХР нейронов цингулярной коры крыс под влиянием со стороны нейронов ядра Мейнерта вызывает анальгезию. Это объясняется тем, что под влиянием АХ возрастает тормозное влияние ГАМК-ергических нейронов, которое реализуется с участием $ГАМК_A$-рецепторов [254].

Антиноцицептивный эффект АХ подтвержден в клинических условиях. Поэтому стали шире использовать эпидуральные инъекции ингибиторов АХЭ (например, неостигмина) в анальгетической терапии в послеоперационном периоде у пациентов с болью. Показано, что холинергическая система спинного мозга участвует в эффектах клинически используемых анальгетиков, таких как морфин и клонидин (агонист $альфа_2$-АР). Было установлено, что широко используемый при нейропатической боли препарат габапентин (ГАМК-подобное вещество) при своем воздействии активирует холинергические нейроны спинного мозга. Поэтому дополнительное введение донепезила (ингибитора АХЭ) повышает анальгетический эффект габапентина у пациентов с нейропатической болью. Такие препараты, как силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы), мелатонин (участник регуляции цикла «бодрствование-сон»), никотин (при курении), также способствуют выделению АХ в спинном мозге и тем самым уменьшают боль. Было высказано предположение, что пациенты с хронической болью курят табак, чтобы получить облегчение боли. Полагают, что антиноцицептивное действие кофеина, а также агонистов $5\text{-}НТ_{1A}$-рецепторов и $5\text{-}НТ_4$-рецепторов связано с повышением выброса АХ.

Считают [254], что взаимодействие с опиоидергическими путями является одним из наиболее научно интересных и клинически наиболее важных аспектов влияния холинергических нейронов на ноцицептивную импульсацию. Оба вида воздействия носят антиноцицептивный характер. Взаимодействие этих двух систем было обнаружено еще в 1970-х гг. Так, было показано, что морфин в дозах,

которые вызывают аналгезию, увеличивает уровни АХ в полосатом теле, а по времени это согласуется с обезболивающим действием. Установлено также, что ингибиторы АХЭ усиливают опиоидную анальгезию. Взаимодействие этих двух систем, вероятно, происходит на разных пунктах ноцицептивных путей. При этом потенцирующий эффект АХ реализуется за счет активации Н-ХР и М-ХР. Показано, что при активации M_5-ХР снижается потребность в морфине как анальгетике. С другой стороны, установлено, что курение табака способствует морфиновой наркомании. Это означает, что взаимодействие холинергической и опиоидергической систем как антиноцицептивных систем не только способствует терапевтическому использованию опиоидов и холинергических средств как анальгетиков, но и повышает риск формирования наркомании. Полагают, что пути этих двух систем сходятся на прилежащем ядре (n. accumbens). Так, показано, что морфин изменяет активность холинергических интернейронов в ядре accumbens и стриатуме. Это наблюдение позволило предложить повышение локального выделения АХ n. accumbens для подавления морфиновой зависимости. Повышенные уровни АХ увеличивают концентрацию L-энкефалина, бета-эндорфина и динорфина, а спинальное ингибирование М-ХР снижает концентрацию этих опиоидных пептидов у крыс. В целом пути и конкретные схемы, опосредующие взаимодействие холинергической и опиоидной систем, требуют дальнейшего изучения [254]. Таким образом, новые представления о роли холинергической системы как компонента антиноцицептивного механизма расширяют возможности борьбы с хронической и острой болью.

В заключение раздела о антиноцицептивной активности холинергической системы мозга отметим, что в 50–70-е гг. в акушерской практике с целью индукции родов или для усиления родовой деятельности в нашей стране широко применялись антихолинэстеразные вещества, например прозерин, эзерин [32, 52]. Основой этого применения служила теория о ведущей роли АХ в активации сократительной деятельности матки (СДМ), которая была основана на данных о механизмах регуляции СДМ кроликов. Однако в опытах с изолированным миометрием небеременных, беременных и рожающих женщин было показано, что при беременности миометрий становится рефрактерным к АХ, а чувствительность к нему как к утеростимулятору восстанавливается после родов [19, 52]. Постепенно гипотеза о ключевой роли холинергических воздействий на миометрий утратила

свое значение, как и применение в родах антихолинэстеразных препаратов с указанной выше целью. Однако ретроспективный анализ данных литературы по применению прозерина и эзерина в акушерской практике позволяет заключить, что положительное влияние на СДМ этих препаратов, скорее всего, было связано с их анальгезирующим эффектом. Очевидно, что при выраженной болевой импульсации у рожениц возрастает выделение адреналина, что в условиях функционирования бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ) приводило к развитию дискоординации родовой деятельности или к слабости родовой деятельности. Поэтому антиноцицептивное действие прозерина или эзерина уменьшало тормозное влияние бета-АРИМ и тем самым в ряде случаев давало положительный эффект. Очевидно, что в свете изложенных в данном разделе современных представлений в отношении антиноцицептивной активности холинергической системы мозга следует вернуться к практике использования холинергических средств в качестве анальгетиков, особенно в сочетании с применением позитивных или негативных аллостерических модуляторов М-ХР и Н-ХР.

4. Роль холинергической системы мозга в регуляции двигательной активности. Полагают [86, 176, 182, 253], что холинергическая система мозга играет важную роль в регуляции двигательной активности. С одной стороны, это связано с тем, что все альфа-мотонейроны ствола и спинного мозга являются холинергическими. Их аксоны иннервируют все скелетные мышцы, а все супраспинальные влияния на скелетные мышцы, которые оказывают кора больших полушарий, базальные ядра, красные ядра, вестибулярные ядра, ядра ретикулярной формации ствола мозга, осуществляются только через эти альфа-мотонейроны. На уровне спинного мозга имеются гамма-мотонейроны, иннервирующие интрафузальные мышечные волокна, которые также являются холинергическими. Вставочные нейроны, передающие сигнал от супраспинальных структур на альфа-мотонейроны, также являются холинергическими. И альфа-, и гамма-мотонейроны реализуют свое воздействие через Н-ХР, блокируемые курареподобными веществами. Кроме того, ядра базального переднего мозга, в том числе полосатое тело, также содержат холинергические интернейроны. Их аксоны взаимодействуют с дофамин-, ГАМК- и глутаматергическими нейронами, локализованными в стриатуме, и тем самым участвуют в регуляции локомоций и манипуляций. Так, сообщают [176], что холинергические интернейроны в полосатом те-

ле, активируя M_4-ХР, которые выступают в роли отрицательных гетерорецепторов, подавляют выделение медиатора дофаминергическими нейронами (D1-тип) и глутаматергическими нейронами. Этот эффект усиливается позитивным аллостерическим модулятором M_4-ХР. У мышей с выбитыми генами M_4-ХР наблюдается гиперлокомоторная активность, что подтверждает тормозное влияние холинергических нейронов на деятельность стриатума.

5. Роль холинергической системы мозга в регуляции биоритмов. Как известно [253], основным регионом мозга, регулирующим биоритмы, является супрахиазматическое ядро (SCN), а также расположенные поблизости от него субпаравентрикулярная зона (SPVZ), дорсомедиальное ядро и задняя область гипоталамуса, в том числе туберомамиллярное ядро. Стриатум и таламус также имеют отношение к биоритмам, характерным для двигательных систем. В этих областях имеются терминали холинергических нервов, медиатор которых оказывает свое влияние на биоритмы через M_4-ХР. SCN также имеет терминали, приходящие от холинергических нейронов базального переднего мозга и от нейронов четверохолмия (тегментум). При этом в SCN обнаружены все пять видов М-ХР. При их активации происходит торможение нейронов ядра. Вопрос о роли каждого до конца еще не исследован. Субпаравентрикулярная зона (SPVZ), вероятно, тоже имеет холинергические входы. Поражение этой зоны, как и поражение задней области гипоталамуса, которая тесно связана с туберомамиллярными ядрами и имеет важное значение для бодрствования, уменьшает циркадный ритм. Таким образом, холинергические нейроны могут влиять на биоритмы.

6. Роль холинергической системы мозга в регуляции иммунных процессов головного мозга. Выше уже говорилось о способности холинергической системы подавлять воспалительный процесс за счет снижения активности иммунокомпетентных клеток. Сообщается [197, 261], что подобный эффект характерен и в отношении головного мозга, так как стимуляция парасимпатического нерва (вагуса) снижает системный воспалительный ответ, вызванный путем введения подопытным животным эндотоксина. Этот эффект, с одной стороны, объясняется активацией $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР макрофагов селезенки, при которой уменьшается выделение провоспалительных цитокинов, а с другой стороны, тем, что при раздражении вагуса происходит активация холинергических нейронов мозга, которые подавляют иммунные процессы в мозге, в том числе активность микроглии [177], что

препятствуют формированию шизофрении и нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона). Установлено, что активация (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, особенно в присутствии селективных ПАМ, индуцирует холинергический противовоспалительный путь в мозге и тем самым приостанавливает дегенерацию нейронов.

1.3. Формирование холинергической системы мозга в эмбриональном периоде и регуляция этого процесса

Сообщается [81], что у грызунов холинергические интернейроны полосатого тела и проекционные нейроны базального переднего мозга (BFB), как и ГАМК-ергические нейроны, развиваются через очень похожие транскрипционные программы из единого источника, которым является вентральный телеэнцефалон. На первом этапе (стадия нервной пластинки) развитие зачатков происходит под влиянием фактора транскрипции FoxG1, а затем под влиянием фактора транскрипции гомеобокса Nkx2.1, который также индуцирует формирование ГАМК-ергических проекционных нейронов базального переднего мозга и подмножества кортикальных и стриарных ГАМК-ергических интернейронов. Затем подключаются транскрипционные факторы Dbx1, Olig2, Nkx6.2, Lhx6 и Lhx8. Пренатальное удаление Nkx2.1 приводит к резкому исчезновению этих клеток, тогда как послеродовое удаление приводит к постепенной дегенерации. Это означает, что активность Nkx2.1 имеет решающее значение на протяжении всей траектории развития холинергических нейронов, т. е. на этапах специализации, миграции и созревания. В дальнейшем важную роль играют транскрипционные факторы Lhx6/Lhx8 и Islet-1 (Isl1). При этом 30–40% клеток в базальном переднем мозге, которые экспрессирует Lhx6 во время развития, в конечном итоге становятся холинергическими, а те, что экспрессирует фактор Lhx8, превращаются в ГАМК-ергические нейроны. Транскрипционный фактор Islet-1 (Isl1) экспрессируется в холинергических нейронах перегородки (септум), и он выполняет свои функции после рождения. Этот фактор считается важным регулятором развития холинергических нейронов. Значимым является и транскрипционный фактор Ldb1, который способствует функционированию Lhx6 и Lhx8. Фактор Ldb1 экспрессирован в эмбриональный период и постнатально во всех ядрах переднего базального мозга. Его удаление приводит к потере как ГАМК-ергических, так и холинергических нейронов. Поэтому фактор Ldb1 рассмат-

ривается как важнейший кофактор для функции Lhx6/Lhx8 и, следовательно, является критическим для развития холинергических нейронов переднего мозга. Транскрипционные факторы Gbx1 и Gbx2 также участвуют в регуляции развития холинергических нейронов переднего мозга. При этом Gbx1 экспрессируется во всех холинергических нейронах переднего мозга, включая ядра диагонального пути, медиальной перегородки (септума), бледного шара и ядра Мейнерта. Сверхэкспрессия Gbx1 в сочетании со сверхэкспрессией Lhx8 индуцирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток в холинергические проекционные нейроны, а удаление Gbx2 приводит к значительной потере холинергических интернейронов в полосатом теле.

Помимо транскрипционных факторов для развития холинергических нейронов базального переднего мозга необходимы внешние сигнальные факторы. Среди них морфогенный белок костей 9 (bone morphogenic protein 9, BMP9), которого особенно много в холинергических нейронах перегородки (септум), а также фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), благодаря которому происходит полноценное развитие холинергических нейронов базального переднего мозга, рост тела нейронов и интенсивная арборизация, т. е. ветвление аксонов. Для его восприятия холинергические нейроны должны экспрессировать высокоаффинный рецептор TrkA. Экспрессию этого рецептора индуцирует транскрипционный фактор Lhx8, а в свою очередь, экспрессию Lhx8 потенцирует фактор роста нервов, взаимодействуя с рецептором TrkA. Обе популяции холинергических нейронов, т. е. интернейроны и проекционные нейроны, экспрессируют рецептор TrkA. В то же время нейротрофический рецептор p75 (p75NTR), который также воспринимает NGF, т. е. фактор роста нервов, экспрессируется только проекционными холинергическими нейронами базального переднего мозга. Активация рецептора TrkA увеличивает созревание холинергических нейронов и способствует их выживанию, в то время как активация рецептора p75NTR ведет к апоптозу этих нейронов. Поэтому для развития холинергических нейронов необходим баланс между экспрессией рецептора TrkA и рецептора p75NTR в нейроне. Фактор роста нервов (NGF) синтезируется и высвобождается клетками-мишенями холинергического нейрона, т. е. теми клетками, к которым подходит аксон холинергического нерва. Аксоны захватывают NGF и переносят его ретроградно назад к своим клеточным телам, где он способствует росту нейрона. Оказалось, что в коре ГАМК-ергические интернейроны являются основным источ-

ником фактора роста нервов (NGF), в то время как пирамидные клетки коры продуцируют фактор роста нервов в значительно меньших количествах. Таким образом, именно клетки-мишени потенцируют рост холинергических нейронов.

Другим важным фактором развития холинергических нейронов мозга является нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, или BDNF). Он стимулирует выживание холинергических нейронов переднего мозга и увеличивает интенсивность синтеза АХ. У мышей, у которых выбит ген BDNF, уменьшено число всех популяций холинергических нейронов, т. е. интернейронов и проекционных нейронов. И в этих клетках повышено содержание маркеров апоптоза. Все это указывает на то, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) требуется для созревания и выживаемости холинергических нейронов, т. е. в дополнение к фактору роста нервов (NGF). Помимо BMP9, NGF и BDNF есть еще один фактор, способствующий выживанию холинергических нейронов базального переднего мозга. Это нейропептид галанин, который синтезируется во многих областях мозга. Он оказывает свое действие за счет активации рецептора GalR2, который ассоциирован с G-белком. При отсутствии галанина происходит послеродовая дегенерация холинергических нейронов переднего мозга, а во взрослом состоянии имеют место дефекты в индукции долговременного потенцирования в гиппокампе и сниженная производительность решения мнемических задач. В течение первой послеродовой недели продукция галанина ГАМК-ергическими нейронами в переднем мозге способствует экспрессии везикулярного транспортера АХ (VAChT).

У приматов ключевые гены, необходимые для формирования холинергических нейронов мозга, те же, что и у грызунов, т. е. Nkx2.1, Lhx6/Lhx8, Isl1, Gbx1/Gbx2. Показано, что и стволовые клетки человека при их развитии по холинергическому пути также требуют для своего развития указанных транскрипционных факторов и наличия тех же нейротрофических факторов, т. е. BMP9, NGF, BDNF, галанина. Итак, современные исследования показывают, что холинергические нейроны приобретают свои специфические зрелые свойства посредством комбинации внутренних (генетических) и внешних факторов при наличии местных экологических сигналов и связи с другими нейронами.

Влияние нейротрофических факторов и эстрогенов на жизнеспособность и функциональную активность холинергических нейронов базального переднего мозга на постнатальном этапе

развития. Показано [151], что нейротрофические факторы, или нейротрофины, в том числе фактор роста нервов (NGF) и нейротрофический фактор мозга (BDNF), играют важную роль не только на ранних этапах онтогенеза, но и на последующих этапах жизни, так как они поддерживают жизнеспособность и функциональную активность холинергических нейронов. Нейротрофины, как известно, являются семейством белковых факторов роста, которые регулируют развитие, выживание и функциональную активность большой популяции нейронов ЦНС. У млекопитающих есть четыре пептида, которые составляют сигнальные молекулы семьи нейротрофинов: 1) фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF); 2) нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF); 3) нейротрофин 3 (neurotrophin 3, NT-3); 4) нейротрофин 4/5 (neurotrophin 4/5, NT-4/5). Они действуют через два типа рецепторов нейротрофинов, а именно через рецептор p75, или рецептор нейротрофина p75 (p75NTR), и через рецепторы Trk. Известно, что рецептор p75 может связывать каждый из четырех нейротрофинов, а также действовать как корецептор рецепторов Trk. Его активация индуцирует апоптоз таких нейронов, как симпатические нейроны, мотонейроны, сенсорные нейроны, олигодендроциты и клетки Шванна, что обусловлено активацией транскрипционных факторов JNK, NF-каппа B, церамид, белок p53. Второй тип рецепторов представлен семейством тирозинкиназных рецепторов, а именно тремя рецепторами тирозинкиназы: TrkA, TrkB и TrkC (соответственно, связанный с тропомиозином киназный рецептор A, B и C). Их активация подавляет апоптоз и повышает жизнеспособность нейронов. При этом рецептор TrkA связывает NGF, рецептор TrkB связывает BDNF и NT-4, а рецептор TrkC связывает NT-3. Таким образом, если нейрон не содержит Trk-рецепторы, но имеет рецептор p75, то нейротрофины индуцируют апоптоз, а если нейрон содержит Trk-рецепторы, то, несмотря на наличие рецептора p75, нейротрофины будут повышать выживаемость нейрона. Это обусловлено тем, что активация тирозинкиназных рецепторов (Trk) индуцирует (с участием RAS-белка) такие сигнальные пути, как PI3K/Akt (что повышает выживаемость) и MEK/MAPK (что повышает рост и пролиферацию нейронов). Продукция нейротрофинов, в том числе фактора роста нервов (NGF), во взрослом состоянии (так же как в эмбриональном периоде) происходит в нейронах-мишенях, в частности в нейронах гиппокампа, откуда они ретроградно спускаются к холинергическим нейронам базального переднего мозга. Наличие

препятствий на его пути может приводить к тому, что NGF не будет достигать холинергических нейронов, и они будут гибнуть. Считается, что NGF является наиболее эффективным из семейства нейротрофинов в отношении холинергических нейронов базального переднего мозга. Он увеличивает их выживаемость и повышает экспрессию и активность холинацетилазы (холинацетилтрансферазы), что повышает синтез АХ и активность этих нейронов. Аналогичный эффект, но менее выраженный, оказывает нейротрофический фактор мозга (BDNF). При этом NGF и BDNF не только повышают выживаемость нейронов, но и способствуют их дифференцировке. Роль двух остальных нейротрофинов (NT-3 и NT-4/5) в отношении холинергических нейронов базального переднего мозга менее значима. Важно отметить, что в мозге нейротрофиновые рецепторы проявляют исключительную экспрессию в холинергических нейронах базального переднего мозга. При этом экспрессия рецепторов p75NTR в холинергических нейронах намного выше, чем экспрессия Trk-рецепторов (более 90% холинергических нейронов в базальном переднем мозге содержат p75-рецептор). За счет этого рецептора снижаются размеры тела нейронов и уменьшается активность холинацетилазы.

Ключевую роль в проявлении указанных функций нейротрофинов играют эстрогены (Е2). Активируя ядерные эстрогеновые рецепторы ERальфа, эстрогены повышают экспрессию Trk-рецепторов, что увеличивает эффективность нейротрофинов (NGF, BDNF, NT-3 и NT-4/5) как индукторов выживаемости нейронов. Возможность такого механизма действия связана с тем, что холинергические нейроны базального переднего мозга экспрессируют ERальфа-рецепторы. Поэтому эстрогены, активируя соответствующие факторы транскрипции, повышают экспрессию Trk-рецепторов. Кроме того, эстрогены повышают экспрессию мРНК нейротрофического фактора мозга (BDNF). Это означает, что эстрогены совместно с нейротрофинами повышают выживаемость холинергических нейронов переднего мозга и их функциональную активность. Это объясняет известное наблюдение о том, что эстрогены способствуют пространственному обучению и памяти, воздействуя на СА1 гиппокампа и корковые нейроны, а также проявляют нейропротекторную активность по отношению ко многим популяциям нейронов в ЦНС, особенно в отношении холинергических нейронов базального переднего мозга. Так, показано, что эстрадиол-17бета восстанавливает свойства холинергических нейронов, подвергнутых воздействию глутамата при активации

NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат-рецепторы). Показано также, что эстрогены повышают экспрессию холинацетилтрансферазы в холинергических нейронах базального переднего мозга (это наблюдается через 10 дней после инъекции эстрогена) и способствуют удлинению дендритов и ветвлению аксонов. Установлено, что эстрогены положительно влияют на память, в том числе у людей, что объясняется увеличением плотности дендритов проекционных нейронов в области CA1 гиппокампа. Эстрогены проявляют нейропротекторный эффект на моделях ишемии мозга, а также оказывают защитный эффект при нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего при болезни Альцгеймера. Показано, что у крыс после овариэктомии спустя шесть месяцев снижается доля холинергических нейронов базального переднего мозга, в том числе в медиальной перегородке (МС) и в ядре Мейнерта, а введение эстрогенов восстанавливало их число почти до исходного уровня. Клинические исследования показали, что у женщин в постменопаузе вероятность развития нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, выше, чем до менопаузы. И это связано со снижением уровня эстрогенов (E2) в период менопаузы. В целом представленные результаты позволяют говорить о перспективности более глубокого изучения эффективности введения эстрогенов при нейродегенеративных заболеваниях. С другой стороны, наши данные о том, что осложненное течение внутриутробного периода развития, при котором имеет место гипоксия плода, оказывает негативное влияние главным образом на когнитивные способности лиц мужского пола [10, 45, 46, 48], позволяют говорить о том, что способность эстрогенов повышать жизнеспособность холинергических нейронов и их функциональную активность проявляется уже и во внутриутробном периоде, а также на ранних этапах онтогенеза. Итак, E2 и нейротрофины выполняют единую задачу – повышают жизнеспособность и функциональную активность холинергических нейронов базального переднего мозга.

1.4. Дисфункция холинергической системы мозга

Согласно данным литературы [25, 81, 88, 101, 176, 218, 254, 269, 275, 354, 369], дисфункция холинергической системы мозга наблюдается при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Леви, кортикобазальный синдром, шизофрения, биполярное расстройство, СДВГ, аутизм, синдром Дауна, синдром Прадера – Вилли, наркомания, нарколепсия, эпилеп-

сия, депрессия, сосудистая деменция, посттравматические стрессовые расстройства, ожирение, миастения. При дисфункции холинергической системы мозга возникают когнитивные нарушения разной степени тяжести – от незначительного снижения интеллекта до деменции. При этом выделяют три синдрома: 1) брадифрению, 2) подкорково-лобный (фронто-стриарный) когнитивный синдром и 3) синдром деменции. В частности, брадифрения, или психическая акинезия, представляет собой замедление мыслительных процессов и в целом всех психических процессов. Это проявляется в том, что при решении задач нарастающей сложности больным требуется значительно больше времени, чтобы выбрать правильное решение. У таких больных снижена инициативность, умственная работоспособность, скорость реакций, замедленны речь (брадилалия) и мнемические процессы, увеличено время для запоминания (брадимнезия), появляется вязкость мышления, нарушение внимания, быстрая отвлекаемость, нерешительность, апатия и депрессия. Однако при этом, как правило, отсутствуют первичные операциональные нарушения (афазия, апраксия, агнозия), дезорганизация психических процессов и снижение интеллекта. На современном этапе продолжается уточнение роли отдельных видов Н-ХР и М-ХР в генезе указанных заболеваний, а также ведется поиск лекарственных средств, способных частично уменьшить проявление дисфункции или приостановить прогрессивное нарастание дисфункции холинергической системы мозга. Среди них – создание новых ингибиторов АХЭ, селективных агонистов М-ХР и Н-ХР, а также положительных (ПАМ) и негативных (НАМ) аллостерических модуляторов соответствующих рецепторов, особенно в отношении $(\text{альфа}_4)_2$-, $(\text{бета}_2)_3$-Н-ХР и $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР, дисфункция которых чаще всего встречается при поражении холинергической системы мозга. Ниже кратко рассмотрены отдельные виды заболеваний, при которых отмечена дисфункция холинергической системы мозга.

Многие авторы отмечают дисфункцию холинергической системы мозга при **болезни Альцгеймера** [25, 81, 101, 176, 254, 275]. Показано, что при этом заболевании вследствие накопления амилоида и тау-белка повреждаются холинергические нейроны базального переднего мозга, и прежде всего нейроны базального ядра Мейнерта и ядер перегородки, что и снижает когнитивные способности. Снижается активность холинергических терминалей в префронтальной коре и других участках мозга, ответственных за когнитивные функции, в том числе снижается эффективность активации M_1-ХР и/или (аль-

фа$_7$)$_5$-Н-ХР. Полагают, что одной из причин гибели нейронов является процесс нейровоспаления, а одной из причин дисфункции холинергических нейронов может быть снижение влияния на эти нейроны орексинергических нейронов гипоталамуса. Отмечено [151], что нейроны базального ядра Мейнерта являются самыми ранними нейронами, в которых происходит накопление патологического тау-белка. Методом МРТ показано, что основной объем холинергической системы переднего мозга в некоторых случаях начинает снижаться в раннем взрослом возрасте, но атрофия усугубляется в преклонном возрасте. Полагают, что при лечении болезни Альцгеймера могут быть эффективны ингибиторы АХЭ, в том числе ривастигмин, донепезил, галантамин, агонисты и ПАМ M_1-ХР или (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, так как активация (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР снижает накопление амилоида и активирует провоспалительный путь в мозге. Предлагается вводить фактор роста нервов, т. е. NGF, причем лучше в инкапсулированном виде, что повышает его переход через ГЭБ. Так как у женщин формирование болезни Альцгеймера преимущественно происходит в период менопаузы, то предлагается использовать заместительную терапию эстрогенами. Дело в том, что в отличие от NGF эстрогены хорошо проходят через ГЭБ. Действительно, на мышах и крысах показано, что инъекции эстрадиола частично восстанавливают поврежденные холинергические нейроны базального переднего мозга.

При болезни Паркинсона имеет место дегенерация холинергических нейронов моста, стриатума и, вероятно, базального переднего мозга, что снижает когнитивные способности [25, 81, 275, 354]. При этом заболевании имеет место дисфункция М-ХР и (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР. Предлагается для лечения использовать антихолинэстеразные препараты, например галантамин, ривастигмин и донепезил, а также агонисты и ПАМ (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР.

При болезни Хантингтона основным патогенетическим звеном является дисфункция холинергических интернейронов стриатума, которая обусловлена нейровоспалением и накоплением бета-амилоида, тау-белка и альфа-синуклеина, что препятствует способности фактора роста нервов (NGF) повышать жизнеспособность нейронов. При этом дегенерация холинергических нейронов выражена в меньшей степени, чем при болезни Альцгеймера [275]. В качестве терапии предлагается применение агонистов и ПАМ (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, с участием которых активируется противовоспалительный путь мозга.

Болезнь Леви (деменция с тельцами Леви, или Dementia with Lewy bodies, DLB) представляет собой нейродегенеративное заболе-

вание, подобное болезни Альцгеймера [81]. Клинически оно проявляется синдромом паркинсонизма и прогрессирующим когнитивным расстройством уже в течение первого года заболевания. Для него характерно значительное колебание внимания, памяти и интеллекта в течение дня. На его долю приходится до 30% всех деменций. В основе болезни Леви лежит накопление патологических белков (телец Леви) в нейронах коры и подкорковых ядер, т. е. болезнь является разновидностью синуклеинпатий и таупатий. Для этой болезни характерна дегенерация холинергических нейронов ядра Мейнерта.

Кортикобазальный синдром (кортикобазальная дегенерация) характеризуется симптомами паркинсонизма, расстройством праксиса, тремором, миоклонией, фокальной дистонией, речевыми нарушениями. При этом синдроме имеет место обширная потеря холинергических нейронов базального переднего мозга, которая сопровождается интенсивным снижением холинергических терминалей в лобной и теменной коре, а также в гиппокампе [275].

Шизофрения характеризуется дегенерацией холинергических нейронов базального переднего мозга и холинореактивных структур коры, ответственных за мышление [99, 101, 176, 261, 354]. Причиной этого, вероятно, является нейровоспаление либо снижение активирующего влияния орексинергических нейронов гипоталамуса на холинергические нейроны ядра Мейнерта. Вероятно, что при шизофрении снижена экспрессия и функция $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР и имеет место дисфункция M_1-ХР и M_4-ХР. Поэтому предлагается лечение шизофрении дополнить агонистами и ПАМ этих рецепторов.

При **биполярном расстройстве** имеет место снижение экспрессии и функции $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР, поэтому перспективно применение агонистов и ПАМ этого рецептора [99].

При **СДВГ** имеет место дефицит холинергических воздействий на префронтальную кору, что обусловлено снижением экспрессии и функции $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР, а также снижением активирующего влияния орексинергических нейронов гипоталамуса [99, 101]. Поэтому предлагается при СДВГ применение агонистов и ПАМ $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР.

При **аутизме** имеет место дефицит холинергических воздействий на префронтальную кору вследствие дисфункции холинергических нейронов базального переднего мозга, в том числе ядер Мейнерта, а также вследствие снижения экспрессии и функции $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР. Поэтому для лечения предлагается применение агонистов и ПАМ $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР.

При **синдроме Дауна,** который является вариантом тау-патий, имеет место дегенерация холинергических нейронов базального ядра Мейнерта и снижение экспрессии и эффективности активации (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР. Поэтому ожидается, что при лечении будут эффективны агонисты и ПАМ (альфа$_7$)$_5$-Н-ХР, а также ингибиторы АХЭ [81, 99].

Для синдрома Прадера – Вилли, который является редким наследственным заболеванием, характерна сниженная функция половых желёз (гипогонадизм), речевая задержка, задержка психического развития, отставание в освоении навыков общей и мелкой моторики, более позднее половое созревание [101]. Дети с этим синдромом имеют хорошую долгосрочную зрительную память, могут читать, обладают богатым пассивным словарём, но их собственная речь обычно хуже, чем понимание; при этом у таких детей слуховая память, математические навыки, навыки письма, зрительная и слуховая краткосрочная память значительно хуже, чем у их сверстников. Оказалось, что при этом синдроме снижена активность орексинергических нейронов гипоталамуса, в связи с чем снижено их влияние на холинергические нейроны базального переднего мозга и на кору больших полушарий. Поэтому лечение в этом случае должно быть направлено на повышение холинергических воздействий на кору больших полушарий.

В отношении **наркомании** сообщают, что недостаточность холинергических воздействий на кору может быть одной из причин быстрого формирования влечения к наркотикам, в связи с чем один из путей торможения этого влечения состоит в повышении эффективности активации M_1-ХР или M_4-ХР, а также Н-ХР за счет использования селективных агонистов и ПАМ этих рецепторов [101, 176, 254, 324, 354]. При этом указывается на взаимодействие опиоидной и холинергической систем, которые могут заменять друг друга или потенцировать. Как известно, морфин в дозах, в которых он вызывает обезболивающий эффект, повышает содержание АХ в коре мозга. В этой связи отмечено, что курение может потенцировать формирование влечения к наркотикам. В то же время указывается, что активация M_5-ХР может удовлетворить потребность в морфине, а в целом ослабить тягу к приему морфина. Не исключается, что повышение активности орексинергических нейронов гипоталамуса, основная задача которых – активировать холинергические нейроны базального переднего мозга, может рассматриваться как еще один способ торможения тяги к наркотикам. Установлено, что холинергические и опиоидергические воздействия сходятся на прилежащем ядре (n. accumbes). Поэтому для

ингибирования зависимости от морфина предлагается повысить выделение АХ в нейронах прилежащего ядра.

При **нарколепсии**, т. е. повышенной дневной сонливости, а также при **возрастном когнитивном спаде**, вероятно, снижена активность орексинергических нейронов гипоталамуса, которые в норме активируют холинергические нейроны базального переднего мозга; поэтому одно из направлений в лечении этих состояний – интраназальное введение орексина [101].

В отношении **эпилепсии** [99, 261] и **депрессии** [261] высказано предположение, что при этих заболеваниях снижена экспрессия и функция $(\text{альфа}_7)_5$-Н-ХР. Поэтому полагают, что при их лечении целесообразно использовать агонисты и ПАМ этого рецептора.

В отношении **сосудистой деменции** [25] и **посттравматических стрессовых расстройств** [369] сообщается, что при этих состояниях имеет место дисфункция базальных ядер Мейнерта и других холинергических нейронов базального переднего мозга, что порождает холинергический дефицит в различных областях коры. Поэтому перспективно при этих видах патологии применение ингибиторов АХЭ (например, галантамина, ривастигмина или донепезила).

Как известно, **ожирение** – это распространенное заболевание. Ежегодно во всем мире умирают не менее 2,8 миллиона человек из-за избыточного веса или ожирения [269]. Но при ожирении страдают не только висцеральные системы, включая сердечно-сосудистую систему, но снижаются когнитивные способности. Полагают, что избыточный уровень липидов крови как проявление метаболического синдрома нарушает функциональную активность холинергических нейронов базального переднего мозга (возможно, это ЭБМХР?) и тем самым уменьшает холинергические активирующие влияния на те области коры, которые в норме получают терминали от этих нейронов. При ожирении также снижена активность орексинергических нейронов гипоталамуса [101]. Очевидно, что повышение содержания АХ в нейронах коры (например, за счет ингибирования АХЭ) может улучшить когнитивные функции у пациентов с избыточной массой тела.

Миастения гравис (миастения – от греч. астения – бессилие, слабость) – это достаточно распространенное заболевание, которое проявляется слабостью и быстрой утомляемостью различных групп скелетных мышц [88, 218, 247]. Оно обусловлено снижением эффективности передачи в нервно-мышечном синапсе в результате уменьшения чувствительности постсинаптической мембраны к АХ, что

обусловлено появлением в крови аутоантител к Н-ХР, т. е. миастения является аутоиммунным заболеванием, которое многие связывают с нарушением функции тимуса (вилочковой железы). Кроме того, миастения может быть следствием недостаточной продукции АХ. На ранних этапах заболевания слабость мышц часто непостоянная, и во многом она зависит от интенсивности физических нагрузок и от повышения температуры тела. В процесс могут избирательно вовлекаться отдельные мышечные группы (локальные формы заболевания). Чаще всего ими являются наружные глазные мышцы и мышцы века, в этом случае развивается двоение (диплопия) и птоз (опущение верхнего века). Если процесс начинается со слабости мышц мягкого нёба, глотки и верхних мышц пищевода, то это проявляется расстройством глотания (дисфагия) и речи (дизартрия). Слабость жевательных и височных мышц и лицевой мускулатуры приводит к затруднению жевания, нарушению дикции и изменению внешнего вида: лицо больных напоминает лик Моны Лизы (Джоконды) Леонардо да Винчи, в связи с чем международная врачебная лига миастении сделала загадочную улыбку Джоконды своим символом. У ряда больных главным симптомом заболевания является одышка вследствие слабости диафрагмы и межреберных мышц. Но локальные, ограниченные расстройства наблюдаются относительно недолго, они обычно распространяются на остальную скелетную мускулатуру, и заболевание принимает тяжелую, опасную для жизни генерализованную форму. В лечении этой болезни используются методы подавления аутоиммунных реакций (препараты коры надпочечников – глюкокортикоиды, цитостатические иммунодепрессанты, оперативное удаление вилочковой железы). Эффективным является метод плазмофереза, при котором клиническое улучшение связано с удалением из крови иммунных комплексов, снижением уровня антител к рецепторам АХ и, следовательно, с повышением их чувствительности к медиатору, что улучшает трансмиттерную функцию синапса. Предложено использовать ингибитор комплемента экулизумаб (eculizumab). У большинства больных уменьшение или полное отсутствие мышечной слабости достигается постоянным приемом препаратов АХЭ, например прозерина, оксазила, местинона, галантамина.

Таким образом, очевидно, что прогресс лечения нейродегенеративных и психических заболеваний связан с созданием новых видов селективных холинергических средств, включая позитивные и негативные модуляторы, и с поиском новых их эндогенных аналогов, подобных описанным выше ЭБМХР и ЭСМХР.

ГЛАВА 2. НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА

История открытия адреналина и норадреналина. Среди первых исследователей физиологии адреналина были российские исследователи Наполеон Цибульский и Владислав Шиманович. В 1891 г. они изготовили водную вытяжку из мозгового слоя надпочечников и показали, что она влияет на кровообращение и дыхание животных. Однако природу вещества они не установили. В 1894 г. английские физиологи Джордж Оливер и Эдвард Альбер Шарпей-Шэфер продемонстрировали на заседании физиологического общества Университетского колледжа Лондона результаты исследования водного, спиртового и глицеринового экстрактов мозгового слоя надпочечников и показали, что экстракт может влиять на кровеносные сосуды, сердце и скелетные мышцы. Но фактор, который оказывал эти эффекты, они не выделили и не определили его природу. Адреналин был выделен из мозгового слоя надпочечников американским биохимиком Джоном Абелем в 1897 г., но очистку препарата, определение его формулы провел американский химик Джокичи Такамине в 1900 г., а в 1904 г. Фридрих Штольц и Франц Флэхер в Германии разработали способ синтеза адреналина. Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин), как и дофамин, относят к катехоламинам (КА). Все эти вещества входят в группу моноаминов, в которую также входит серотонин. Норадреналин продуцируется нейронами и частично хромаффинными клетками мозгового слоя надпочечников, которые продуцируют главным образом адреналин. Таким образом, когда речь идет об адренергических синапсах и нейронах, то имеется в виду, что медиатором является норадреналин, а когда речь идет о катехоламинах как гормонах, то имеется в виду адреналин (около 80%), а также норадреналин и дофамин (около 20% от общего количества катехоламинов). Г. Дэйл в 1906 г. предположил, что реакция тканей и органов на адреналин осуществляется за счет наличия в клетках-мишенях адренорецепторов (АР). В 1948 г. Раймонд Алквист предложил различать два типа АР, а именно альфа-АР и бета-АР. Это позволило объяснить разнонаправленность влияния адреналина (А) и норадреналина (НА) на органы и ткани. Он полагал, что при активации альфа-АР происходит сокращение гладких мышц, а при активации бета-АР – их расслабление. В 1967 г. А. Лэндс и соавт. среди бета-АР выделили два подтипа, т. е. бета$_1$-АР и бета$_2$-АР. При этом полагали, что бета$_1$-АР преимущественно локализованы в сердце, а бета$_2$-АР – в

гладких мышцах. В основе этого деления лежало представление о том, что А и НА одинаково действуют на бета$_1$-АР, в то время как А в 10-50 раз сильнее действует на бета$_2$-АР, чем НА. На основе изучения генома человека в 1989 г. было постулировано существование бета$_3$-АР, после чего он был идентифицирован, а в настоящее время идет интенсивное изучение его роли.

Показана и неоднородность альфа-АР. В 1970 г. И. В. Комиссаров предложил разделить альфа-АР на две группы: альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, так как оказалось, что НА и другие альфа-адреномиметики подавляют высвобождение НА из нейронов, а альфа-адреноблокаторы, наоборот, повышают выделение НА при стимуляции симпатических нервов. Оказалась, что этот механизм подавления высвобождения НА опосредован альфа-АР, расположенными на пресинаптической мембране. Они получили название альфа$_2$-АР, в отличие от тех, что распложены на постсинаптической мембране или вне мембраны (альфа$_1$-АР). Однако в последующем альфа$_2$-АР были обнаружены не только на пресинаптических, но и на постсинаптических структурах во многих тканях, и даже вне синапсов. В последующем методами молекулярного клонирования альфа$_1$-АР были разделены на подгруппы: альфа$_{1A}$-, альфа$_{1B}$-, альфа$_{1C}$- и альфа$_{1D}$-АР. Они различались по фармакологическим свойствам, структуре и локализации. В 1985 г. альфа$_2$-АР также были разделены на подгруппы: альфа$_{2A}$-, альфа$_{2B}$- и альфа$_{2C}$-АР, при этом полагали, что альфа$_{2A}$-АР могут играть роль пресинаптических ауторецепторов [72]. В целом функциональные особенности всех этих разновидностей альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР изучены недостаточно полно.

2.1. Норадренергические нейроны ствола мозга.

В стволе мозга имеется несколько скоплений ядер НА-нейронов, которые обозначаются как области А1, А2, А3, А4, А5, А6 и А7 [166]. Область А1 расположена в продолговатом мозге на границе со спинным мозгом, а область А7 – в среднем мозге. Все эти области имеют связи с корой и подкорковыми образованиями, а также со спинным мозгом. Наиболее крупное из этих скоплений – это область А6. Она получила название голубого пятна (locus coeruleus, LC), или синего пятна. Свое название это место получило в связи с тем, что внутри нейронов имеются гранулы нейромеланина (полимер НА), которые и придают нейронам синий цвет. Иногда это место называют как Pontis (сильно пигментированное ядро моста). Это скопление отличается от

остальных тем, что префронтальная кора контролирует деятельность его нейронов и тем самым делает эти нейроны частично управляемыми. Наиболее детально изучено взаимодействие НА-нейронов ствола мозга с другими отделами мозга именно в отношении нейронов LC. Но в последние годы внимание исследователей также концентрируется и на других скоплениях НА-нейронов, особенно в отношении областей А1 и А2, которые задают уровень бодрствования или уровень возбуждения, в связи с чем в литературе используются англоязычные термины “arousal 1” и “arousal 2”, т. е. возбуждение, обусловленное влиянием НА-нейронов областей А1 и А2 соответственно [166]. Известно, что НА-нейроны LC расположены под покрышкой среднего мозга, на уровне моста, в верхнебоковой части ромбовидной ямки. Аксоны этих нейронов достигают нейронов неокортекса, гиппокампа, миндалины, перегородки (septum), базальных ганглиев, мозжечка. Они также доходят до спинного мозга, в котором контактируют с альфа-мотонейронами и симпатическими нейронами. Число НА-нейронов в голубом пятне у взрослых достигает 22–51 тысячи, при этом имеет место четкое разделение нейронов по функциям, т. е. в зависимости от того, куда направляется аксон нейрона. НА-нейроны LC получают многочисленные аксоны нейронов ретикулярной формации, сенсорных и двигательных систем, а также от «интеллектуальных» систем мозга, в том числе от нейронов префронтальной коры. Это означает, что состояние нейронов голубого пятна (в отличие от других скоплений НА-нейронов ствола мозга) контролируется всеми системами мозга (рис. 5).

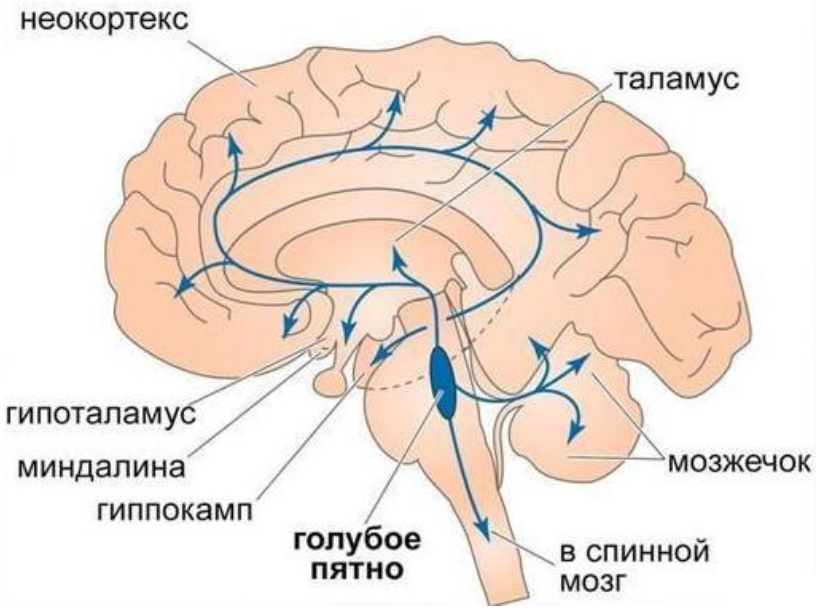

Рис. 5. Проекции нейронов голубого пятна

Одна из основных функций НА-нейронов LC – это регуляция активности мозга, в том числе участие в формировании фазы парадоксального сна. Поэтому у человека при разрушении голубого пятна подавляется эта фаза и возрастает общая продолжительность сна. Так, показано, что при спокойном бодрствовании НА-нейроны LC генерируют 1–3 ПД в секунду, а при предъявлении важных стимулов – 8–10 ПД. Во время фазы медленного сна активность НА-нейронов LC постепенно снижается и прекращается во время фазы быстрого сна. НА-нейроны LC являются важнейшими участниками стресс-реакции, поэтому синтез НА в них при стрессе (в частности, под влиянием кортиколиберина) существенно возрастает. С участием НА-нейронов LC 1) реализуется процесс внимания (совместно с серотонинергическими нейронами дорзальных ядер шва и холинергическими нейронами базального ядра Мейнерта), где НА-нейроны выполняют роль пейсмекера внимания; 2) происходит консолидация памяти, особенно «эмоциональной» памяти (при совместном действии кортизола как гормона стресса; 3) реализуется процесс мышления и обучения. Дегенерация НА-нейронов LC имеет прямое отношение к формированию болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, а их дисфункция причастна к формированию депрессии, СДВГ, аутизма и влияет на течение синдрома Дауна. При старении эти нейроны одни из первых подвергаются дегенерации.

Спинальные холинергические и ганглионарные норадренергические нейроны симпатического отдела ВНС. Как известно [28], в боковых рогах спинного мозга (на уровне от 8-го шейного сегмента до 2-го поясничного сегмента) расположены холинергические нейроны симпатического отдела ВНС. Они получают воздействия от НА-нейронов LC и от нейронов гипоталамуса, но по своей природе они являются холинергическими, т. е. их медиатором является ацетилхолин. Аксоны этих нейронов доходят до вегетативных ганглиев симпатического отдела ВНС, где они переключаются на ганглионарные симпатические норадренергические нейроны. Аксоны этих нейронов достигают висцеральных органов (сердце, сосуды, бронхи, пищеварительный тракт, мочеполовая система) и сенсорных образований (элементы глазного яблока) и воздействуют на них, выделяя НА. Синтез НА в ганглионарных симпатических адренергических нейронах происходит таким же способом, как в НА-нейронах LC. Основная функция НА-нейронов ВНС – это регуляция деятельности иннервируемых ими органов.

Высвобождение НА из окончаний симпатических нервов. Полагают, что в НА-окончаниях симпатических нервов вход ионов Ca^{2+} по потенциалзависимым Са-каналам N-типа играет ключевую роль в сопряжении деполяризации пресинаптической мембраны и высвобождения НА, так как блокада этих каналов подавляет высвобождение НА. В механизмах экзоцитоза, запускаемого ионами Ca^{2+}, участвуют белки, обеспечивающие прикрепление синаптических везикул к клеточной мембране и их дегрануляцию. Если синтез и обратный захват НА не нарушены, то даже длительное раздражение симпатических нервов не приводит к истощению запасов НА в синапсе. Если же потребности в выделении НА возрастают, то вступают в действие регуляторные механизмы, направленные, в частности, на активацию тирозингидроксилазы и дофамин-бета-монооксигеназы.

Надпочечники и плодные оболочки как источник продукции катехоламинов (КА). Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников (феохромоциты) синтезируют А, НА и ДА (дофамин). На долю А приходится, как правило, 70–90% от всех КА. Каждая хромафинная клетка содержит около 30 тысяч хромаффинных гранул, заполненных гормонами. Продукция гормонов возрастает при стрессах, в том числе при гипоксии. Это происходит под влиянием активации симпатических нейронов грудного отдела спинного мозга, холинергические аксоны которых в составе чревного нерва возбуждают хромаффинные клетки надпочечников (по сути, они являются аналогами ганглионарных симпатических нейронов). При действии ацетилхолина возникает локальная деполяризация, в клетку входят ионы Ca^{2+} и содержимое хромаффинных гранул (А, НА, ДА, АТФ, некоторые нейропептиды и их предшественники, хромогранины, дофамин-бета-монооксигеназа) выбрасывается путем экзоцитоза в кровь. Важную роль в повышении секреции А, НА и ДА надпочечниками играют глюкокортикоиды, вырабатываемые корковым веществом надпочечников. Эти гормоны через воротную систему надпочечников поступают непосредственно к хромаффинным клеткам мозгового вещества и индуцируют в них синтез фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы. Под действием глюкокортикоидов возрастает также активность тирозингидроксилазы и дофамин-бета-монооксигеназы. Поэтому длительный стресс, вызывающий повышение секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), приводит к возрастанию синтеза гормонов в корковом (в основном кортизола) и в мозговом (А, НА, ДА) веществе надпочечников.

Надпочечники начинают функционировать во внутриутробном периоде, особенно активно после 21 недели, при этом они продуцируют приблизительно равное количество А, НА и ДА. Кроме того, у плода синтез А, НА и ДА осуществляется хромаффинными клетками параганглиев, в том числе поясничного аортального параганглия (органа Цуккеркандля), который начинает развиваться с 6–7-го месяца внутриутробной жизни, достигая максимальных размеров к моменту родов, а его редукция, как и остальных параганглиев, начинается через 1–1,5 года после рождения. Показано, что экстракт органа Цуккеркандля по силе сосудосуживающего действия превосходит экстракт из мозгового слоя надпочечников. Усиление продукции А, НА и ДА хромаффинными клетками плода происходит под влиянием непосредственного воздействия гипоксии, т. е. без участия нервной системы. Плодные оболочки человека тоже синтезируют А, НА и ДА [279]. Интенсивность этого синтеза возрастает перед родами, что косвенно указывает на их участие в индукции родов (за счет активации альфа$_1$-АР миоцитов матки). Полагают, что на всех этапах эмбриогенеза для его правильного течения необходимы основные медиаторы, в том числе А, НА и ДА [7]. Очевидно, что большая потребность плода в интенсивной продукции А, НА и ДА обусловлена тем, что все они способны оказывать нейропротекторное действие, особенно в условиях гипоксии или при активации перекисного окисления, а также способны стимулировать нейрогенез. Кроме того, во время беременности А играет важную роль в торможении сократительной деятельности матки (за счет активации бета$_2$-АР и бета$_3$-АР миоцитов матки) и тем самым способствует вынашиванию плода; этому также способствует повышение при беременности содержания в крови и в околоплодных водах эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР), который в десятки раз повышает эффективность активации бета-АР миометрия и нейронов и препятствует десенситизации бета-АР [4]. В родах А и НА способствуют родовой деятельности (за счет активации альфа$_1$-АР миоцитов матки и повышения синтеза окситоциновых рецепторов в них) и одновременно выполняют нейропротекторную функцию.

Синтез А, НА и ДА в нейронах и в хромаффинных клетках. Как известно [6], все три вещества синтезируются из L-тирозина. Первоначально из него образуется диоксифениланин, или 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА), из которого образуется дофамин, из него образуется норадреналин (НА), который в хромаффинных клетках превращается в адреналин (А). Образование ДОФА из тирозина про-

исходит с участием тирозингидроксилазы в присутствии тетрагидробиоптерина (H_4БП); образование дофамина из ДОФА происходит с участием ДОФА-декарбоксилазы в присутствии пиридоксальфосфата (витамина B_6); образование НА из дофамина происходит с участием дофамин-бета-гидроксилазы в присутствии ионов меди, H_4БП и аскорбиновой кислоты (витамина С); образование А из НА происходит с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, благодаря которой происходит присоединение метильной группы (CH_3) к НА. В НА-нейронах ферменты, ответственные за синтез НА, образуются в теле нейрона. По аксонам они переносятся в окончание аксона. Гидроксилирование тирозина с образованием ДОФА и декарбоксилирование ДОФА с образованием дофамина происходит в цитоплазме. Затем примерно 50% дофамина путем активного транспорта переносится в пузырьки, содержащие дофамин-бета-монооксигеназу, и здесь дофамин превращается в НА. Остальной дофамин претерпевает сначала дезаминирование (с образованием 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты), а затем О-метилирование (с образованием гомованилиновой кислоты). В мозговом веществе надпочечников имеются два типа катехоламинпродуцирующих клеток: НА- и А-клетки. В клетках, продуцирующих А, имеется фермент фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза. В этих клетках НА выходит из хромаффинных гранул в цитоплазму (видимо, путем диффузии) и здесь подвергается метилированию с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, превращаясь в А. Последний вновь входит в гранулы и хранится в них до момента высвобождения. У взрослых на долю А приходится около 80%, а на долю НА и ДА – 20%.

Ферменты, участвующие в синтезе КА. Относительно тирозингидроксилазы (тирозин-3-монооксигеназы), которая превращает тирозин в ДОФА, известно [6], что она является Fe^{2+}-зависимым ферментом с молекулярной массой 62 кД. Она присутствует, главным образом, в цитозоле, хотя часть ее молекул находится в плазматической мембране. Коферментом ее является тетрагидробиоптерин (H_4БП). Активность этого фермента аллостерически ингибируют (по механизму отрицательной обратной связи) А, НА и ДОФА. Ее также ингибирует альфа-метил-паратирозин (метирозин). Активность фермента повышается за счет фосфорилирования различных остатков серина с участием протеинкиназы А (ПКА), протеинкиназы С (ПКС), кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы (СаМКII), митоген-активированной протеинкиназы (МАР-киназы), в том числе внекле-

точно регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1 и ERK2). Активность фермента повышается при активации симпатических нервов, раздражение которых сопровождается отсроченным повышением экспрессии гена тирозингидроксилазы. Активность тирозингидроксилазы повышают лептин, продуцируемый адипоцитами, а также глюкокортикоиды, кокаин, цАМФ, никотин. Снижение активности тирозингидроксилазы приводит к нарушению синтеза А, НА и ДА, что формирует прогрессирующую энцефалопатию. Активность фермента в нейронах мозга снижена при болезни Паркинсона, при болезни Альцгеймера, а также при аутоиммунном полиэндокринном синдроме. Относительно ДОФА-декарбоксилазы, которая превращает ДОФА в дофамин, известно, что ее коферментом является пиридоксальфосфат. Относительно дофамин-бета-гидроксилазы **(**дофамин-бета-монооксигеназы, или дофамин-бета-оксидазы), которая превращает дофамин в НА, сообщается, что ее коферментами являются ионы Cu^{2+}, аскорбиновая кислота и H_4БП. Для проявления каталитической активности фермент нуждается в молекулярном кислороде. Оптимум pH дофамингидроксилазы (5,0–5,5) совпадает со значением pH в секреторных гранулах. Биосинтез фермента и его каталитическая активность регулируются многими факторами. Мутации этого фермента имеют отношение к формированию алкоголизма, табакокурения, СДВГ, шизофрении и болезни Альцгеймера. Относительно фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, которая метилирует НА и превращает его в А, известно, что источником метильной группы для нее служит S-аденозил-L-метионин (SAM). В ответ на стресс возрастает экспрессия фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (под влиянием глюкокортикоидов, а также под влиянием активации нейронов). Это приводит к тому, что во время стресса в надпочечниках повышается продукция А, так как А вызывает более глубокое воздействие на организм, чем НА. Активность этого фермента повышена при витилиго (в кератиноцитах повышено образование адреналина), но снижена при болезни Альцгеймера. Ингибиторами фермента являются бензимидазолы, хинолоны и пурины (АТФ, аденозин). Дефицит S-аденозил-L-метионина (SAM), который возникает, например, под влиянием L-гомоцистеина, также снижает активность фермента. Вместо SAM можно искусственно вводить в организм бетаин, который также является источником метильных групп. Введение бетаина, в частности, предлагается использовать для повышения репарационной способности печени при алкоголизме, так как А является более мощным фактором активации выведения продуктов алкоголя, чем НА.

Метаболизм А и НА. В крови и в тканях А и НА быстро разрушаются – полупериод их жизни составляет 1–3 минуты [6]. Инактивация А и НА осуществляется путем их связывания с серной и глюкуроновой кислотами, т. е. за счет образования соответствующих парных коньюгатов, а также за счет хиноидного окисления (с участием катехолоксидазы, цитохромоксидазы), окислительного дезаминирования (с участием моноаминоксидазы, или МАО) и окислительного метилирования (с участием катехол-О-метилтрансферазы, или КОМТ). Кроме того, А и НА разрушаются сульфотрансферазами. При хиноидном окислении образуются физиологически активные вещества (свободные радикалы), в частности адренохром и адренолютин. Полагают, что ферментативное расщепление в адренергическом синапсе играет гораздо меньшую роль, чем в расщеплении ацетилхолина в холинергическом синапсе, а первое место в инактивации А и НА играет обратный захват. Это видно, например, из того, что блокаторы обратного захвата КА (эфедрин, кокаин, имипрамин) значительно усиливают эффекты НА, а ингибиторы МАО и КОМТ – намного слабее. МАО разрушает НА, попавший в аксоплазму, а КОМТ (особенно в печени) имеет важнейшее значение для инактивации в крови эндогенных и экзогенных А, НА, ДА, а также синтетических бета-адреномиметиков (например, гинипрала). МАО и КОМТ присутствуют во многих органах и тканях. Особенно высока их активность в печени и почках. В то же время в НА-нейронах активность КОМТ очень низкая. Эти два фермента различаются и по внутриклеточной локализации: МАО преимущественно связана с наружной мембраной митохондрий (в том числе в НА-окончаниях), а КОМТ находится в цитоплазме. Различают две изоформы МАО: форму А и форму В. Их соотношение в разных НА-нейронах ЦНС и разных органах широко варьируется. При этом МАО-А разрушает КА внутри нейрона, а МАО-В – за пределами нейрона. В результате активности МАО образуется большое число недоокисленных реакционноспособных радикалов и нейротоксинов, биологическая роль которых остается неясной. Возможно, они участвуют в регуляции обмена ряда тормозных и возбуждающих медиаторов – аминокислот.

Различные воздействия и вещества могут менять активность МАО, например, под влиянием стресса активность МАО-А возрастает, а активность МАО-В понижается. Прогестерон, гидрокортизон и дексаметазон повышают активность МАО клеток надпочечников быка в 1,5–2,5 раза, а 17-бета-эстрадиол снижает ее в два раза. Кровь и

моча человека и животных содержат трибулин – эндогенный ингибитор МАО непептидной природы. Большая часть А и НА, поступающих в кровь, будь то из мозгового вещества надпочечников или из НА-окончаний, метилируется КОМТ с образованием соответственно метанефрина и норметанефрина. Главный метаболит А и НА, выделяемый с мочой, – это 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота, которую часто (хотя и неточно) называют ванилилминдальной кислотой. При старении клиренс адреналина снижается.

Обратный, или нейрональный захват НА. Транспортер НА (NET). Помимо ферментативного пути снижения содержания НА в синаптической щели или во внеклеточном пространстве инактивация НА обеспечивается его вымыванием и диффузией из мест высвобождения в коронарный кровоток, а также за счет обратного захвата НА нервными терминалями с участием транспортера НА [113]. В большинстве органов именно обратный захват обеспечивает прекращение действия НА. В кровеносных сосудах и в других тканях, где синаптические щели НА-синапсов достаточно широки, роль обратного захвата НА не столь велика – его значительная часть инактивируется путем экстранейронального захвата, ферментативного расщепления и диффузии. При этом обратный захват НА может быть ведущим путем его инактивации, как это характерно для сердца взрослых. Подавление обратного поглощения НА, например, кокаином приводит к потенциации симпатических ответов. Инактивация НА происходит медленнее, чем инактивация ацетилхолина. Поэтому НА-влияния более продолжительны (до десятков секунд после прекращения симпатической стимуляции), чем холинергические.

Механизм обратного (нейронального) захвата НА играет важную роль в работе адренергического синапса. Он осуществляется с участием специфического НА-переносчика, или транспортера (NET). НА-транспортер относится к семейству моноаминовых переносчиков, которые находятся в плазматической мембране (плазматические транспортеры, или plasma membrane monoamine transporters, или PMMATs) либо в везикулах (везикулярные транспортеры, или vesicular monoamine transporters, VMATs). В англоязычной литературе плазматическим транспортерам (Т) присвоены аббревиатуры, указывающие на природу транспортируемого вещества – серотонина (SERT), НА, или норэпинефрина (NET), дофамина (DAT). Транспортер NET кодируется геном SLC6A2, входящим в семейство SLC6. Гены плазматических транспортеров моноаминов экспрессированы в дендритах

и в аксонах соответствующих моноаминергических нейронов. Ингибиторы обратного захвата моноаминов, в том числе НА, блокируют функцию и везикулярных, и плазматических транспортеров. Синтезирован ряд препаратов, получивших название ингибиторы обратного захвата (ИОЗ) моноаминов. Среди них ИОЗ НА – ребоксетин (эдронакс) и атомоксетин (страттера), ИОЗ НА и серотонина – венлафаксин (велаксин, велафакс, венлаксор, эфевелон), десвенлафаксин сукцинат, дулоксетин (симбалта), метилфенидат, милнаципран (иксел), миртазапин; ИОЗ НА и дофамина – бупропион (велбутрин, зибан); ИОЗ НА, дофамина и серотонина – сибутрамин и модафинил.

Ряд наркотиков оказывает свой эффект за счет ингибирования обратного захвата НА. Так, полагают, что наркотик метамфетамин является ИОЗ серотонина и НА, а кокаин – ИОЗ серотонина, НА и дофамина. Полагают, что переносчик НА играет важную роль в деятельности НА-синапса. В частности, переносчик обеспечивает явление синаптической пластичности. Переносчик может функционировать и как канал или как молекула, меняющая свое сродство к медиатору под влиянием аллостерических воздействий.

Экстранейрональный захват. Существует также система экстранейронального захвата КА (захват 2-го типа). Она обладает низким сродством к НА, несколько более высоким – к А и еще более высоким – к изопреналину. Эта система распространена повсеместно: она обнаружена в клетках глии, печени, миокарда и других органов. Экстранейрональный захват не блокируется имипрамином и кокаином. В условиях ненарушенного нейронального захвата его роль, видимо, невелика. Полагают, что он имеет большее значение для удаления КА крови, чем для инактивации КА, выделившихся нервными окончаниями [52].

Предшественники синтеза КА – L-фенилаланин и тирозин. L-фенилаланин является предшественником тирозина и является одной из восьми незаменимых аминокислот (лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, треонин, триптофан и пролин), так как единственным источником фенилаланина является пища (молоко, сыр, творог, яйца, лесной орех, рис, арахис, авокадо, бананы, фасоль, миндаль, сельдь соленая, семена кунжута, семена тыквы). По данным экспертов ФАО и ВОЗ, в суточном рационе взрослого человека должно быть 2–4 г фенилаланина. Считается, что дефицит фенилаланина снижает продукцию КА и продукцию йодсодержащих гормонов щитовидной железы. В организме человека и животных 80–90% фенил-

аланина включается в состав белков, а остальная часть превращается в тирозин, который идет на синтез адреналина, НА, дофамина, тироксина, трийодтиронина и меланина. В норме превращение фенилаланина в тирозин (путем гидроксилирования) происходит в печени и почках. При фенилкетонурии превращение в тирозин блокировано и фенилаланин превращается в фениллактат и фенилацетилглутамин. Это связано с генетическим дефектом фенилаланингидроксилазы, которая в норме переводит фенилаланин в тирозин. Фенилкетонурия, наблюдающаяся при повышении уровня фенилаланина выше 20 мг/л или выше 120 мкМ, протекает в трех вариантах [336]. Классическая форма фенилкетонурии (ФКУ): ее частота составляет 1:10 000, при которой имеет место полный или почти полный дефицит активности фенилаланингидроксилазы. Нейротоксическое действие избытка фенилаланина объясняется активацией перекисного окисления липидов в нейронах, индукцией апоптоза (за счет активации RhoA-сигнального пути), ингибированием экспрессии мозгового нейротрофина (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), снижением активности внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) и снижением активности протеинкиназы Akt. При отсутствии диетического ограничения поступления фенилаланина у большинства детей с ФКУ развивается глубокая и необратимая олигофрения, атрофия коры, микроцефалия, а также задержка физического развития, формирование судорожного синдрома и нарушение пигментации. Все это является следствием высоких концентраций фенилаланина, превышающих норму в 20–30 раз. Имеются еще две формы фенилкетонурии. Одна из них называется «не фенилкетонурия при наличии гиперфенилаланинемии», а вторая – вариантная фенилкетонурия, связанная с мутацией гена, контролирующего метаболизм тетрагидробиоптерина, или H_4БП. Обе формы протекают более мягко, без выраженного нарушения когнитивных функций.

Кроме фенилкетонурии имеется патология, связанная с низким уровнем в крови H_4БП, который синтезируется преимущественно в печени и является кофактором для таких ферментов, как фенилаланингидроксилаза, тирозингидроксилаза, гидроксилаза триптофана, NO-синтаза и др. Для этой патологии характерна задержка умственного и физического развития, центральная гипотония и периферическая спастичность. Ее клинические проявления зависят от того фермента, дисфункция которого наиболее выражена. Своевременная диагностика этого состояния позволяет его купировать путем введения

H_4БП или его аналога, например сапропроптерина дихлорида. Дефицит фенилаланина также нарушает деятельность мозга, так как уменьшает синтез дофамина и КА.

Тирозин. Непосредственным предшественником КА является ароматическая аминокислота тирозин. Это условно заменимая аминокислота, так как образуется в организме из фенилаланина, незаменимой аминокислоты [6]. Природными источниками тирозина являются молоко, молочные продукты, мясо, рыба, яйца, горох, фасоль, семечки тыквы, кунжут, арахис, миндаль, авокадо, бананы. Согласно мнению экспертов ФАО и ВОЗ, для взрослого человека в сутки рекомендуется до 3–4 г тирозина и 2–4 г фенилаланина [31]. При дефиците тирозина может снижаться содержание тироксина, трийодтиронина, что приводит к гипотиреозу, к снижению продукции НА, А и ДА (что индуцирует депрессивное состояние), к развитию гипотонии, гипотермии, синдрома беспокойных ног (ощущение тяжести в икроножных мышцах) и к снижению когнитивных способностей. Кроме того, при дефиците тирозина снижается продукция меланина, что приводит к снижению пигментации кожи и к явлению альбинизма.

В организме человека и животных тирозин образуется из фенилаланина в результате необратимого гидроксилирования фенилаланина с помощью фенилаланингидроксилазы, коферментом которой служат H_4БП и Fe^{2+} (подробнее о ней говорилось выше). Фенилаланингидроксилаза преимущественно находится в печени, почках и в меньшей степени – в мозговой ткани. В печени тирозин превращается в фумарат и ацетоацетат, т. е. становится источником энергии; в меланоцитах тирозин превращается в меланины; в НА- и ДА-нейронах и в хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников тирозин превращается в А, НА и ДА, а в фолликулах щитовидной железы – в йодтиронины (T_3 иT_4). Во всех этих превращениях принимают участие специфические ферменты. Так, превращение в меланин в эпидермальных меланоцитах происходит по схеме тирозин → ДОФА (с участием тирозиназы; кофактор – Cu^{2+}) → ДОФАхром → 5,6-дигидрооксиндол → меланины. Этот процесс происходит в специализированных органеллах, или меланосомах. Среди меланинов преобладают два типа пигментов: эумеланины, т. е. пигменты черного или коричневого цвета, и феомеланины (желтые или красно-коричневые пигменты, входящие в основном в состав волос). Меланоциты у людей различных пигментационных фенотипов отличаются по уровню продукции меланина и по типам меланинов. Поэтому цвет

кожи зависит от распределения меланоцитов и количества в них разных типов меланинов. При врожденном дефекте тирозиназы меланины не синтезируются, что является сутью альбинизма. У альбиносов слабая окраска кожи, светлые волосы и красноватый цвет радужки (из-за просвечивающих капилляров); у них повышена чувствительность к солнцу, что увеличивает вероятность развития у них рака кожи. В щитовидной железе тирозин превращается в трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4). Они представляют собой два остатка тирозина, каждый из которых связывает по 2 атома йода (тетрайодтиронин) или по 2 и по одному атому (трийодтиронин). Йодтиронины синтезируются в составе тиреоглобулина в фолликулах. Тиреоглобулин – это гликопротеин с молекулярной массой 600 кД, содержащий 115 остатков тирозина. Эти остатки непосредственно йодируются в составе белка, в результате чего возникают йодтиронины. Вначале фолликулы щитовидной железы захватывают йод, окисляют его (т. е. переводят его из I^- в I^+) с участием гемсодержащей тиреопероксидазы. Окисленный йод взаимодействует с остатками тирозина в молекуле тиреоглобулина. Эта реакция также идет под влиянием тиреопероксидазы. Йод присоединяется к тирозину, образуя монойодтирозин и дийодтирозин (МИТ и ДИТ). Две молекулы ДИТ конденсируются с образованием тетрайодтиронина, а МИТ и ДИТ – с образованием трийодтиронина. Далее йодтиреоглобулин транспортируется из коллоида в фолликулярную клетку и в ней подвергается гидролизу с участием лизосомальных гидролаз с высвобождением йодтиронинов. В нормальных условиях щитовидная железа в сутки продуцирует 80–100 мкг T_4 и 5 мкг T_3. Еще 22–25 мкг T_2 в сутки образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях. Затем йодтиронины связываются тироксинсвязывающим глобулином и (в меньшей степени) тироксинсвязывающим преальбумином и в связанном виде разносятся по организму. Биологический эффект оказывают свободные йодтиронины (причем в основном это T_3, т. е. трийодтиронин). Из тирозина в организме также синтезируется тирамин, а в растениях из тирозина синтезируются алкалоиды морфин и кодеин. Тирозин входит в состав всех белков, особенно его много в пепсине и инсулине.

Патология метаболизма тирозина проявляется в таких заболеваниях, как тирозинемии I, II и III типов – т. е. тирозиноз, синдром Рихнера – Ханхорта и тирозинемия новорожденных [6]. Тирозинемия проявляется в повышенном содержании тирозина в крови (выше 500 мкМ). Тирозинемия типа I обусловлена дефектом фумарилацетоацетатгидро-

лазы, которая в печени участвует в превращении тирозина в глюкозу. Избыток тирозина приводит к развитию печеночной недостаточности и ранней (до 10 лет) гибели ребенка. Тирозинемия типа II (синдром Рихнера – Ханхорта) обусловлена дефектом тирозинаминтрансферазы, которая в печени способствует переходу тирозина в глюкозу. Для этой патологии характерно поражение глаз и кожи, умеренная умственная отсталость и нарушение координации движений. Тирозинемия типа III, или тирозинемия новорожденных, обусловлена кратковременным снижением активности фермента (парагидроксифенилпируватдиоксигеназы), который также участвует в превращении тирозина в глюкозу.

Нарушение образования дофамина из тирозина в ДА-нейронах черной субстанции лежит в основе болезни Паркинсона. Она обусловлена уменьшением экспрессии в ДА-ергических нейронах тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы, что и приводит к дефициту образования ДА. Это снижает эффективность тормозных ДА-ергических воздействий и усиливает активность холинергических и глутаматергических воздействий. При снижении уровня тирозина происходит также развитие депрессивного состояния, так как снижается уровень ДА и НА.

Транспорт тирозина. Тирозин всасывается в кишечнике и через воротную систему печени и по лимфатическим сосудам попадает в кровь, а с ней – к потребителям. Транспортируется тирозин по механизму вторично-активного транспорта с участием транспортной L-системы, или системы LAT1, т. е. L-type amino acid transporter 1, предназначенной также для транспорта больших нейтральных кислот: валина, изолейцина, лейцина, фенилаланина и триптофана. Поэтому между этими аминокислотами имеется конкуренция за переносчики, например, тирозин и триптофан конкурируют с лейцином и изолейцином. Полагают, что транспорт тирозина (как и других нейтральных кислот) может осуществляться также с помощью гамма-глутамильного цикла. Содержание тирозина в крови в норме составляет 10–15 мг/л. Введение фенилаланина (тест на толерантность) в норме повышает уровень тирозина.

Физиологические эффекты свободного тирозина. Тирозин повышает функциональное состояние префронтальных ДА-ергических нейронов, ответственных за когнитивные функции, за процессы запоминания, что послужило основой для применения тирозина с целью повышения когнитивных функций [339] или в качестве антиде-

прессанта [359]. Тирозин, подобно триптофану, гистидину и милдронату, повышает эффективность активации бета-АР, что показано в опытах с сегментами трахеи коровы (рис. 6), миометрием крысы (рис. 7) и человека, коронарной артерии свиньи, а также в отношении кардиомиоцитов человека и крысы [61]. Тирозин снимает адреноблокирующее действие пропранолола (неселективного антагониста бета$_1$-, бета$_2$- и бета$_3$-АР) в опытах с миокардом крысы [14] и миометрием крысы [42]. Следовательно, тирозин проявляет бета-адреносенсибилизирующую активность, т. е. является положительным аллостерическим модулятором (ПАМ) бета-АР, что дает основание рассматривать его в качестве компонента эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР).

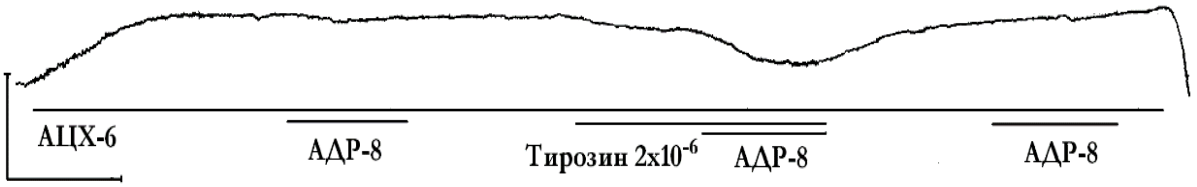

Рис. 6. Механограмма продольной полоски трахеи коровы, демонстрирующая ЭСБАР-активность тирозина ($2x10^{-6}$ г/мл) (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38]). Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия ацетилхолина (10^{-6} г/мл, АЦХ-6), адреналина (10^{-8} г/мл, АДР-8) и тирозина ($2x10^{-6}$ г/мл). Калибровка 10 мН, 10 мин

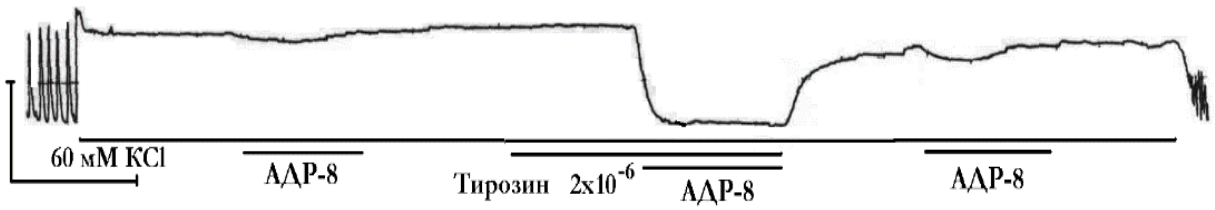

Рис. 7. Сократительные эффекты адреналина (10^{-8} г/мл; АДР-8) и тирозина ($2x10^{-6}$ г/мл) на продольных полосках рога матки небеременных крыс на фоне их тонической активности, вызванной гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38]). Калибровка – 10 мН, 10 мин

В опытах с сегментами почечной артерией коровы тирозин, подобно гистидину и триптофану, повышает вазоконстрикторный эффект адреналина и восстанавливает его, если он был снижен под влиянием лизофосфатидилхолина [20]. Это означает, что тирозин проявляет альфа-адреносенсибилизирующую активность, т. е. является ПАМ для альфа-АР. В опытах с миокардом (из ушка правого предсердия)

пациентов с сердечной недостаточностью тирозин проявляет положительный инотропный эффект [11]. Все это указывает на то, что тирозин как предшественник синтеза ДА, НА и А, вероятно, играет важную роль в ЦНС и на периферии, повышая эффективность активации всех видов АР.

2.2. Адренорецепторы

Все рецепторы, с участием которых А и НА оказывают физиологические эффекты, носят название адренорецепторы (АР). В настоящее время они подразделятся на 10 типов: альфа$_{1A}$-, альфа$_{1B}$-, альфа$_{1C}$-, альфа$_{1D}$-АР; альфа$_{2A}$-, альфа$_{2B}$- и альфа$_{2C}$-АР; а также бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР [2, 5, 29, 30, 52, 61]. Все они являются метаботропными семидоменными рецепторами и входят в суперсемейство рецепторов, ассоциированных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs). В частности, альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, как правило, ассоциированы с Gi-белком и поэтому при своем действии снижают активность протеинкиназы А (ПКА), в то время как бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР ассоциированы с Gs-белком (но возможно их переключение на Gi-белки), и поэтому при их активации повышается активность ПКА. Рецепторы отличаются между собой по локализации, по механизму действия, по физиологическому эффекту, по сродству к А и НА и другим характеристикам. Считается, что в ЦНС имеются все 10 типов рецепторов, при этом на пресинаптической мембране локализуются альфа$_2$-АР и бета$_2$-АР. За счет них регулируется выброс НА из пресинапса, причем при активации альфа$_2$-АР он снижается, т. е. альфа$_2$-АР выполняют функцию отрицательного ауторецептора, а при активации бета$_2$-АР он возрастает, т. е. бета$_2$-АР – это положительный ауторецептор. На постсинаптической мембране локализуются все 10 видов АР, но конкретный набор АР зависит от места расположения адренергического синапса и его физиологической роли. Однако пока нет единого представления о закономерностях локализации всех видов АР. Для каждого подтипа АР имеются отдельные гены. Эти 10 генов расположены в различных хромосомах. Например, у человека гены альфа$_{2A}$-АР, альфа$_{2B}$-АР и альфа$_{2C}$-АР локализуются соответственно на 10-й, 2-й и 4-й хромосоме. Введение в культивируемые клетки насекомых гена бета$_2$-АР человека приводило к тому, что каждая клетка начинала стабильно синтезировать до 350 тысяч бета$_2$-АР и необходимый для сопряжения G-белок. Активация таких рецепторов агонистом сопровождалась повышением активности аденилатциклазы.

Как и другие клеточные рецепторы, АР синтезируются с участием рибосом в эндоплазматическом ретикулюме клетки. После синтеза они «дозревают» в аппарате Гольжди, откуда транслоцируются в плазматическую мембрану. При активации рецепторов КА они могут подвергаться десенситизации (снижение эффективности их активации) и интернализации, т. е. погружению в цитозоль, где происходит оценка состояния рецептора. Если его реставрация возможна (с помощью белков-шаперонов), рецептор возвращается в мембрану. Если рецептор не подлежит репарции, то с помощью малых ГТФ-аз он направляется в лизосомы, в которых подвергается полному разрушению.

Строение АР. Считается [5, 36], что альфа$_1$-АР состоят из 466–560 аминокислотных остатков, альфа$_2$-АР – из 450–461 остатка, бета$_1$-АР – из 477, бета$_2$-АР – из 413, а бета$_3$-АР – из 402. Все АР состоят из семи трансмембранных доменов (М1-М7), которые соединены между собой тремя внутриклеточными (С1-С3) и тремя внеклеточными (Е1-Е3) петлями. Рецепторы имеют внеклеточный N-концевой (с двумя углеводными остатками) и внутриклеточный С-концевой фрагменты. Цепь семь раз пронизывает поверхностную мембрану клетки, образуя в местах соприкосновения с мембраной так называемые «стопки»; центральные стопки (3, 4, 5 и 6-я) совместно с двумя углеводными остатками N-концевого фрагмента формируют связывающее место для агониста. В частности, для бета$_2$-АР ключевую роль в процессе связывания агониста играет серин 204 и 207, а также, вероятно, аспарагин 113 в 3-м домене, а для связывания конкурентных антагонистов, вероятно, необходим остаток триптофана. Взаимодействие активированного рецептора с G-белком осуществляется с участием 3-й внутриклеточной петли, соединяющей 5-й и 6-й трансмембранные домены. На С-концевом фрагменте находятся сайты, которые подвергаются фосфорилированию, и сайт, к которому присоединяется белок бета-аррестин. Присоединение этого белка снижает эффективность активации АР и вызывает его интернализацию, т. е. погружение в цитозоль.

Механизм передачи сигнала от АР к внутриклеточным эффекторам. При взаимодействии агониста с АР активируется G-белок, в том числе для альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР – это Gi-белок, а для бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР – это, как правило, Gs-белок, хотя при определенных условиях, например под влиянием бета-аррестина, может происходить переключение (switch) передачи сигнала от рецептора не к Gs-белку, а к Gi-белку, как это отмечено для бета$_2$-АР кардиомио-

цитов. Активированный G-белок меняет активность аденилатциклазы (Gs – повышает, Gi – снижает), в результате чего, соответственно, возрастает или снижается содержание цАМФ и активность ПКА. Это вызывает изменение работы внутриклеточных механизмов (К- и/или Са-каналы, Са-насосы). Возможны и дополнительные механизмы, связанные со способностью ПКА менять активность сигнальных путей (МАР-киназного пути, Akt-киназного пути), которые влияют на экспрессию генов белков, участвующих в регуляции клеточного цикла или апоптоза [5, 29, 30].

Детерминация активации АР. Для того чтобы прекратить передачу сигнала от рецептора внутрь клетки, существует (как и в других рецепторных системах) механизм детерминации. Он включает в себя два процесса – фосфорилирование и интернализацию рецептора. Фосфорилирование происходит с участием киназы АР, которая является разновидностью киназ рецепторов, ассоциированных с G-белком (GRK), либо с участием ПКА и ПКС. В частности, фосфорилирование с участием киназы АР происходит по остаткам серина, расположенным на С-концевом (цитоплазматическом) фрагменте рецептора. Фосфорилирование бета$_2$-АР с участием ПКА и ПКС происходит по серину 262, который расположен в области передачи сигнала от рецептора на G-белок, т. е. на 3-й внутриклеточной петле. В результате фосфорилирования эффективность активации рецептора снижается, т. е. происходит его десенситизация, что особенно выражено при действии киназы бета$_2$-АР и бета$_1$-АР. В то же время киназа бета$_3$-АР слабо фосфорилирует этот рецептор, в связи с чем активация бета$_3$-АР протекает без выраженной десенситизации. Одновременно рецептор подвергается и процессу дефосфорилирования с участием фосфатаз, благодаря чему восстанавливается эффективность активации АР. Рецепторы также имеют сайт для связывания с бета-аррестином, который находится в области передачи сигнала от рецептора на G-белок, т. е. в области 3-й внутриклеточной петли. Бета-аррестин взаимодействует с фосфорилированной формой АР. Он увлекает рецепторы в цитозоль, т. е. инициирует его интернализацию, уменьшая тем самым количество АР на поверхности клеток, что также способствует их десенситизации. Внутри клетки рецептор подвергается либо репарации и возвращению в плазматическую мембрану, либо лизосомальному разрушению. Не исключено, что на С-концевом фрагменте может быть сайт для связывания эндогенного сенсибилизатора АР (ЭСБАР) и его аналогов, в том числе гистидина, тирозина и трип-

тофана, благодаря чему снижается скорость фосфорилирования или повышается скорость дефосфорилирования с участием фосфатаз АР.

Локализация АР. АР найдены во всех клетках органов и тканей, что говорит о важности участия А и НА в регуляции висцеральных функций и деятельности мозга. Установлена возможность одновременного присутствия АР разных подтипов на одной и той же клеточной мембране, вследствие чего ответ структуры на воздействие КА определяется количественным соотношением альфа-АР и бета-АР, а также концентрацией агониста. Экспрессия отдельных подтипов АР зависит от вида клеток, гормонального фона и других факторов. Например, в продольной мускулатуре рога матки небеременной крысы доминирует популяция бета$_2$-АР, а в циркулярной мускулатуре матки – популяция альфа-АР; однако во время беременности в циркулярном слое возрастает экспрессия бета$_2$-АР. Второй пример: в миометрии небеременных женщин доминирует альфа-АР, а в миометрии беременных женщин доминирует бета$_2$-АР, а накануне родов и в родах вновь доминируют альфа-АР [4]. Физиологический эффект КА зависит от вида рецепторов и их локализации. Это положение будет детально проанализировано ниже. Здесь лишь приведем один пример. Так, активация бета$_2$-АР миоцитов матки беременных женщин, трахеи, бронхов, коронарных сосудов, как правило, вызывает их релаксацию, в то время как активация бета$_2$-АР кардиомиоцитов повышает силу и частоту сердечных сокращений.

Неселективные адреномиметики и адренолитики. Имеются вещества, подобные НА и адреналину, т. е. адреномиметики, которые способны одновременно активировать все виды АР за счет ингибирования обратного захвата НА, например эфедрин и амфетамин. Эфедрин – это препарат, приготовленный на основе психоактивного алкалоида, содержащегося в различных видах эфедры (*Ephedra L.*), в том числе в эфедре хвощевой. Эфедрин активирует все виды альфа- и бета-АР, одновременно он усиливает выделение НА из симпатических терминалей за счет блокады обратного захвата НА и повышает чувствительность всех видов АР к НА и адреналину, т. е. является своеобразным сенсибилизатором всех видов АР. Амфетамин является синтетическим препаратом, психоактивным веществом. Он был синтезирован еще в 1887 г. Первоначально амфетамин использовался как заменитель эфедрина для лечения бронхиальной астмы. В последующем было установлено, что он является ИОЗ, т. е. ингибитором обратного захвата НА, поэтому при его действии повышается выделе-

ние НА из окончаний симпатических нервных волокон. В последующем было синтезировано множество подобных ИОЗ норадреналина, среди которых ребоксетин (эдронакс) и атомоксетин (страттера), а также ИОЗ серотонина и НА, среди них – метилфенидат, венлафаксин (велаксин, велафакс, венлаксор, эфевелон), десвенлафаксин сукцинат, дулоксетин (симбалта), милнаципран (иксел), миртазапин; ИОЗ дофамина и НА, среди которых – бупропион (велбутрин, зибан), а также ИОЗ серотонина, дофамина и НА, среди них – модафинил и сибутрамин. Из них широкое применение получили метилфенидат и модафинил, в частности, для повышения когнитивных процессов. Имеются также вещества, блокирующие синтез НА и тем самым блокирующие его выделение из пресинапса. Они получили название симпатолитиков (адренолитиков). Среди них – резерпин (раунатин), который представляет собой алкалоид кустарника раувольфии змеиной (*Rauwólfia serpentína*), а также синтетический препарат гуанетидин (октадин). Оба препарата используются в клинической практике, например при лечении гипертонической болезни. Имеются также синтетические препараты, которые неселективно блокируют все виды альфа-АР и все виды бета-АР. Их тоже называют адренолитиками. Среди них – карведилол, лабеталол и проксодолол.

Селективные агонисты и антагонисты АР. В настоящее время синтезирован большой арсенал селективных агонистов и антагонистов АР, что позволяет избирательно воздействовать на активность различных АР. Так, для альфа$_1$-АР селективными агонистами являются фенилэфрин, метоксамин, нафазолин. Селективными антагонистами (блокаторами) для них являются празозин, урапидил, 5-метилурапидил, препараты WB 4101 и ВМУ 7378, а неселективным блокатором, т. е. блокирующим и альфа$_1$-, и альфа$_2$-АР, – фентоламин. Для альфа$_2$-АР селективными агонистами являются клонидин, гуанфацин, препарат B-HT 920, селективным антагонистом – йохимбин, а неселективным блокатором, т. е. блокирующим и альфа$_1$-, и альфа$_2$-АР, – фентоламин.

Неселективным агонистом бета$_1$-АР, бета$_2$-АР, бета$_3$-АР является изопреналин, а неселективным антагонистом – пропранолол (анаприлин, обзидан) и бупранолол. Для бета$_1$-АР селективным агонистом является добутамин, а селективными антагонистами – атенолол, бисопролол, бетаксолол, метопролол, небиволол, талинолол, эсмолол, преапарат CGP-20712A. Для бета$_2$-АР селективными агонистами являются гинипрал, фенотерол (партусистен), тербуталин, ритодрин, метапроте-

ренол, сальбутамол, сальметерол, бутоксамин, препарат KUR-1246, а селективным антагонистом является препарат ICI-118551. Для бета$_3$-АР селективным агонистом являются препарат SR58611, или амибегрон, мирабегрон (Бетмига), препараты BRL37344, SSR500400, CL 316243, частичными агонистами являются препараты CGP 12177, SAR150640 и SR 59119A, а селективными антагонистами бета$_3$-АР – препараты SR 59230A, SR-58894A и SR59230.

Сенсибилизаторы АР. Очевидно, существует новый класс препаратов, которые способны повышать эффективность активации АР, в частности бета$_2$-АР, т. е. положительные аллостерические модуляторы (ПАМ). Среди них тирозин (см. рис. 6, 7), гистидин (см. рис. 8), триптофан, триметазидин, или предуктал (см. рис. 9), и триметилгидразиния пропионат (милдронат, мельдоний), являющийся структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника карнитина (см. рис. 10). Очевидно, по причине способности мельдония повышать эффективность активации бета-АР всемирное антидопинговое агентство (WADA) включило мельдоний (мидронат) в список допиноговых препаратов. В организме человека найден эндогенный сенсибилизатор бета-АР, или ЭСБАР (см. рис. 11, 12), химическая природа которого пока не установлена, но показано, что его содержание в крови существенно возрастает при беременности и меняется при соматической патологии, например при инфаркте миокарда, гипертонической болезни, бронхиальной астме [61]. Не исключено, что ЭСБАР – это комплекс антиоксидантов, так как, по нашим данным, указанные выше аналоги ЭСБАР, т. е. гистидин, триптофан, тирозин и милдронат, являются антиоксидантами (Циркин В. И., Завалин Н. Н., 2019, неопубликованные данные).

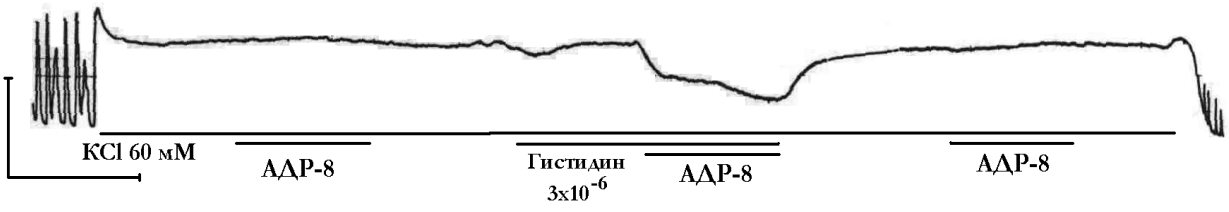

Рис. 8. Механограмма продольной полоски рога матки небеременных крыс, демонстрирующая ЭСБАР-активность гистидина ($3x10^{-6}$ г/мл) на фоне тонуса, вызванного гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса. Горизонтальные линиии под механограммой соответствуют моменту воздействия адреналина (10^{-8} г/мл, АДР-8) и гистидина. Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

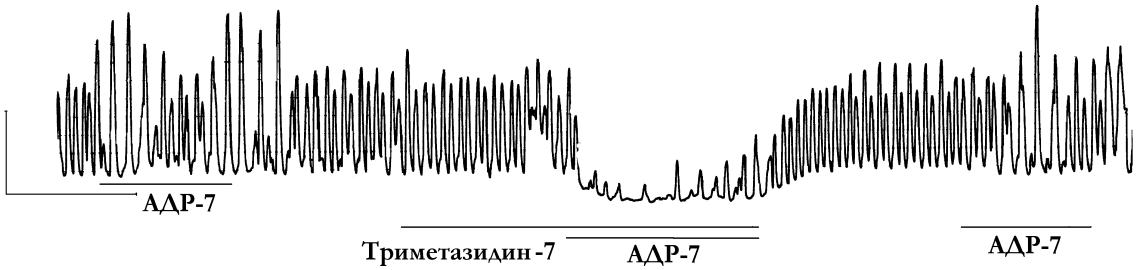

Рис. 9. Механограмма продольной полоски рога матки небеременной крысы, демонстрирующая ЭСБАР-активность триметазидина (10^{-7} г/мл). Горизонтальными линиями под механограммой обозначены моменты воздействия адреналина (10^{-7} г/мл, АДР-7) и триметазидина. Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

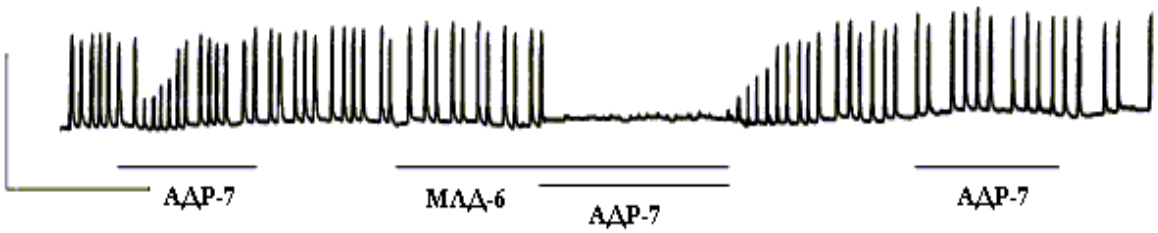

Рис. 10. Механограмма продольной полоски рога матки небеременных крыс, демонстрирующих ЭСБАР-активность милдроната (10^{-6} г/мл; МЛД-6) на фоне её спонтанной активности. Горизонтальными линиями под механограммой обозначены моменты воздействия адреналина (10^{-7} г/мл, АДР-7) и милдроната. Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

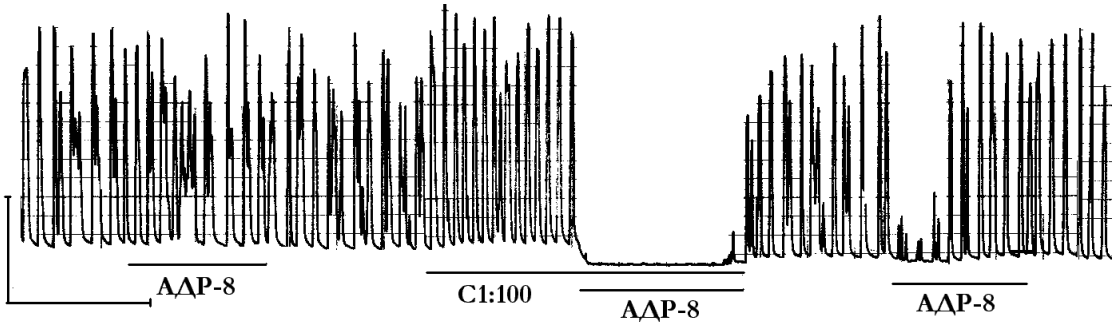

Рис. 11. Механограмма продольной полоски рога матки небеременной крысы, демонстрирующая ЭСБАР-активность 100-кратного разведения сыворотки венозной крови (С 1:100) беременной женщины на фоне спонтанной сократительной активности. Горизонтальные линии под механограммой отражают момент воздействия сыворотки и адреналина (10^{-8} г/мл; АДР-8). Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

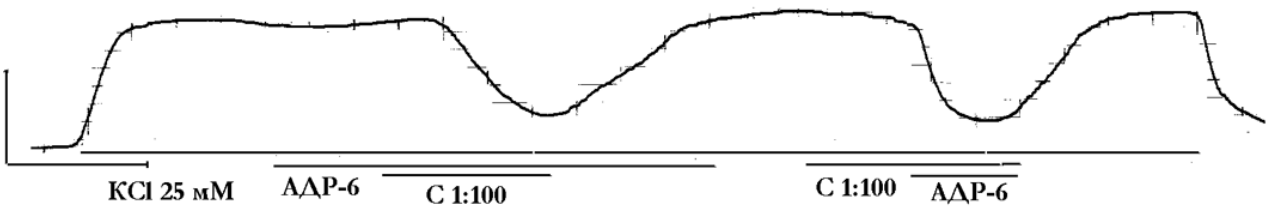

Рис. 12. Механограмма циркулярной полоски коронарной артерии свиньи, демонстрирующая ЭСБАР-активность 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови (С 1:100) на фоне тонуса, повышенного гиперкалиевым (25 мМ KCl) раствором Кребса. Горизонтальные линии под механограммой – момент воздействий, в том числе адреналина (10^{-6} г/мл, АДР-6). Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

2.3. Физиологические эффекты активации НА-синапсов постганглионарных симпатических волокон

В данном разделе акцент делается в отношении роли отдельных видов АР в реализации этих влияний симпатической системы, а также А и НА как гормонов мозгового слоя надпочечников в отношении кардиомиоцитов, миоцитов сосудов, бронхов и матки, лейкоцитов и тромбоцитов, что углубляет представления о механизмах, лежащих в основе влияния А и НА на клетки.

Сердце. Известно [21, 29, 30, 59, 61], что в сердце человека и других животных содержатся все перечисленные выше 10 разновидностей АР. Наличие того или иного подтипа альфа$_1$- и альфа$_2$-АР зависит от локализации кардиомиоцитов, от его видовой принадлежности, этапа онтогенеза, наличия беременности и интенсивности физических нагрузок аэробной направленности. Так, в сердце взрослого человека на долю бета$_1$- и бета$_2$-АР приходится 90% от всех АР, а на долю альфа$_1$- и альфа$_2$-АР только 10%. При этом у человека в правом предсердии доля бета$_1$-АР составляет 45% от суммарного количества бета-АР, а в левом желудочке – 80%. Показано [21], что миокард правого желудочка сердца крысы меняет характер реакции на адреналин при наличии беременности и в зависимости от ее сроков. Относительно недавно установлено, что бета$_1$- и альфа$_1$-АР помимо плазматической мембраны локализованы на ядерной мембране, и это связано с их способностью регулировать экспрессию генов кардиомиоцитов. При этом ядерные бета$_1$-АР связаны с другими сигнальными путями, чем бета$_1$-АР, локализованными в плазматической мембране. При длительной активации АР миокарда подвергаются фосфорилированию с участием ПКА, ПКС, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и

специализированных киназ АР (GRK), в том числе GRK2, GRK3 и GRK5, что снижает эффективность их активации, т. е. приводит к десенситизации. Этому также способствует белок бета-аррестин, который индуцирует интернализацию рецептора. Но десенситизации противостоят фосфатазы, которые производят дефосфорилирование рецепторов, а также Ca^{2+}-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII), эндогенный сенсибилизатор бета-АР (ЭСБАР) и его аналоги (тирозин, триптофан, гистидин, милдронат) и пептид βARKct (Beta adrenergic receptor kinase carboxyl-terminus), который связывает бета-гамма-субъединицу G-белка, предназначенную для активации GRK, т. е. киназы бета-АР [61]. Каждый вид рецепторов выполняет свою роль в отношении деятельности сердца. Так, активация $бета_1$-АР повышает силу и частоту сокращения сердца, скорость расслабления, а также его проводимость и возбудимость, т. е. реализует соответственно положительные ино-, хроно-, лузи-, дромо- и батмотропный эффекты А или НА. В основе всех этих эффектов лежит цепь событий: активации Gs-белка → активация аденилатциклазы → рост содержания цАМФ → рост активности ПКА → а) уменьшение входа в кардиомиоцит ионов K^+, б) рост проницаемости натриевых каналов (классических и фанни-каналов); в) повышение входа ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства и из саркоплазматического ретикулюма (СР); г) снижение активности натрий-калиевого насоса; д) рост активности Са-насоса СР, т. е. SERCA; е) повышение фосфорилирования миозин-связывающего белка С (cMyBP-C); ж) рост фосфорилирования тропонина. Чрезмерная активация $бета_1$-АР вызывает аритмию и экстрасистолию, что блокируется при использовании неселективных антагонистов бета-АР (например, пропранолола) или селективных антагонистов $бета_1$-АР типа метопролола, атенолола и других препаратов. Длительная, хроническая активация $бета_1$-АР индуцирует программированную смерть кардиомиоцитов, в том числе запускает апоптоз, некроптоз и аутофагию, а также вызывает ремоделирование миокарда, в основе которого лежит процесс формирования патологической гипертрофии миокарда. В основе индукции программированной смерти и патологической гипертрофии лежит активация (под влиянием ПКА) таких сигнальных путей, как PI3K-Akt-mTor; Ras-Raf-MEK-ERC. Эти негативные эффекты в кардиологической практике предотвращаются за счет применения селективных антагонистов $бета_1$-АР. Снижение эффективности активации $бета_1$-АР является одной из основных причин развития хронической сердечной недоста-

точности, которая имеет место у 0,4–2,0% взрослого населения. В основе снижения эффективности активации бета$_1$-АР кардиомиоцитов лежат такие процессы, как уменьшение экспрессии бета$_1$-АР и сердечного тропонина I, а также повышение экспрессии киназы бета$_1$-АР и бета-аррестина, что повышает скорость десенситизации бета$_1$-АР. Поэтому поиск способов, противостоящих этим процессам, является одной из актуальных задач современной медицины. В отношении значения активации **бета$_2$-АР** сердца известно, что даже в отсутствии А или НА эти рецепторы проявляют своеобразный автоматизм, т. е., активируя Gs-белки, они вызывают положительные инотропные и хронотропные эффекты. В то же время А или НА, активируя эти рецепторы, могут снижать силу сердечных сокращений, в основе чего, вероятно, лежит цепь событий: активация бета$_2$-АР → активация фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) → активация фосфодиэстразы (ФДЭ) → снижение уровня цАМФ → уменьшение активности ПКА. Активация бета$_2$-АР вызывает повышение ЧСС, в связи с чем в ряде случаев индуцирует аритмию. Она также может повышать скорость расслабления кардиомиоцитов. Но самое важное состоит в том, что активация бета$_2$-АР сопровождается кардиопротекторным эффектом, т. е. повышает жизнеспособность кардиомиоцитов [137]. Это происходит в том случае, если активируется Gi-белок. С участием бета-гамма-субъединицы этого белка активируется фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)-Akt-mTOR-сигнальный путь, индуцирующий антиапоптозный процесс; активация же Gs-белка, наоборот, индуцирует апоптоз [137]. Кроме того, А и НА, активируя бета$_2$-АР, блокируют развитие патологической гипертрофии [333] и способствуют пролиферации кардиомиоцитов за счет вовлечения в процесс стволовых предшественников кардиомиоцитов. Открытие новых механизмов действия А и НА в отношении сердца дают основание по-новому рассматривать принципы лечения болезней сердца. В отношении значения активации бета$_3$-АР сердца, наличие которых в миокарде было установлено лишь в 1998 г., известно, что их активация снижает силу и частоту сокращения сердца и скорость его расслабления. Это обусловлено повышением продукции NO в результате активации эндотелиальной (eNOS), индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS) NO-синтаз, что снижает поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль из внеклеточного пространства и из саркоплазматического ретикулюма. В крови человека обнаружены антитела к бета$_3$-АР, которые выступают в роли агониста этих рецепторов, т. е. вызывают отрицательный ино-

тропный эффект. Уровень этих антител существенно повышен при сердечной недостаточности, что расценивается как одна из причин ее развития. В то же время активация бета$_3$-АР препятствует развитию патологической гипотрофии, т. е. индуцирует кардиопротекторный эффект; это связано с активаций ПКА, протеинкиназы Akt- и МАР-киназных путей под влиянием NO.

В отношении значения **альфа$_1$-АР** сердца известно, что, когда они локализованы на ядерной мембране кардиомиоцитов, их активация вызывает физиологическую (защитную) гипертрофию, необходимую в процессе постнатального развития, при беременности, а также при адекватном повышении физических нагрузок. При этом активация альфа$_{1B}$-АР индуцирует физиологическую гипертрофию, в то время как активация альфа$_{1A}$-АР противодействует развитию патологической гипертрофии. Полагают, что в основе индукции физиологической гипертрофии миокарда при активации альфа$_{1B}$-АР лежат два механизма. Первый из них – это цепь событий: 1) альфа$_1$-АР →Gq-белок → фосфолипаза С$_{бета}$ и/или С$_{гамма}$ → диацилглицерол → протеинкиназа С$_{эпсилон}$ → протеинкиназа D, или PKD → гистон-дезацетилаза 5 → транскрипционные факторы, в том числе CREB → синтез белков кардиомиоцитов. Второй механизм – это цепь событий: протеинкиназа D → фосфатидилинозитид-3-киназа, или PI3-K → PI3-K-зависимые протеинкиназы, типа PDPK1 → Akt → транскрипционные факторы → синтез белков кардиомиоцитов. Кроме того, активация альфа$_1$-АР оказывает кардиопротекторный эффект, т. е. повышает выживаемость кардиомиоцитов в условиях гипоксии, благодаря чему предотвращается развитие сердечной недостаточности. Полагают, что при снижении эффективности активации бета$_1$-АР, например при сердечной недостаточности, альфа$_1$-АР частично берут на себя функцию активатора сократимости и одновременно реализуют функцию, противодействующую гибели кардиомиоцитов при гипоксии, ацидозе, оксидантном стрессе, при стрессе саркоплазматического ретикулюма и других повреждающих состояниях. В основе этого эффекта лежит активация ERK-MAP-киназного пути, активация ядерных транскрипционных факторов GATA4 и NFAT, повышение экспрессии белков семейства Bcl-2, блокирующих апоптоз, а также стабилизация мембраны митохондрий, блокирующая выход проапоптотических факторов из них. Анализ применения блокаторов альфа$_1$-АР для лечения гипертонической болезни показал нецелесообразность такой терапии, так как в этом случае блокируется кардиопротекторная

функция альфа$_1$-АР и повышается риск неблагоприятных исходов. В то же время применение блокаторов бета$_1$-АР при сердечной недостаточности, несмотря на снижение эффективности активации этих рецепторов, наоборот, целесообразно, так как избыточная активация бета$_1$-АР под влиянием катехоламинов вызывает апоптоз и другие виды программированной гибели кардиомиоцитов.

Третьим эффектом активации альфа$_1$-АР (преимущественно альфа$_{1A}$-АР) является адаптация миокарда к гипоксии (прекондиционирование), т. е. адаптация сердца к резкому нарушению коронарного кровотока, или к отсроченной кардиопротекции против постишемической дисфункции сердца, благодаря которой предотвращается смерть кардиомиоцитов от ишемического повреждения. Эта функция реализуется при умеренной ишемии, т. е. при своеобразных тренировках к ишемии. На практике это реализуется в виде ставшей популярной в последние годы скандинавской ходьбы. Таким образом, наличие в кардиомиоцитах популяции альфа$_1$-АР способствует сохранению работоспособности сердца на протяжении всей жизни человека и объясняет реализацию трофической функции симпатических нервов по отношению к миокарду, о которой говорил молодой И. П. Павлов. Относительно роли альфа$_2$-АР **(**как отрицательных ауторецепторов) в регуляции деятельности сердца известно, что их активация препятствует развитию патологической гипертрофии миокарда и тем самым – развитию фиброза миокарда и сердечной недостаточности [22, 338]. При активации альфа$_2$-АР как положительных гетерорецепторов, в частности при их локализации на постсинаптической мембране парасимпатических нервов сердца, происходит усиление влияния вагуса, т. е. снижение силы и частоты сокращений сердца [338]. В целом представленный в этом разделе детальный анализ эффектов активации АР миокарда подчеркивает положение о том, что каждый вид АР выполняет определенную функцию, реализация которой связана с активацией многих сигнальных путей. С другой стороны, такой анализ указывает на то, что в отношении нейронов НА также может оказывать множество эффектов, в зависимости от вида активируемых АР.

Миоциты сосудов. Все сосуды получают симпатические терминали, благодаря которым НА (а также А и НА как гормоны) вызывает либо вазоконстрикцию (сужение), либо вазодилатацию (расширение), что зависит от доминирования вида АР [1, 18, 41, 61, 116]. При доминировании в миоцитах сосудов альфа$_1$-АР и/или альфа$_2$-АР

они оказывают вазоконстрикторный эффект. Например, это характерно для сосудов кожи, аорты и сосудов пуповины человека. При доминировании в миоцитах сосудов бета$_2$-АР и, вероятно, бета$_3$-АР НА и А оказывают вазодилататорный эффект, что характерно, в частности, для коронарной артерии и легочной артерии [52, 61, 116].

Миоциты дыхательных путей. Миоциты трахеи и бронхов содержат бета$_1$-АР и бета$_2$-АР, активация которых вызывает расслабление. При этом доминирующей популяцией являются бета$_2$-АР (80–96% от всех видов бета-АР). Эти рецепторы имеются на всем протяжении дыхательных путей – от главных бронхов до терминальных участков, а их плотность и эффективность релаксирующего действия НА и А увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов. Высокая эффективность бета$_2$-адреномиметической терапии при лечении бронхиальной астмы подтверждает представление о бронходилатирующем действии А и НА [26, 55]. При бронхиальной астме снижена ЭСБАР-активность сыворотки крови, т. е. она в меньшей степени повышает релаксирующий эффект адреналина в опытах с полосками трахеи коровы, чем сыворотка крови здоровых людей [53, 60, 61]. Это подтверждает положительное значение наличия в крови ЭСБАР. Показано, что миоциты бронхов помимо бета$_2$-АР содержат альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, при активации которых миоциты повышают тонус бронхов, что препятствует избыточному расслаблению миоцитов бронхов при активации бета$_2$-АР.

Миоциты матки человека. Так как для миоцитов матки характерна выраженная зависимость от видовой принадлежности, то в этом разделе представлены данные лишь о миометрии женщин. Он содержит альфа$_1$-АР, альфа$_2$-АР, бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР [50, 82, 104, 140, 153, 179, 201, 207, 213, 229, 243, 291, 345]. Активация альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР повышает сократительную активность (СА) миоцитов, в то время как активация бета$_2$-АР и бета$_3$-АР снижает ее. Сведения об эффектах активации бета$_1$-АР противоречивы. Для миометрия женщин установлено три важных момента. При беременности 1) происходит «десимпатизация» миометрия; 2) изменяется характер экспрессии АР: если вне беременности в миометрии доминируют альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, то при беременности доминируют бета$_2$-АР и особенно бета$_3$-АР, но в родах вновь доминирует популяция альфа-АР; поэтому адреналин повышает спонтанную и вызванную утеростимуляторами СА миометрия у небеременных женщин, угнетает ее у беременных и вновь стимулирует у рожениц [50, 213]; 3) повышается бета-адрено-

сенсибилирующая активность крови, т. е. ЭСБАР-активность, которая характерна и для амниотической жидкости, что отражает повышение содержания эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР) в крови и его продукцию плодными оболочками [50]. Так как у женщин при беременности угнетение СА миометрия преимущественно происходит под влиянием адреналина, было постулировано, что торможение спонтанной и вызванной СА миометрия происходит за счет так называемого бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ), компонентом которого является адреналин, продуцируемый хромаффинными клетками матери и плода, в том числе клетками параганглиев и органа Цуккеркандля, а также ЭСБАР, а реализация осуществляется за счет активации бета$_2$-АР и бета$_3$-АР миометрия. Установлено, что трансмуральная электростимуляция изолированного миометрия беременных женщин сопровождается повышением выхода ЭСБАР. Это позволило предположить, что при беременности происходит «мнимая» десимпатизация миометрия, т. е. симпатические терминали не утрачиваются, но в их синапсах происходит замена медиатора – вместо НА медиатором является А, а в роли комедиатора выступает тирозин, обладающий ЭСБАР-активностью. Это усиливает «мощность» бета-АРИМ [50]. Концепция о бета-АРИМ согласуется с представлением о том, что адреналин (А) необходим для развития эмбриона и плода, в том числе для развития мозга, т. е. А выступает как нейротрофический фактор и как фактор, способствующий сохранению жизнеспособности нейронов в условиях гипоксии или при активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Исходя из концепции о бета-АРИМ, следует, что спонтанные роды (и срочные, и преждевременные) являются следствием снижения влияния бета-АРИМ на сократительный аппарат матки (в том числе под влиянием гипоксии, воспалительного процесса, продукции простагландинов ПГЕ и ПГФ$_{2альфа}$ и, вероятно, повышения уровня свободных радикалов). Поэтому введение бета-адреномиметиков позволяет задержать развитие преждевременных родов [192, 223, 351], а введение бета-адреноблокаторов, например пропранолола, индуцирует срочные роды [15].

В основе ингибирования СА миоцитов матки при активации бета$_2$-АР и бета$_3$-АР лежит цепь событий: активация Gs-белка → активация аденилатциклазы → повышение концентрации цАМФ → активация протеинкиназы (ПКА) → снижение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} за счет активации Са-насоса плазматической мембраны (PLCA) и Са-насоса саркоплазматического ретикулюма (SER-

СА), а также активация К-каналов, в том числе Са-активируемых К-каналов типа ВК-каналов и/или АТФ-чувствительных К-каналов. Возможны и другие механизмы, ведущие к релаксации миоцитов, например активация сигнального пути «Gq-фосфолипаза $С_{бета}$-$ИТФ_3$ – активация двупоровых К-каналов». При активации $бета_3$-АР помимо указанных выше процессов повышается продукция цГМФ и подавляются воспалительные процессы в миометрии [153]. Эти данные указывают на большую перспективность применения агонистов $бета_3$-АР при терапии преждевременных родов. Для $бета_3$-АР характерна более низкая десенситизация, чем у $бета_2$-АР [213, 345], что подчеркивает их важную роль в реализации бета-АРИМ. При активации $альфа_1$-АР, на долю которых приходится 30–60% от общего числа альфа-АР у рожениц, повышается СА миоцитов матки. В основе утеростимулирующего эффекта адреналина лежит активация Gi-белка, в результате которой снижается содержание цАМФ и уменьшается активность протеинкиназы С [198, 370]. Аналогичная цепь событий происходит при активации $альфа_2$-АР. У беременных женщин они представлены такими подтипами, как $альфа_{2A}$-АР, $альфа_{2B}$-АР и $альфа_{2C}$-АР, а у рожениц только $альфа_{2A}$-АР [122]. По аналогии с кардиомиоцитами можно предположить, что активация $альфа_1$-АР и $альфа_2$-АР необходима для повышения жизнеспособности миоцитов во время родовой деятельности, которая у первородящих женщин продолжается около 8 часов.

Лейкоциты. Все виды лейкоцитов, включая нейтрофилы и лимфоциты, содержат альфа-АР и бета-АР, но данные о роли А и НА в регуляции активности лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, неоднозначны. Так, по данным G. Tintinger et al. [341], А ингибирует образование супероксида и выделение эластазы, т. е. снижает способность нейтрофилов как участника иммунитета, и этот эффект блокируется пропранололом. Однако по данным И. Г. Патуровой и соавт. [27], активация $бета_2$-АР гинипралом, или активация $бета_3$-АР мирабегроном (Бетмига), повышает фагоцитарную активность и способность продуцировать свободные радикалы кислорода нейтрофилами небеременных, беременных и рожающих женщин.

Тромбоциты. Тромбоциты человека содержат $альфа_2$-АР, $бета_1$-АР, $бета_2$-АР. Активация $альфа_{2A}$-АР и $бета_1$-АР тромбоцитов повышает их адгезию и агрегацию (цепь: активация Gi-белка → снижение содержания цАМФ → снижение активности ПКА → рост входа ионов Ca^{2+} в тромбоцит → рост адгезии и агрегации тромбоцитов), в

то время как активация бета$_2$-АР снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов (активация Gs-белка → рост концентрации цАМФ → активация ПКА → снижение входа ионов Ca^{2+} → снижение адгезии и агрегации). При неосложненной беременности уже во II триместре в тромбоцитах женщин возрастает эффективность активации бета$_2$-АР, но перед срочными родами она снижается. Таким образом, А регулирует свертываемость крови на всех этапах репродуктивного процесса и тем самым предохраняет беременную от тромбообразования и роженицу от чрезмерной кровопотери в родах.

2.4. Физиологическая роль НА-нейронов ЦНС

Введение. НА-нейроны, как отмечалось выше, локализованы в семи областях ствола мозга (А1, А2, А3, А4, А5, А6, А7), из которых самым крупным скоплением этих нейронов является область А6, или голубое пятно (locus coeruleus, LC), и которые находятся под влиянием префронтальной коры. Это означает, что высшие отделы мозга регулируют деятельность этих НА-нейронов, в том числе их участие в процессах внимания, памяти, мышления, мотивации и формировании эмоционального состояния. В то же время другие области скопления НА-нейронов, которые также имеют связи с подкорковыми и корковыми структурами, в этом отношении более автономны, так как не имеют прямых нисходящих путей от префронтальной коры [166]. В норадреналин-чувствительных нейронах мозга имеются все типы АР, в том числе альфа$_1$-АР (А-, В-, С- и D-подвиды), альфа$_2$-АР (А-, В- и С-подвиды), бета$_1$-АР, бета$_2$-АР, бета$_3$-АР, при этом на пресинаптической мембране локализованы только альфа$_2$-АР (главным образом, альфа$_{2A}$-АР) и бета$_2$-АР, благодаря которым интенсивность выброса НА из синапса снижается (при активации альфа$_2$-АР) или возрастает (при активации бета$_2$-АР). На постсинаптической мембране локализованы все 10 вариантов АР. В настоящее время исследователи уточняют, за счет каких видов рецепторов НА оказывает тот или иной эффект на кору и подкорковые образования. Сложность этих исследований состоит в том, что селективная активация или блокада тех или иных АР еще не дает гарантии правильности вывода об участии исследуемого вида рецепторов, так как не исключачется взаимозаменяемость рецепторов или потребность в одновременной активации двух или трех рецепторов. Поэтому большинство исследователей говорят в целом в отношении роли альфа$_1$-АР, альфа$_2$-АР или бета-АР (без дифференцировки на бета$_1$-, бета$_2$- и бета$_3$-АР).

Очевидно, что будущие исследования позволят уточнить эти вопросы. Итак, рассмотрим функции, которые выполняют НА-нейроны ствола мозга, в том числе LC.

Уровень бодрствования. Сообщают [103, 109, 166, 264, 306, 366], что одна из основных функций НА-нейронов ствола мозга состоит в формировании уровня активности мозга, в том числе индукция бодрствования: чем выше влияние НА на нейроны, тем выше возбуждение (arousal – англ.), тем выше степень бдроствования, тем выше бдительность. Наибольшее возбуждение при этом наблюдается при стрессе.

Сенсорные системы. НА-нейроны ствола мозга, в том числе LC, регулируют состояние сенсорных систем, благодаря чему у человека и животных повышается способность вычленять сенсорные сигналы из среды, дифференцировать их, т. е. выделять наиболее важные, значимые и опасные, что создает основу для принятия верной стратегии адаптации. Ночью, когда активность НА-нейронов LC снижается, уменьшается и способность воспринимать сенсорные сигналы. В исследованиях на добровольцах при регистрации ЭЭГ и ВП показано [264], что повышение уровня НА за счет ингибирования обратного захвата НА ребоксетином повышает чувствительность обнаружения, точность распознавания и субъективую видимость, а подавление уровня НА в синаптической щели клонидином как агонистом альфа$_2$-АР (отрицательные ауторецепторы) вызывает противоположный эффект. Тем самым впервые удалось объективно показать роль НА в восприятии сенсорного сигнала. В то же время НА-нейроны уменьшают ноцицептивную импульсацию, т. е. проявляют себят как компонент антиноцицептивной системы.

Мотивационные механизмы. Показано [147, 166, 366], что НА-нейроны LC, а также НА-нейроны областей А1 и А2 способствуют формированию мотиваций и мотивационного поведения. Одним из доказательств этого положения являются данные о том, что в период стресса у человека или животного повышается потребность в применении психоактивных средств, если до этого они употреблялись. Иначе говоря, НА-нейроны способствуют формированию зависимости от наркотиков, алкоголя, табака. Активация альфа$_2$-АР, или блокада альфа$_1$-АР, либо блокада бета-АР снижает потребность в повторном употреблении психоактивных веществ. Этот феномен объясняется тем, что снижение выделения НА при активации альфа$_2$-АР как отрицательных ауторецепторов, или блокада пост-

синаптических рецепторов, т. е. альфа$_1$-АР и бета-АР, снижает возбуждающее влияние НА в отношении нейронов центров мотивации [166]. Установлено, что НА-нейроны усиливают эффекты психоактивных веществ. Важно отметить, что мотивационные структуры мозга тесно связаны с системой поощрения или вознаграждения, которая представлена вентральной областью покрыши (ВОП), прилежащим ядром (n. acumbens) и префронтальной корой. На эти структуры НА-нейроны также оказывают влияние, способствуя формированию наркотического пристрастия [294].

Эмоциональное состояние. Сообщается [163, 306], что аксоны НА-нейронов плотно иннервируют миндалевидное тело (амигдалу), которое является ключевой структурой в формировании эмоций и в восприятии боли, так как амигдала получает ноцицептивную информацию из парабрахиального ядра. НА уменьшает интенсивность ноцицепции, т. е. проявляет анальгезирующее действие, но при этом повышает агрессивность. Полагают [308], что избыточная активация бета-АР (в частности, при стрессе) индуцирует депрессивное состояние и чувство страха. Отметим, что в популярной литературе НА называют гормоном ярости, а адреналин – гормоном страха.

Когнитивные процессы. Показано, что НА-нейроны LC дают многочисленные аксоны к гиппокампу и к префронтальной коре. Это указывает на то, что они способствуют реализации когнитивных процессов, в том числе внимания, мышления, оперативной (рабочей) и долгосрочной памяти [109], а их дисфунция приводит к нарушению этих процессов, что особенно выражено при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), а также при депрессии, тревожности, СДВГ, шизофрении и аутизме. Действительно, НА-нейроны LC имеют отношение к формированию внимания: активация этих нейронов увеличивает реакции первичных сенсорных нейронов в латеральном коленчатом теле в ответ на зрительную стимуляцию, что повышает настороженность и чувствительность к сенсорным стимулам из среды [103, 109, 306, 366]. Это является основой формирования внимания, главного компонента познания. Благодаря вниманию появляется способность игнорировать нерелевантные (незначимые) сенсорные стимулы и сосредоточиться на тех, которые имеют поведенческое значение. НА-нейроны LC играют активную роль в регулировании устойчивого и гибкого внимания. Иначе говоря, с участием LC происходит фильтрация сенсорного сигнала, его селекция, отбор с точки зрения его важности для организма. Тем

самым НА-нейроны LC организуют реагирование на предпочтительные стимулы. В этом процессе важную роль играет система вознаграждения, которая определяет «цену» такой избирательной селекции сигналов, активируя НА-нейроны LC. Показано, что психостимулятор метилфенидат как ингибитор обратного захвата НА и дофамина улучшает внимание и рабочую память.

Полагают [334], что аксоны НА-нейронов LC, достигая префронтальной коры, взаимодействуют с ее альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР и тем самым повышают эффективность процессов мышления и поведенческую гибкость. Так, при стрессе под влиянием кортиколиберина повышается продукция НА в нейронах LC, что повышает гибкость мышления и тем самым позволяет с наименьшими потерями избежать негативных последствий стресса. В то же время клонидин, агонист альфа$_2$-АР (как отрицательных ауторецепторов), уменьшая высвобождение НА из синапса, снижает гибкость поведения, что подтверждает представление о позитивном влиянии НА на принятие решений. Дегенерация НА-нейронов LC (при болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона) приводит к выраженному ослаблению мышления, т. е. к деменции, а избыточная продукция НА в головном мозге при шизофрении приводит к нарушению мышления [109]. Все это подчеркивает огромную роль НА-нейронов LC для функционирования префронтальной коры как основного субстрата, в котором совершаются операции мышления.

Полагают [109], что НА-нейроны LC играют важную роль в формировании рабочей памяти, реализуемой нейронами префронтальной коры (этот процесс особенно эффективен на фоне такой мотивации, как ожидание поощрения). Эту функцию НА в префронтальной коре выполняет за счет активации постсинаптических альфа$_2$-АР ее нейронов, так как блокада этих рецепторов йохимбином тормозит процесс запоминания. НА имеет высокое сродство к альфа$_2$-АР. Поэтому НА-нейроны LC способствуют рабочей памяти даже при низких и умеренных уровнях НА. При стрессе, когда концентрация НА в префронтальной коре возрастает из-за повышенной активации LC, активируются альфа$_1$-АР, которые имеют более низкое сродство к НА, но в этом случае активация альфа$_1$-АР ингибирует функцию префронтальной коры и рабочую память. Это связано с тем, что НА, активируя альфа$_1$-АР, формирует долгосрочную депрессию (LTD) в синапсах нейронов префронтальной коры. При этом, однако, активация альфа$_1$-АР повышает поведенческую гибкость, что важно при стрессе. Считается,

что торможение во время стресса когнитивных функций префронтальной коры, в том числе рабочей памяти, а также торможение внимания могут быть полезными для животного, так как все это повышает гибкость поведения. Известно, что растормаживание префронтальной коры ухудшает поведенческую гибкость. Переключение от альфа$_2$-АР к альфа$_1$-АР, т. е. дифференциальное включение либо альфа$_1$-АР, либо альфа$_2$-АР, рассматривается как важный механизм реагирования префронтальной коры на изменение ситуации и как необходимый компонент когнитивных процессов. Этот механизм может быть нарушен при заболеваниях, характеризующихся когнитивным дефицитом, например при шизофрении и СДВГ.

Полагают [109, 191], что интенсивная иннервация гиппокампа НА-нейронами LC имеет важное значение для долгосрочной памяти, т. е. для хранения в гиппокампе информации, поступающей из префронтальной коры, в частности из энторинальной коры. Это связано с тем, что НА активирует бета-АР (разновидность рецепторов пока не уточнена) нейронов гиппокампа и тем самым повышает их способность к запоминанию и воспроизведению контекстной памяти, пространственной памяти или контекстной памяти страха. Это связано с тем, что активация бета-АР увеличивает возбудимость нейронов в зубчатой извилине и нейронов в областях CA1 и CA3 гиппокампа, облегчает обучение, способствует формированию в гиппокампе долгосрочной депрессии и долгосрочного потенцирования, которые, как известно, считаются механизмом обучения и памяти. При этом тип пластичности (депрессия или потенциация) определяется степенью активации бета-АР. Роль альфа$_1$-АР в гиппокампе противоположна роли бета-АР, т. е. при активации альфа$_1$-АР снижается синаптическая пластичность нейронов гиппокампа, уменьшается способность к формированию долгосрочной памяти, снижается интенсивность воспоминания (вызова). Это положение доказывается тем, что у животных локальное введение блокатора альфа$_1$-АР празозина в зубчатую извилину гиппокампа увеличивает скорость обучения активному избеганию, в то время как введение агониста альфа$_1$-АР фенилэфрина снижает ее. Частично такой эффект объясняется тем, что активация альфа$_1$-АР увеличивает генерирование ПД в тормозящей области CA1, что приводит к ингибированию пирамидальных клеток гиппокампа. В целом полагают, что активация альфа$_1$-АР в нейронах гиппокампа вредна для зависимых от гиппокампа мнемонических процессов. В то же время показано, что при болезни Альцгеймера, при

которой имеет место дегенерация НА-нейронов LC, активация бета-АР способствует консолидации памяти и воспоминанию, повышает интенсивность НА-стимуляции гиппокампа, а тем самым восстанавливает некоторые когнитивные функции. Показано, что активация бета-АР улучшает долгосрочную память как у пожилых здоровых людей, т. е. не имеющих признаков нейродегенеративных заболеваний, так и у людей с дефицитом памяти. В эксперименте отмечено, что односторонние повреждения LC приводят к незначительному, а двусторонние LC-повреждения – к сильному нарушению функций памяти, в том числе пространственной памяти. Показано, что участие НА-нейронов LC в формировании долгосрочной памяти усиливается под влиянием нейронов новизны, а также под влиянием стимулов, связанных с вознаграждением или отвращением (аверсивные стимулы). Эти же стимулы активируют нейроны вентральной области покрышки (ВОП), что вовлекает дофаминергические нейроны в формирование долгосрочной памяти. В гиппокампе также формируется долгосрочная социальная память, которая связана с активацией бета-АР (НА-воздействие) и дофаминовых рецепторов (ДА-воздействие). Амигдала модулирует участие норадренергического (бета-АР) и дофаминергического (Д1-рецепторы) механизмов в реализации долгосрочной памяти, а также она модулирует процесс взаимодействия префронтальной коры с гиппокампом, который контролируется НА-нейронами и ДА-нейронами. Полагают [191], что время активации НА-нейронов LC имеет решающее значение для сохранения следа памяти. Количество высвобождаемого НА в каждый момент LC-активации определяет объект и объем запоминаемого. Так, на крысах показано, что качество запоминания зависит от концентрации НА: его низкие концентрации вызывают LTD, т. е. депрессию, забывание, а высокие концентрации НА вызывают LTP, т. е. потенциацию. Кроме того, НА-нейроны LC способны индуцировать эпигенетические модификации (например, за счет метилирования ДНК, ацетилирования гистонов и/или фосфорилирования). Так, у мышей в условиях in vitro показано, что НА изменяет процесс транскрипции, лежащей в основе синаптической долгосрочной пластичности области CA1. Этот феномен, названный метапластичностью, отражает нейрофизиологическое явление, которое служит для обеспечения надежных воспоминаний, а также для обеспечения выбора и фильтрации информации [191]. Показано, что процесс извлечения памяти также запускается при активации НА-нейронов LC [191]. При этом

НА активирует бета-АР, так как эффективность воспоминания уменьшается блокаторами бета-АР. Полагают, что консолидация, или реконсолидация памяти, а также исчезновение памяти модулируется НА-нейронами LC. Все это говорит о том, что НА-нейроны LC играют важную роль в реализации всех этапов памяти и ее хранения в гиппокампе [109, 191]. Поэтому у людей при повреждении LC (например, при болезни Альцгеймера, при височной эпилепсии) или принимающих постоянно блокаторы бета-АР (например, при гипертонии) возникают проблемы с памятью. Показано, что у пациентов со сниженной когнитивной деятельностью число НА-нейронов LC снижено на 30%. Чем выше процент погибших НА-нейронов LC, тем сильнее нарушены когнитивные процессы. Во сне влияние НА-нейронов на фронтальную кору и гиппокамп практически отсутствует, поэтому информация стирается. В связи с этим образно говорят, что одна из основных функций сна – вытащить мусор из головы, т. е. стереть и «забыть» информацию, созданную в течение дня, которая загромождает синаптические сети [282].

Двигательные системы. Полагают [366], что НА-нейроны LC способствуют выбору двигательной программы, наиболее оптимальной в конкретной ситуации. Как известно, этот выбор происходит в двигательной коре (моторной коре, М1). Участие НА-нейронов в этом процессе обусловлено тем, что они являются ключевыми посредниками возбуждения, внимания и мотивации. Их характер возбуждения, т. е. генерации ПД, позволяет прямое кодирование разных состояний, тем самым НА-нейроны LC инициируют или подавляют выбор действий, адаптированных к поведенческому контексту. Дисфункция НА-нейронов LC может приводить к нарушеннию пластичности и в целом к нарушению двигательной функции. Детальное рассмотрение механизмов, обеспечивающих участие НА-нейронов LC в выборе двигательных программ, показывает, что LC, получая информацию от префронтальной коры, от вегетативных центров и других источников, посылает свои сигналы к различным подкорковым и корковым зонам. Морфологические исследования показывают, что аксоны НА-нейронов LC достигают всех слоев двигательной коры, при этом интенсивность иннервации нижних слоев более выражена, чем верхних слоев. Такое гетерогенное распределение кортикальной иннервации НА-аксонами предполагает, что количество НА при активации LC может варьировать в зависимости от регионов. Иначе говоря, кортикальные области могут быть дифференциально модулированы.

Важно, что в LC есть НА-нейроны, которые предназначены только для двигательной коры (М1), и есть нейроны, аксоны которых направлены в префронтальную кору. Эти две популяции НА-нейронов LC отличаются и по физиологическим свойствам, например, у НА-нейронов, идущих к М1, частота генерации ПД в ответ на глутамат ниже, чем у НА-нейронов, идущих к префронтальной коре. В моторной коре (М1) эффекты НА реализуются за счет активации всех видов АР, т. е. альфа$_1$-АР, альфа$_2$-АР, бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР. При этом альфа$_1$-АР, бета$_1$-АР и бета$_3$-АР являются постсинаптическими, в то время как альфа$_2$-АР и бета$_2$-АР являются и пресинаптическими, и постсинаптическими. Эти рецепторы различаются между собой по сродству к НА: у альфа$_2$-АР самое высокое сродство к НА (десятки нМ), у альфа$_1$-АР – среднее сродство (300 нМ), а у всех трех видов бета-АР сродство к НА очень низкое (мМ). Эти рецепторы экспрессируются во всех корковых слоях, хотя четкая картина их экспрессии в зависимости от подтипа рецепторов в моторной коре все еще не составлена. Но наличие бета-АР выявляется во всех нейронах моторной коры и префронтальной коры. При этом показано, что НА, активируя альфа$_1$-АР, повышает ответы нейронов коры на стимулирующие воздействия. Активируя бета-АР, НА усиливает (облегчает) тормозное влияние ГАМК-воздействий на нейроны коры. Вероятно, есть различие и в эффектах активации бета$_1$-АР и бета$_2$-АР. Так, в опытах на анестезированных крысах показано, что в слоях III-V области М1 ионофоретическое применение агонистов бета$_2$-АР либо уменьшало, либо увеличивало ответ пирамидных нейронов, в то время как агонисты бета$_1$-АР уменьшали его. В целом НА в моторной коре поддерживает возбудимость и улучшает ритмику генерации ПД в нейронах, что обеспечивает правильное выполнение движения. Показано, что ингибиторы обратного захвата НА способствуют реализации двигательных навыков (моторное умение). Это связано с тем, что высокое содержание НА повышает пластичность, в том числе способствует формированию долгосрочной потенциации (LTP). При низком уровне НА преимущественно реализуется долговременная депрессия (LTD). Все это указывает на то, что НА ответственен за ассоциативные формы пластичности. На крысах показано, что при обучении моторным навыкам происходит усиление синаптической передачи в слое II/III М1, причем активация бета-АР способствует этому, т. е. способствует формированию LTP, в то время как блокаторы бета-АР препятствуют выработке дви-

гательного навыка. В целом представленные данные указывают на важную роль бета-АР нейронов моторной коры в выработке двигательных навыков и в выборе двигательных программ.

Нейропротекторная и противоспалительная функция НА-нейронов. Известно [109], что НА-нейроны LC являются нейропротекторами в условиях окислительного стресса, а также они препятствуют развитию воспаления в мозге, так как НА повышает экспрессию фактора IkB-альфа, который ингибирует транскрипционный провоспалительный фактор NF-kB, не позволяя ему войти в ядро и вызвать экспрессию провоспалительных цитокинов. По этой причине тотальная дегенерация нейронов LC приводит к формированию болезни Альцгеймера, о чем более детально сказано ниже. Противовоспалительный эффект НА оказывает за счет активации бета-АР, так как в условиях in vitro (в опытах на животных) этот эффект усиливается агонистами бета-АР и блокаторами пресинаптических альфа$_2$-АР.

2.5. Роль НА-нейронов ствола мозга в формировании патологии мозга

Полагают [103, 109], что НА-нейроны ствола мозга, в том числе голубого пятна (LC), причастны к развитию таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, СДВГ, шизофрения и другие состояния. По мнению A. Satoh, K. Iijima [306], борьба со старением – это прежде всего сохранение в целостности НА-нейронов LC, так как старение мозга начинается с их дегенерации.

Болезнь Альцгеймера. Известно [109, 306], что более 35 миллионов человек во всем мире живут с деменцией, и это число возрастает почти вдвое каждые 20 лет, при этом частота необнаруженной деменции составляет около 62%. Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной формой деменции. Патогенез AD связан с образованием амилоидных бляшек и с накоплением тау-белка, что вызывает воспалительное повреждение головного мозга. Считается, что дегенерация НА-нейронов LC является основным фактором развития AD. Действительно, доклинические исследования моделей животных с AD и клинические исследования посмертной ткани головного мозга человека показывают, что при AD уменьшен объем LC, а в оставшихся НА-нейронах LC снижена экспрессия тирозингидроксилазы. Полагают, что в основе дегенерации НА-нейронов LC лежит снижение экспрессии рецептора соматостатина-2 (SSTR2) либо (эта

гипотеза более популярна) накопление нейрофибриллярных клубков, состоящих из чрезмерно фосфорилированного тау-белка. Нормальный тау-белок является растворимым белком, который способствует сборке тубулина, стабилизирует микротрубочки и облегчает аксональный транспорт. Но при гиперфосфорилировании тау-белок превращается в нерастворимые нити, которые способствуют апоптозу нейронов. В целом независимо от причин, порождающих дегенерацию LC, этот процесс играет ключевую роль в патогенезе AD, что негативно влияет на когнитивные функции мозга. Установлено, что НА-клетки LC, иннервирующие префронтальную кору, отличаются от LC-клеток, иннервирующих гиппокамп, – у них разная способность к накоплению тау-белка и разная реакция на его токсическое воздействие. Поэтому симптоматика AD зависит от того, какой вид НА-нейронов LC погибает. Потеря НА-нейронов, которые иннервируют нейроны префронтальной коры, нарушает когнитивные функции, вызывает слабоумие (деменцию), а потеря НА-нейронов, иннервирующих гиппокамп, нарушает память. Усугубляет эту ситуацию тот факт, что в условиях окислительного стресса нейроны гиппокампа или префронтальной коры могут погибать, но этому противодействует НА, выделяемый аксонами НА-нейронов LC, поэтому при дегенерации LC НА-нейроны не способны противостоять гибели нейронов в префронтальной коре или гиппокампе при гипоксии. Таким образом, ранняя потеря НА-нейронов LC, которая возникает из-за дегенерации LC, может усугубить снижение познавательных способностей мозга. Это особенно важно в отношении гиппокампа, где имеется пул стволовых клеток, пригодных для нейрогенеза. Отсутствие нейрогенеза вызывает дополнительные проблемы. Еще одно обстоятельство имеет важное значение для формирования AD. Показано, что утрата НА-воздействий на нейроны префронтальной коры или гиппокампа не позволяет противодействовать воспалительному процессу, который НА способен тормозить за счет экспрессии фактора IkB-альфа. Поэтому транскрипционный фактор NF-kB беспрепятственно входит в ядро нейронов и инициирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Таким образом, дегенерация НА-нейронов LC приводит к существенному нарушению когнитивных процессов (мышления, памяти), в том числе за счет того, что НА-нейроны утрачивают способность повышать выживаемость нейронов и ингибировать воспалительный процесс. Не исключено, что повышение эффективности активации бета-АР, в том числе за счет повышения

уровня ЭСБАР или его аналогов (тирозин, триптофан, гистидин, милдронат, предуктал), может стать одним из перспективных путей борьбы с деменцией и в целом с AD, так как активация бета-АР способствует долгосрочной памяти и выживанию нейронов префронтальной коры и гиппокампа в условиях гипоксии и окислительного стресса и препятствует воспалению в структурах мозга.

Болезнь Паркинсона (PD). Как известно, PD – это вторая наиболее распространенная причина деменции [103, 109, 374]. Она наблюдается у 0,2–0,3% взрослого населения. Для нее, прежде всего, характерны двигательные симптомы, но при этом в 80% случаев наблюдается деменция, т. е. слабоумие. Общепризнано, что основу этой болезни составляет дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, но при этом также имеет место и дегенерация НА-нейронов LC, о чем говорят когнитивные нарушения и эмоциональные симптомы при этом заболевании. Дегенерация НА-нейронов LC при PD обусловлена накоплением в этих нейронах белка альфа-синуклеина, или телец Леви. Альфа-синуклеин является белком пресинаптических терминалей. В норме он индуцирует полимеризацию очищенного тубулина в микротрубочки, помогает слиянию везикул с пресинаптической мембранной и способствует рециркуляции везикул. При наличии мутаций в гене альфа-синуклеина в нейронах происходит полимеризация этого белка и образование нитей, которые в итоге и приводят к дегенерации нейронов. Факт дегенерации нейронов подтверждают посмертные исследования мозга пациентов с PD. При этом повреждение LC диффузно, поэтому нарушается и процесс мышления (префронтальная кора), и долгосрочная память (гиппокамп). Утрата нейропротекторной функции НА-нейронов LC повышает вероятность гибели нейронов в префронтальной коре и в гиппокампе, а также, что особенно важно, гибели ДА-нейронов в черной субстанции. Иначе говоря, дегенерация нейронов LC является одной из основных причин дегенерации ДА-нейронов черной субстанции, так как НА-нейроны LC оказывают нейропротекторное действие и стимулируют продукцию нейротрофических факторов. Важно отметить, что лечение дофаминергическими агонистами не улучшает существенно когнитивные процессы (внимание, память, мышление, обучение), а требует использования адренергических средств. В частности, для улучшения памяти необходимы агонисты бета-АР, для повышения гибкости мышления – агонисты альфа$_2$-АР.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ, или ADHD). Полагают [109], что СДВГ является клинически гетеро-

генным и многофакторным расстройством. Для него характерно плохое внимание, нарушение рабочей памяти и гиперактивность, т. е. импульсивность. Он встречается у 5,3% детей и у 3,4% взрослых. Считается, что формирование СДВГ связано с отсутствием фосфоинозитид-3-киназы (PI3Kгамма), которая играет важную роль в синаптической пластичности NMDA-синапсов. Эта киназа регулирует соотношение НА и ДА в префронтальной коре и в полосатом теле. Если это соотношение уменьшается (за счет снижения уровня НА), то это приводит к нарушению синаптической пластичности, что снижает поведенческую гибкость. Итак, к патогенезу СДВГ причастен дисбаланс в ДА-ергической и НА-ергической системах. Поэтому НА-ергические и ДА-ергические средства пытаются применять для лечения СДВГ. Имеется и другая точка зрения, согласно которой в основе СДВГ лежит дисфункция транспортера НА (NET). Поэтому полагали, что препараты, ингибирующие обратный захват НА (например, метилфенидат, атомоксетин), должны улучшить обработку сенсорных сигналов и повысить внимание. Но у пациентов с СДВГ эти вещества не дали позитивного эффекта. Более того, агонисты альфа$_2$-АР (как отрицательных ауторецепторов) клонидин и гуанфацин улучшают поведенческие симптомы и показатели памяти, а блокаторы этих рецепторов, в частности йохимбин, ухудшают их, например, повышают гиперактивность. Это доказывает причастность дисфункции НА-нейронов к формированию СДВГ и, в частности, недостаточную эффективность альфа$_2$-АР.

Шизофрения (SCZ). Это психическое заболевание затрагивает примерно 0,5% населения и, согласно критериям ВОЗ, входит в число десяти основных причин инвалидности [109]. Для этой болезни, как известно, характерны положительные симптомы (заблуждения, галлюцинации, неупорядоченные мысли, паранойя) и негативные симптомы (притупленный аффект, невнимательность, абулия, т. е. отсутствие воли). Полагают, что в основе болезни лежит измененная ДА-ергическая и/или глутаматергическая сигнализация. Но появились данные о причастности НА-нейронов LC к проявлению основных симптомов шизофрении. В частности, высказано предположение о том, что и положительные, и негативные симптомы могут быть результатом дисрегуляции НА-нейронов. Действительно, при шизофрении повышено содержание НА в плазме крови и в ликворе, особенно у пациентов с положительными симптомами (паранойя). Кроме того, при шизофрении часто имеет место бессонница, что указывает на избыточное влияние НА-нейронов, способных увеличивать время бодр-

ствования. Оказалось, что препараты, снижающие содержание НА (например, агонисты альфа$_2$-АР как положительных ауторецепторов типа клонидина) или уменьшающие эффективность активации АР (например, пропранолол как блокатор бета-АР), уменьшают проявление положительных симптомов, а препараты, которые способствуют увеличению концентрации НА, например метилфенидат, кокаин (как ингибиторы обратного захвата НА), усиливают положительные симптомы. Мы не исключаем, что при шизофрении может быть повышено содержание ЭСБАР.

Локальная гиппокампальная эпилепсия. Показано, что агонисты бета-АР уменьшают этот вид эпилепсии [191]. Это означает, что эпилепсия может быть следствием недостаточной активности НА-нейронов LC.

Депрессивные состояния. Сообщается [308], что развитие депрессии при стрессе обусловлено избыточной активацией бета-АР нейронов под влиянием НА-нейронов LC. Иначе говоря, стресс-индуцированная депрессия рассматривается как следствие избыточной активации бета-АР.

Таким образом, НА-нейроны ствола мозга, в том числе голубого пятна (LC), играют важную роль в деятельности мозга, а их дисфункция или полная дегенерация сопровождается драматическими событиями в жизни человека. Детальное изучение вклада отдельных разновидностей АР в деятельность мозга, адекватное применение селективных агонистов и антагонистов АР, а также нового класса адренергических средств, в том числе сенсибилизаторов (положительных аллостерических модуляторов, ПАМ) бета-АР и альфа-АР, позволяет полагать, что в лечении болезни Альгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, СДВГ и других патологий мозга будет достигнут существенный прогресс.

ГЛАВА 3. ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА

3.1. Биосинтез и рецепторы дофамина

Дофамин (ДА), как известно [6, 51], относится к биогенным аминам. Наряду с норадреналином (НА) и адреналином (А) он входит в группу катехоламинов (КА) и играет, подобно НА, А и серотонину, важную роль в деятельности мозга как медиатор ДА-ергических нейронов ЦНС. Число этих нейронов, однако, невелико (по разным подсчетам, от 7 до 400 тысяч; хотя в мозге содержится почти 90 миллиардов нейронов). ДА также выполняет функцию гормона: он продуцируется (как А и НА) хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, но на его долю приходится менее 20% от суммарного количества секретируемых здесь КА. Кроме того, ДА секретируется клетками поджелудочной железы, что предохраняет ее и другие отделы ЖКТ от повреждения пищеварительными ферментами. ДА продуцируется интрамуральными нейронами сердца, что, возможно, необходимо для стимуляции сокращений неиннервированного сердца в эмбриональном периоде. ДА продуцируется и эпителиальными клетками амниона обезьян.

Биосинтез и метаболизм дофамина. Как нейромедиатор и как гормон ДА синтезируется из тирозина [6, 327]. Исходно под влиянием тирозингидролазы образуется диоксифенилаланин, или L-дигидрооксифенилаланин (ДОФА), из которого с участием ДОФА-декарбоксилазы образуется ДА. Синтез ДА в нейронах мозга усиливают мелатонин, эстрогены, амфетамин и препарат мексидол. В НА-нейронах ДА превращается в НА с участием дофамингидроксилазы, или монооксигеназы, а в хромаффинных клетках надпочечников ДА вначале превращается в НА, который с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (метилтрансферазы) и аденозилметионина как донора метильной группы превращается в А. ДОФА как ключевой субстрат для образования ДА, НА и А обладает чрезвычайно важным свойством: в отличие от них ДОФА хорошо проникает через ГЭБ из крови к нейронам мозга, что позволяет использовать ДОФА для синтеза НА и ДА. По этой причине L-ДОФА используют при лечении заболеваний, связанных с дефицитом дофамина, в том числе болезни Паркинсона. В деградации ДА участвуют катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) и моноаминоксидаза (МАО-А и МАО-В). При участии КОМТ дофамин переходит в 3-метокситирамин, который превращается в гомованилиновую кислоту, а при участии МАО из дофамина

вначале образуется дигидрооксифенилуксусная кислота (ДОФАК), а затем гомованилиновая кислота [6, 327].

В организме человека имеется вомероназальный орган, предназначенный для регуляции синтеза и метаболизма дофамина [12]. Он находится в носовой полости и анатомически и функционально связан со средним мозгом и базальными ганглиями. При возбуждении рецепторов этого органа, в частности, пероксидом водорода (паркон, в виде спрея-аэрозоля) повышается синтез ДА, в связи с чем паркон рекомендован для лечения болезни Паркинсона.

Пресинаптическая мембрана аксонов ДА-нейронов имеет в своем составе транспортер дофамина DAT1 [146, 290, 325]. Мутации гена DAT1 приводят к формированию СДВГ, а у девушек и женщин – к патологии менструального цикла и к осложненному течению беременности и климактерическому периоду. Мутации этого гена могут происходить и у плода, если на протяжении всей беременности мать не прекращала курить. Активность DAT1 подавляют кокаин, амфетамин и 17-бета-аэстрадиол.

Выделение ДА из ДА-ергических нейронов повышают гистамин, нейропептид Y, фенциклидин и дизоцилпин (при активации сигма-рецепторов), морфин и другие агонисты опиоидных рецепторов, НА (за счет активации альфа$_1$-АР), глутамат и другие агонисты NMDA-рецепторов, амфетамин, кокаин, L-аргинин (его эффект, вероятно, опосредуется NO), серотонин, флуоксетин и другие агонисты 5-НТ$_1$- и 5-НТ$_2$-рецепторов, а также толкапон и другие ингибиторы КОМТ, фенамин, номифензин и мелатонин [84, 93, 110, 149]. Кроме того, выделение ДА повышают антагонисты А2-аденозиновых рецепторов, в том числе кофеин [271]. Выделение ДА снижают лептин, блокаторы Са-каналов, а также аденозин и другие агонисты А1-аденозиновых рецепторов [158, 225, 271]. Как видно из этого перечисления, психоактивные вещества способны повышать выделение ДА из ДА-ергических синапсов, что, учитывая причастность ДА к формированию положительных эмоций (удовольствие), объясняет один из механизмов действия ряда наркотиков и других психотических веществ.

Рецепторы дофамина, их агонисты и антагонисты, механизм передачи сигнала к внутриклеточным эффекторам. Рецепторы ДА главным образом локализованы в нейронах мозга, но они есть и за пределами ЦНС [12, 47, 171, 217, 280, 355]. Среди них выделяют пять видов рецепторов: D$_1$-, D$_2$-, D$_3$-, D$_4$- и D$_5$, для каждого из которых существует свой отдельный ген. Эти рецепторы предложено объеди-

нять в два класса (группы): класс $Д_1$-рецепторов – это D_1- и D_5-рецепторы, которые расположены на постсинаптической мембране, и класс $Д_2$-рецепторов (D_2-, D_3- и D_4-рецепторы), которые могут располагаться и на пресинаптической мембране, регулируя тем самым выделение дофамина из синапса, т. е. выступая в роли ауторецепторов. Чувствительность D-рецепторов к ДА возрастает в ряду: D_2-, D_1-, D_4-, D_3-. Все дофаминовые рецепторы являются метаботропными и относятся к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком. Число аминокислотных остатков в D_1-, D_2-, D_3-, D_4- и D_5-рецепторов составляет соответственно 466, 433 (или 414), 400, 387 и 477; они все гомологичны и имеют семь трансмембранных доменов. При активации D_1- и D_5-рецепторов, ассоциированных с Gs-белком, активность аденилатциклазы возрастает и повышается содержание цАМФ, что активирует протеинкиназу А (ПКА). Она повышает проницаемость Са-каналов и снижает проницаемость К-каналов, а также активирует МАР-киназы, в результате чего происходит активация транскрипционных факторов (например, дельта-fosB), которые вызывают изменение синаптической пластичности. При активации рецепторов класса $Д_2$ (D_2-, D_3- и D_4-рецепторы), ассоциированных с Gi-белком, происходит снижение активности аденилатциклазы, снижение содержания цАМФ и уменьшение активности ПКА, что отражается на текущих свойствах нейронов и других клеток. В терминации ДА-ергической передачи участвуют киназы D-рецепторов и бета-аррестины. Киназы, фосфорилируя рецепторы, вызывают десенситизацию, т. е. снижение эффективности их активации, а бета-аррестин, присоединяясь к рецепторам, вызывает их интернализацию, что также снижает эффективность активации.

Рецепторы D_1 являются самыми экспрессированными из всех D-рецепторов. Особенно их много в лобных долях, полосатом теле, чёрной субстанции, прилежащем ядре, обонятельном бугорке и миндалевидном теле; в меньшей степени они экспрессированы в гиппокампе, мозжечке, таламической и гипоталамической областях. Рецепторы D_2 экспрессированы в тех же регионах мозга. При этом только 5–15% проекционных нейронов стриатума экспрессируют оба рецептора одновременно. Поэтому эти нейроны делят на две группы: D_1- и D_2-нейроны. Рецепторы D_3 экспрессированы в прилежащем ядре, обонятельном бугорке и островках Калеха, т. е. в стриатуме; в более низких концентрациях они экспрессированы в компактной части чёрной субстанции, вентральной области покрышки и мозжечке. Рецеп-

торы D_4 экспрессированы в небольшом количестве в коре больших полушарий, гиппокампе, полосатом и миндалевидном телах. Рецепторы D_5 тоже экспрессированы в небольшом количестве в префронтальной коре, поясной коре, энторинальной коре, чёрной субстанции, зубчатой извилине, гиппокампе и гипоталамусе. Рецепторы также есть в сетчатке (D_1, D_2 и D_4), в гипофизе (D_2) и в симпатических ганглиях (D_2). Таким образом, наиболее распространенными рецепторами в ЦНС являются D_1- и D_2-рецепторы. Они также экспрессированы за пределами нервной системы – в эпителиоцитах почки, в миоцитах сосудов и пищеварительного тракта и кардиомиоцитах.

Активация D_1-рецепторов вызывает вазодилатацию почечных, брыжеечных, коронарных и мозговых сосудов. Активация D_2-рецепторов как отрицательных ауторецепторов снижает выделение НА из симпатических окончаний, а также блокирует передачу в симпатических ганглиях. Кроме того, активация D_2-рецепторов снижает выделение пролактина и других гормонов гипофиза и индуцирует рвоту.

В последнее время большое внимание уделяется D_4-рецепторам и мутациям их гена в связи с тем, что функция этих рецепторов связана с поведенческими реакциями исследовательского характера и с обеспечением процессов внимания, а мутации гена D_4-рецептора приводят к формированию СДВГ и к формированию преэклампсии у беременных женщин [78, 91, 290, 325].

Считается [80, 97, 171], что ДА является неселективным агонистом всех D-рецепторов. Подобный эффект оказывают фенотиазины и тиоксантены. Селективным агонистом D_1-рецепторов (а также D_5-) является препарат SKF 38393, апоморфин и фенолдопам, а селективными антагонистами – препарат SCH 39166, препарат SCH 23390. Селективными агонистами D_2-рецепторов (а также D_3- и D_4-) являются бромокриптин, апоморфин, квинпирол, перголид, лерготрил. В частности, бромокриптин применяется для подавления лактации и при лечении акромегалии, перголид используется при лечении болезни Паркинсона. Антагонистами D_2-рецепторов являются сульпирид, этиклоприд, галоперидол, домперидон, спиперон, препарат L-741626. Они называются антипсихотиками, или нейролептиками и противорвотными препаратами.

Одной из удивительных особенностей ДА является его способность в высоких и очень высоких концентрациях помимо D-рецепторов активировать альфа-АР и бета-АР. По этой причине ДА успешно применяется при шоке различного генеза, при артериальной гипотонии, при острой сердечно-сосудистой и почечной недостаточности [12, 90].

3.2. Дофаминергические нейроны ЦНС и их функции

Сообщают [14, 16, 84, 117, 278], что эти нейроны локализованы в семи основных участках головного мозга: 1. В гипоталамусе, в частности в аркуатном, супраоптическом, вентромедиальном и паравентиркулярном ядрах; отростки этих нейронов в составе тубероинфундибулярного пути достигают срединного возвышения гипоталамуса, где ДА попадает в портальную систему гипофиза и тем самым регулирует продукцию гормонов аденогипофиза – пролактина, гормона роста, адренокортикотропного гормона и гормонов средней части гипофиза – предшественников меланоцитстимулирующего гормона и адренокортикотропного гормона. 2. В черной субстанции среднего мозга; их аксоны в составе нигростриарного пути доходят до ДА-ергических нейронов стриатума, т. е. хвостатого ядра и чечевицеобразного ядра, а также до преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга. 3. В стриатуме; аксоны этих нейронов доходят до таламуса, от которого возбуждение передается к пирамидным нейронам двигательной коры и к нейронам передней ассоциативной области коры. 4. В вентральной области покрышки (ВОП); их аксоны в составе мезолимбического пути достигают ДА-ергических нейронов прилежащего ядра (n. accumbens) перегородки, которое является частью стриатума. 5. В прилежащем ядре перегородки; их аксоны в составе мезокортикального пути достигают ДА-ергических нейронов префронтальной коры. 6. В префронтальной коре головного мозга. 7. В спинном мозге; их аксоны достигают симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга. В целом говорят о четырех основных путях (трактах, системах). Среди них тубероинфундибулярный, нигростриальный, мезолимбический и мезокортикальный.

Тубероинфундибулярный путь образуют ДА-нейроны аркуатного ядра медиобазального гипоталамуса, аксоны которых достигают срединного возвышения. Выделяемый ими ДА уменьшает секрецию пролактина и других гормонов аденогипофиза. **Нигростриарный путь** соединяет чёрную субстанцию и вентральную область покрышки (ВОП) среднего мозга со стриатумом. Этот путь, будучи самым мощным в ДА-ергической системе (его аксоны выделяют почти 80% мозгового ДА), участвует в инициации двигательной активности. При этом ДА играет роль стимулирующего нейромедиатора. Он повышает двигательную активность, уменьшает двигательную заторможенность и скованность, снижает гипертонус мышц; физиологическими антагонистами дофамина в экстрапирамидной системе являются ацетил-

холин и ГАМК. Потеря нейронов черной субстанции приводит к формированию болезни Паркинсона, а блокада D_2-рецепторов, например, при лечении шизофрении антипсихотиками вызывает паркинсонизм. **Мезолимбический путь** связывает вентральную область покрышки (ВОП) среднего мозга и чёрную субстанцию с различными структурами лимбической системы. Он играет существенную роль в механизмах памяти, эмоций (как продуцент удовольствия), обучения и нейроэндокринной регуляции. **Мезокортикальный путь** связывает вентральную область покрышки (ВОП) среднего мозга с лобной долей коры больших полушарий, преимущественно с префронтальной корой. Он важен для нормального когнитивного функционирования, а также для формирования мотиваций и эмоциональных реакций, участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и планов действий. Снижение уровня ДА в мезокортикальном пути связано с появлением негативных симптомов шизофрении, а также с когнитивными нарушениями (дефициты внимания, рабочей памяти, исполнительных функций).

Итак, часть ДА-нейронов является тормозными, часть – возбуждающими, а часть – нейромодулирующими (усиливают ответы нейронов на глутамат при активации AMPA- или NMDA-рецепторов и уменьшают ответы нейронов при активации бета-АР). Это говорит о том, что ДА может выполнять функции соответственно позитивного (ПАМ) или негативного (НАМ) аллостерического модулятора.

Основные функции дофаминергических нейронов мозга

1. Дофаминергические нейроны (далее – ДА-нейроны) гипоталамуса как компоненты тубероинфундибулярного пути, активируя D_2-рецепторы, изменяют секрецию в гипоталамусе пролактостатина, пролактолиберина, соматолиберина, соматостатина, кортиколиберина и тиролиберина и тем самым тормозят продукцию пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, проопиомеланокортина, адренокортикотропного гормона, меланоцитстимулирующего гормона, а также продукцию надпочечниками КА и продукцию йодсодержащих гормонов щитовидной железы, не влияя при этом на секрецию гонадолиберина и гонадотропных гормонов [12, 228, 307]. Клинические наблюдения показывают, что бромокриптин и другие агонисты D_2-рецепторов ингибируют секрецию пролактина, подавляют физиологическую лактацию, нормализуют менструальную функцию, а у больных с акромегалией тормозят секрецию гормона роста [12]. Установлено [307], что бромокрептин имеет хороший клинический

эффект у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, и это, вероятно, обусловлено усилением активности ДА-ергических нейронов гипоталамуса.

2. ДА-нейроны являются компонентами системы восходящего возбуждения (arousal) мозга, так как они активируются под влиянием сенсорной афферентации и передают возбуждение через таламус в кору [77, 135, 187, 270, 296]. Выброс ДА регулируется циркадными ритмами [296], а максимальная активность ДА-нейронов характерна для периода бодрствования. Поэтому ДА-нейроны вентральной области покрышки (ВОП) совместно с ДА-нейронами прилежащего ядра (n. accumbens) участвуют в регуляции цикла «бодрствование-сон», в том числе в поддержании бодрствования и в формировании (совместно с аденозином) медленного сна [270, 296]. Избыточная активность КОМТ, вызванная мутацией его гена, снижает содержание ДА, что приводит к дневной сонливости; поэтому ингибиторы КОМТ, а также модафинил (как ингибитор транспортера НА и ДА) эффективны при дневной сонливости [135].

3. ДА-нейроны стриатума, префронтальной коры и, вероятно, гипоталамуса способствуют адекватному ответу организма на стресс, вызванный холодом, гипоксией или шумом [359].

4. ДА-нейроны черной субстанции и базальных ганглиев как компоненты нигростриального пути имеют прямое отношение к функционированию двигательных систем мозга, в том числе экстрапирамидной системы [14, 47, 146, 271, 278]. Совместно с ДА-ергическими нейронами коры они участвуют в формировании замысла локомоций и манипуляций. ДА-ергические нейроны наряду с серотонин- и ГАМК-ергическими нейронами ответственны за центральное утомление, возникающее при длительной физической нагрузке, а дегенерация этих нейронов индуцирует болезнь Паркинсона.

5. ДА-нейроны играют важную роль в формировании воли [262], так как при безволии, характерном для шизофрении, снижена активность ДА-нейронов вентральной области покрышки (ВОП). Однако избыточная активность этой системы может нарушать механизмы воли, что характерно для синдрома Туретта, при котором имеют место различного рода тики, снимаемые антагонистами D-рецепторов [189]. Другим доказательством негативного влияния избыточной активности ДА-нейронов является формирование синдрома дизрегуляции ДА при лечении болезни Паркинсона леводопой [145].

6. ДА-нейроны мезокортикального и мезолимбического путей играют важную роль в реализации **когнитивных процессов.** В част-

ности, ДА-нейроны системы «вознаграждения» играют важную роль в реализации внимания, так как с их участием поощряется поведение, направленное на формирование произвольного внимания, его концентрацию и переключение [37, 91, 146, 171, 193, 232]. ДА-нейроны играют исключительно важную роль в реализации процессов памяти [68, 146, 171, 193, 215, 232, 265]. Это связано с тем, что нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП) и прилежащего ядра формируют состояние бодрствования и внимания к поступающей информации. Кроме того, ДА-нейроны формируют мотивацию к запоминанию информации. В частности, при оценке поступающей в мозг информации активация ДА-нейронов среднего мозга, стриатума и гиппокампа способствует ее долгосрочной консолидации и получению награды за эту деятельность. Установлено, что ДА в гиппокампе и других структурах, реализующих мнемические процессы, выделяется не только ДА-нейронами, но и нейронами голубого пятна, которые вместо НА выделяют в синаптическую щель ДА, а нередко в структурах, ответственных за мнемические процессы, ДА оказывает свои эффекты совместно с НА-нейронами голубого пятна, и вместе они способствуют формированию социальной памяти. Совместное выделение ДА и НА получило название корелиз (англ. corelease). При этом ДА, в том числе при совместном действии с НА, влияет на мнемические процессы за счет активации D_1/D_5-рецепторов, в результате чего возрастает экспрессия генов белков, необходимых для синаптогенеза. Показано, что ДА-нейроны ВОП активируются в ответ на новизну информации, т. е. они оценивают ее наличие [191]. Оценка новизны информации совершается в переднем гиппокампе с участием ДА-нейронов. Сообщение о наличии новизны поступает к ДА-ергическим нейронам стриатума. Если информация не является абсолютно новой, т. е. она содержит элементы, знакомые мозгу, она возвращается в гиппокамп. Если же информация абсолютно новая, то потребность в возврате информации в гиппокамп отпадает. В целом полагают, что контекстная новизна активирует ДА- и НА-нейроны гиппокампа, в то время как абсолютная новизна активирует холинергические нейроны гиппокампа. Сообщают, что ДА-нейроны среднего мозга способствуют выработке оперантных рефлексов, в том числе за счет активации нейронов прилежащего ядра, т. е. за счет формирования вознаграждения. Полагают [13], что ДА-нейроны могут оказывать эпигенетическое влияние на мнемические процессы. Так, показано, что ДА-зависимое обучение у грызунов сопровождается ростом фосфорилирования гистона Н3. Это происходит за счет того, что под влия-

нием ДА в ядре накапливается белок DARPP-32 (32-kD dopamine and cAMP regulated phosphoprotein), т. е. 32 КДа-фосфопротеин, регулируемый ДА и цАМФ. Он способен ингибировать протеинфосфатазу-1 (PP1) и тем самым повышать фосфорилирование гистона H3.

ДА-нейроны играют важную роль в процессах мышления [95, 109, 133, 194, 219, 274, 287, 303, 331], так как для реализации этого процесса, необходимого в процессе обучения, ДА-нейроны обеспечивают формирование мотиваций и их подкрепление, определяют уровень настойчивости в достижении цели, устремленность, обеспечивают формирование удовольствия («награда за процессы мышления»). Показано, что аденозин, активируя пуринергические P1-рецепторы, снижает эффективность активации D-рецепторов и тем самым уменьшает награду за мыслительные процессы. Вот почему кофеин, блокируя аденозиновые рецепторы, повышает умственную работоспособность и формирует положительные эмоции. Дисфункция ДА-ергической системы, в частности ее избыточная активность, имеет место при шизофрении, при аутизме и при синдроме хрупкой Х-хромосомы, при которых процессы мышления существенно нарушены.

7. ДА-нейроны как компоненты мезолимбического пути играют важную роль в формировании эмоций, в том числе в формировании удовольствия [37, 56, 57, 125, 348]. Низкий уровень выделения ДА из ДА-нейронов заставляет совершать действия, направленные на повышение его выделения из нейронов, т. е. заставляет искать удовольствие, а высокий уровень выделения ДА указывает на прекращение поиска удовольствий. Как известно, центры регуляции эмоций сосредоточены преимущественно в лимбической системе, в том числе в таких ее структурах, как гиппокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, прилежащее ядро (n. accumbens) и поясная извилина. Нейрональные связи между этими центрами (подкрепляющие системы) имеют ДА-, НА-, глутамат-, опиоид- и ГАМК-ергическую природу. При этом основой подкрепления считается мезокортиколимбическая система мозга. К ней относят такие структуры, как вентральная область покрышки (ВОП), миндалевидный комплекс, медиальный передний мозговой пучок, прилежащее ядро (n. accumbens) и медиальная префронтальная кора. При этом механизмы положительного подкрепления реализуются через активацию системы вознаграждения (reward system). Центральным звеном этой системы являются ДА- нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП) и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (n. accumbens), а также в префрон-

тальную кору и в ряд других структур лимбической системы. Процесс вознаграждения заключается в том, что на нейроны прилежащего ядра через D_1- и D_2-рецепторы воздействует дофамин как медиатор аксонов ДА-нейронов вентральной области покрышки (ВОП). Вероятно, на эти же нейроны подается возбуждение от НА-нейронов голубого пятна и серотонинергических нейронов ядер шва продолговатого мозга. Центральная роль в системе вознаграждения принадлежит опиоидам и их рецепторам (мю-, дельта- и каппа-), которые расположены на тормозных ГАМК-интернейронах, контролирующих состояние ДА-ергических нейронов А10 вентральной области покрышки. Опиоиды, активируя мю- и дельта-опиоидные рецепторы, тормозят ГАМК-интернейроны и тем самым снимают их тормозное влияние на ДА-нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП). Это усиливает выделение дофамина и возбуждает ДА-нейроны прилежащего ядра, которые, в свою очередь, возбуждают ДА-чувствительные нейроны префронтальной коры. Так возникает ощущение награды, или положительные эмоции (наслаждение, удовлетворение, эйфория). Если опиоиды активируют каппа-опиоидные рецепторы ГАМК-нейронов, то это усиливает тормозное влияние ГАМК-нейронов на ДА-нейроны группы А10 вентральной области покрышки (ВОП), что снижает продукцию ДА в ДА-нейронах прилежащего ядра. Это сопровождается формированием чувства тревоги и дисфории. Считается, что ДА-ергический путь является единой точкой приложения для веществ, влияющих на мотивации (аддиктивные, или наркогенные, агенты), а выделение ДА из ДА-нейронов прилежащего ядра – это основа эйфории, возникающей при воздействии психоактивных веществ. В последние годы уточнено, что механизмы активации систем вознаграждения для различных веществ зависят от их природы. Так, амфетамин повышает выброс ДА нейронами прилежащего ядра, а кокаин повышает выброс ДА нейронами префронтальной коры. Для опиатов/опиоидов такими «критическими» структурами являются вентральная область покрышки, прилежащее ядро, гиппокамп и гипоталамус. Избыточная активация D_1-рецепторов может приводить к агрессии [327].

8. ДА-нейроны базальных ганглиев (бледного шара, хвостатого ядра) и прилежащего ядра, т. е. тех же нейронов, что ответственны за формирование эмоций, участвуют у человека и в формировании ощущения боли, т. е. проявляют ноцицептивный эффект, повышая выделение ДА в ответ на болевую импульсацию, как это было показано при позитронно-эмиссионной томографии мозговых структур [281].

9. ДА-нейроны имеют прямое отношение к формированию репродуктивного поведения [138, 205, 264, 347]. Так, в опытах, проведенных на прерийных полёвках, для которых характерен феномен моногамной семьи и супружеской верности, установлено, что в основе привязанности самца и самки лежит активация D_2-рецепторов нейронов прилежащего ядра, так как блокирование этих рецепторов приводит к тому, что после спаривания у полевок не возникает взаимной привязанности, и супружеская пара не формируется. А в основе агрессивности к другим особям (чужакам) лежит активация D_1-рецепторов, что определяет прочность семейных отношений. Формирование прочной пары у полёвок происходит в два этапа. На первом этапе (после первого спаривания) быстро развивается нежная привязанность, опосредуемая D_2-рецепторами, а затем в течение первых двух недель совместной жизни (второй этап) у самца происходят серьезные изменения в прилежащем ядре: там становится гораздо больше D_1-рецепторов, что повышает агрессию к чужакам и формирует привязанность к избранной самке. Оба процесса закрепляются за счет экспрессии транскрипционных факторов, в том числе дельта-FosB, которые изменяют реакцию нейронов прилежащего ядра на воздействие дофамина, т. е. вызывают пластичность нейронов мезолимбической системы – основного механизма функционирования системы «вознаграждения».

3.3. Патологии, связанные с дисфункцией ДА-нейронов

Нарушение деятельности ДА-ергической системы ведет к формированию болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма, а также к формированию шизофрении. Кроме того, дисфункция этой системы отражается на симптоматике таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, СДВГ, аутизм, синдром хрупкой Х-хромосомы, синдром Дауна, депрессии, наркомания и других.

Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Болезнь Паркинсона – одна из самых распространенных болезней. В возрастной группе до 65 лет она наблюдается у 1% людей, от 65 до 75 лет – у 2%, а после 75 лет – у 3–4% [47]. Болезнь проявляется гипертонусом мышц, или ригидностью (симптом «зубчатого колеса»), акинезией, тремором, постуральной неустойчивостью и другими симптомами, указывающими на нарушение процессов управления скелетной мускулатурой. Все эти симптомы связаны с прогрессирующей дегенерацией ДА-нейронов черной субстанции и стриатума, снижением в них ак-

тивности тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы, в результате чего уменьшается эффективность тормозных ДА-ергических воздействий (из-за дефицита ДА) и одновременно возрастает активность холинергических и глутаматергических воздействий на таламус и двигательную кору [12, 47, 249]. Первые симптомы болезни появляются после гибели 70% нигростриарных ДА-нейронов (в этом случае уровень дофамина снижается на 80% от исходного уровня). При лечении эффективно применение проходящего через ГЭБ предшественника синтеза дофамина L-ДОФА (леводопа), агонистов D_2-рецепторов (бромокриптина и других производных спорыньи), ингибиторов МАО-В (селегилина и разагилина), ингибиторов КОМТ (энтакапона, толкапона), пероксида водорода (паркона), который возбуждает рецепторы вомероназального органа и тем самым повышает синтез дофамина в ДА-нейронах, холинолитических средств (тригексифенидила, биперидена и триперидена), а также блокаторов глутаматных NMDA-рецепторов (амантадина). В ряде случаев эффективна стереотаксическая деструкция определенных групп ядер таламуса, бледного шара, субталамической области или хронической высокочастотной электростимуляции глубоких структур мозга с использованием имплантированных электродов, при котором прерывается патологическое функционирование базальных ганглиев.

Шизофрения. Полагают, что ДА имеет отношение к формированию шизофрении [71, 95, 109, 199, 234, 287]. Однако остается дискуссионным вопрос о том, что вызывает шизофрению: недостаток продукции ДА в нейронах височной доли коры мозга (это доказывает эффективность применения агонистов D_1- и D_5-рецепторов) или его избыток. Последнее доказывается эффективностью применения блокаторов D_2-рецепторов и данными о развитии шизофрении под влиянием возбудителя токсоплазмоза. Он попадает от кошки в мозг человека и превращается в цисту (около 20% людей являются носителями цисты). Но при снижении иммунитета циста переходит в активную форму, которая повышает продукцию ДА (за счет повышения синтеза тирозингидроксилазы) в нейронах и глиальных клетках мозга, что и формирует шизофрению [71, 85]. Противоречивость данных о роли ДА в генезе шизофрении объясняется тем [287, 339], что при этом заболевании одновременно идут два процесса: 1) снижение содержания дофамина в мезокортикальном дофаминергическом пути, т. е. в нейронах префронтальной коры; это порождает негативную симптоматику и когнитивные нарушения при шизофрении; 2) повышение

содержания ДА в мезолимбическом пути, т. е. в нейронах передней поясной извилины и в дорсальных областях стриатума, т. е. в системе поощрения; это приводит к формированию позитивной симптоматики (бред, галлюцинации). Полагают, что в основе дофаминовой дисфункции может лежать нарушение работы переносчика ДА; это объясняет нечувствительность примерно 30% пациентов к антипсихотическим веществам, которые являются, как правило, блокаторами D2-рецепторов [199, 277].

Болезнь Альцгеймера. Полагают [134, 215, 265, 297], что при болезни Альцгеймера происходит дегенерация ДА-нейронов, что способствует утрате памяти и других когнитивных процессов. Так, на мышиной модели болезни Альцгеймера (Tg2576) показано, что при сверхэкспрессии предшественника амилоида белка APPswe происходит дегенерация ДА-нейронов в вентральной области покрышки (ВОП), что уменьшает приток дофамина в гиппокамп и прилежащее ядро и нарушает синаптическую пластичность в области CA1 гиппокампа. Это снижает эффективность мнемических процессов и степень вознаграждения. Однако в литературе не обсуждается вопрос о применении ДА-ергических средств при этом заболевании.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Полагают, что в основе развития СДВГ у детей и взрослых лежит снижение продукции дофамина ДА-нейронами черной субстанции, стриатума, прилежащего ядра, префронтальной и височно-париетальной зоны коры вследствие нарушения обратного его захвата, а также по причине снижения экспрессии D_4-рецепторов [91, 107, 109, 146, 149, 256, 323]. Это связывают с мутациями гена транспортера дофамина (DAT1) и гена D_4-рецепторов, возникающих, в частности, в период внутриутробного развития, если мать на протяжении всей беременности продолжала курить и/или употреблять алкоголь. При лечении СДВГ перспективно применение психотических веществ, повышающих выделение ДА (и НА) из синаптических окончаний (например, амфетамина, метилфенидата), и веществ, блокирующих обратный захват ДА (например, dl-трео-метилфенидата), агонистов D_4- и D_5-рецепторов и тирозина как предшественника дофамина. Предложен также прием сульфата цинка, так как цинк необходим для синтеза мелатонина, который стимулирует образование дофамина.

Аутизм. Полагают, что ДА-ергическая система имеет отношение к формированию аутизма [133, 194, 219, 331]. Вероятнее всего, в основе аутизма лежит гиперфункция мезокортиколимбического и

нигростриального контуров, которые ведут соответственно к формированию социального дефицита и стереотипного поведения, т. е. основных симптомов аутизма. Показано, что при аутизме изменены продукция ДА, активность транспортера ДА (DATI), нарушена эффективность активации D4-рецепторов (по причине мутации их гена или под влиянием метаболитов биоты кишечника, т. е. комменсальных метаболитов). Поэтому при аутизме оказались эффективны блокаторы дофаминовых рецепторов, т. е. антипсихотики, в том числе антипсихотики первого поколения (локсапин, амитриптилин) и нового поколения (рисперидон и арипипразол).

Синдром хрупкой Х-хромосомы (fragile X syndrome, FraX, или FXS) – это один из синдромов врожденного слабоумия, который формируется по причине мутации гена белка FMR1 (fragile mental retardation protein), т. е. белка умственной отсталости, необходимого для позиционирования NMDA-, АМПА- и ГАМК-рецепторов [112, 340]. По мнению ряда авторов, при этом синдроме наблюдается избыточная активность ДА-ергической системы, что отражается на его симптомах, в частности на появлении гиперактивности и беспокойства, обусловленных повышением уровня ДА в полосатом теле [94, 292, 303]. Поэтому рекомендуют при лечении FXS использовать антипсихотики, т. е. вещества, блокирующие дофаминовые рецепторы, например рисперидон.

Синдром Дауна, или трисомия по хромосоме 21 (TS21), является одной из форм геномной патологии, при которой кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, так как хромосомы 21 пары вместо двух копий имеют три копии, что приводит к формированию умственной отсталости [34, 172, 238]. ДА-ергическая система не играет решающей роли в формировании клинической картины этого синдрома, но в ряде случаев ее активность повышена вследствие избыточного образования сероводорода [83, 274]. Это отражается в появлении гиперактивности и социального дефицита, в связи с чем эффективны антипсихотики, т. е. блокаторы ДА-рецепторов, например гуанфацин, рисперидон или арипипразол.

Депрессии. Депрессивные состояния принято объяснять дефицитом продукции НА, серотонина и особенно ДА [221]. Для лечения депрессии предложены антидепрессанты, в том числе циклические антидепрессанты, подавляющие обратный захват медиатора (флуоксетин, имипрамин, амитриптилин), или ингибиторы моноаминоксидазы (транилципрамин, изокарбоксазид, фенепзин). Перспективно при-

менение агонистов D_2-рецепторов (бромокриптина) и тирозина как предшественника дофамина.

Наркомания. Известно [138, 144, 240, 245, 258, 260, 266, 299], что ДА как основной медиатор системы «вознаграждения» способен индуцировать образование дельта-fosB, CREB, NFkB и других транскрипционных факторов. Эти факторы (главным образом, дельта-fosB) существенно (и почти необратимо!) видоизменяют свойства ДА-нейронов системы «вознаграждения», т. е. нейронов вентральной области покрышки (ВОП), прилежащего ядра и медиальной префронтальной коры. В таком видоизмененном состоянии эти нейроны требуют постоянной стимуляции ДА, т. е. формируют поведение человека, направленного на поиск наркотиков, или на прием алкоголя, или курение. Таким образом, синаптическая пластичность, обеспечивающая в обычных условиях процессы памяти и мышления, при приеме психоактивных веществ формирует непреодолимое влечение к наркотику. Исходя из этих представлений, следует, что ключевым в лечении наркомании должно стать подавление экспрессии транскрипционных факторов типа дельта-fosB или индукция транскрипционных факторов, являющихся антагонистами дельта-fosB.

Утрата дееспособности ДА-ергических нейронов гипоталамуса может приводить к развитию соматической патологии, в том числе к нарушению полового созревания, менструальной функции и лактации. Все это указывает на важную роль ДА-нейронов мозга. Впереди нас ожидают новые и важные открытия в этом направлении.

ГЛАВА 4. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА

Открытие серотонина. Немецкий физиолог Карл Людвиг в XIX в. указал на наличие вещества, которое суживает сосуды. В 1935 г. итальянский фармаколог Витторио Эрспамер (Vittorio Erspamer) впервые экстрагировал вещество из слизистой желудочно-кишечного тракта, которое вызывало сокращение гладких мышц. Первоначально он считал это вещество адреналином, однако в 1937 г. он показал, что это вещество действительно относится к группе аминов, но не является адреналином, назвав его «энтерамином». В 1948 г. Морис Раппорт, Арда Грин и Ирвин Пейдж обнаружили сосудосуживающее вещество в сыворотке (serum) крови, которое назвали «серотонином», или 5-гидрокситриптамином (5-НТ). Структура этого вещества в 1951 г. была подтверждена химическим синтезом. В 1952 г. группа Мориса Раппорта доказала идентичность энтерамина и серотонина. В 1957 г. J. Gaddum, Z. Picarelli сообщили о существовании двух видов 5НТ-рецепторов: Д-рецепторов и М-рецепторов, а с 1987 по 1995 г. большой группе исследователей из разных лабораторий удалось открыть как минимум 14 подтипов 5НТ-рецепторов, которые обозначали как $5HT_1$-, … $5HT_7$-рецепторы. В 2013 г. для классификации рецепторов был создан номенклатурный комитет серотонинового клуба. Ингибиторы обратного захвата 5-НТ, т. е. ингибиторы транспортера 5-НТ (SERT), используются в клинической практике с 2000 г. Триптофан (как предшественник 5-НТ) впервые был выделен из казеина в 1902 г. (Гопкинс Ф., Коль С.), а методика истощения триптофана, позволяющая изучать физиологические эффекты триптофана и 5-НТ, стала применяться с 1985 г.

4.1. Триптофан как предшественник серотонина

Триптофан, или L-триптофан (Trp), или 2-амино-3-(3-индолил) пропионовая кислота, или бета-(3-индолил)-альфа-аминопропионовая кислота, или бета-3-индолилаланин, является одной из восьми незаменимых аминокислот, среди которых также лейцин, изолейцин, валин, метионин, треонин, фенилаланин, лизин и пролин. В последние годы триптофан стали относить к группе функциональных аминокислот, к которым относят также аргинин, цистеин, глутамин, лейцин и тирозин, так как эти аминокислоты регулируют ключевые метаболические пути, имеющие значение для роста, репродукции и иммунитета, функционирования мозга и висцеральных систем.

Триптофан синтезируется микроорганизмами из антраниловой кислоты (ее предшественником является шикимовая кислота) и индола при участии триптофансинтетазы (триптофаназы). Однако у животных и человека он не синтезируется, а попадает в организм с белками пищи. Согласно экспертам ФАО и ВОЗ, за сутки взрослый человек со стандартной массой тела, равной 70 кг, должен получать 1000 мг триптофана. Триптофаном богаты сыр, творог, молоко, яйца, говядина, свинина, курица, индейка, утка, дичь, рыба, арахис, орехи кешью, бананы, сушеные финики, неочищенный рис, соя. Например, в расчете на 100 г продукта в твердом сыре содержится 790 мг триптофана, в курином яйце – 200 мг, в мясе кур – 290 мг, в мясе кролика – 330 мг, в ставриде – 300 мг, в сое – 714 мг, в фасоли или горохе – 260 мг, в крупе гречневой – 180 мг, в крупе овсяной – 160 мг, в хлебе пшеничном – 100 мг, в хлебе ржаном – 70 мг, в картофеле – 30 мг. В свободном виде триптофан легко проходит через гематоэнцефалический барьер, а часть его (1–3% от принятого с пищей) превращается в 5-НТ. Несмотря на то что некоторые фрукты и овощи богаты 5-НТ, этот 5-НТ мало доступен для ЦНС из-за гематоэнцефалического барьера. Помимо 5-НТ триптофан также превращается в кинуренин и его метаболиты, в том числе в никотиновую кислоту и НАД, о чем более детально сказано ниже.

Транспорт триптофана. Считается, что свободный L-триптофан, образующийся при расщеплении белков, быстро всасывается в кишечнике, откуда он поступает в общий кровоток через воротную систему печени и по лимфатическим сосудам. Максимальная концентрация триптофана в крови достигается через 30–50 минут после приема белковой пищи (тормозят этот процесс углеводы и жиры, а также те аминокислоты, которые переносятся одним и тем же переносчиком). Невсосавшийся триптофан подвергается расщеплению бактериями кишечника, превращаясь в индол или скатол, которые обезвреживаются в печени. Следует отметить, что употребление белка еще не означает, что уровень триптофана в крови будет достаточен, так как он зависит от аминокислотного состава белка и ряда других факторов. Инсулин способствует транспорту триптофана в мозг, а следовательно, и синтезу 5-НТ. Поэтому углеводная пища, повышая продукцию инсулина, способствует синтезу 5-НТ из триптофана в нейронах головного мозга.

Всасывание L-триптофана – это активный процесс, т. е. он происходит за счет гидролиза АТФ по механизму вторично-активного

транспорта. Перенос триптофана из кишечника происходит с участием так называемой L-системы, т. е. механизма, предназначенного для транспорта больших нейтральных кислот. Эта система помимо триптофана переносит также аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ), т. е. валин, лейцин, изолейцин, а также большие нейтральные аминокислоты (тирозин, фенилаланин, триптофан). Это означает, что между указанными аминокислотами существует конкуренция за связывание с переносчиком. Этот феномен лежит в основе метода быстрого «истощения триптофана» (acute tryptophan depletion, ATD), позволяющего изучить физиологическую роль 5-НТ, так как при снижении содержания триптофана снижается синтез 5-НТ, тем более что транспорт триптофана через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) также осуществляется с участием L-системы, и этот транспорт также ингибируется при введении указанной выше аминокислотной смеси. В целом метод быстрого истощения триптофана, который стал применяться с 1985 г., состоит в том, что человек или животное получает утром натощак смесь нейтральных больших аминокислот (тирозина и фенилаланина) и АКРЦ (валина, лейцина, изолейцина) или только аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ), т. е. валина, лейцина и изолейцина, но во всех случаях – без триптофана или с очень низким его содержанием. Спустя 3–5 часов после приема АКРЦ-триптофандефицитной смеси содержание общего триптофана в крови снижается до 75% от исходного уровня, а содержание свободного триптофана снижается до 35%. В последние годы используется модификация этого метода, т. е. кормление коллагеновой смесью, так как в коллагене мало триптофана. Многими авторами убедительно показано, что интенсивность синтеза 5-НТ напрямую связана с уровнем триптофана в крови и со способностью триптофана проходить в мозг через гематоэнцефалический барьер. При этом доказано, что любое снижение уровня триптофана в крови, независимо от причин этого снижения (метод быстрого истощения триптофана, триптофандефицитная диета, активация метаболизма триптофана по кинурениновому пути), сопровождается снижением синтеза 5-НТ. Более детально о результатах, полученных при использовании метода быстрого истощения триптофана, сказано ниже. Здесь же отметим, что дефицит триптофана в пище (например, при использовании главным образом кукурузы) снижает содержание 5-НТ в крови, что приводит к развитию депрессии и пеллагры. Особенно негативно сказывается недостаточное поступление триптофана к матери во время беременности, низкое со-

держание триптофана в молоке матери и недостаточное поступление триптофана у ребенка на раннем этапе онтогенеза, так как все это приводит к нарушению развития мозга по причине низкого содержания 5-НТ, который совместно с окситоцином является ведущим фактором развития мозга.

Содержание триптофана в крови и других средах организма в условиях покоя. У мужчин и небеременных женщин содержание триптофана в крови в среднем составляет 10–17 мг/л, т. е. 1–1,7х10^{-5} г/мл. При физической нагрузке повышается уровень свободного триптофана в крови, а следовательно, и возрастают условия для синтеза 5-НТ, что является одной из причин развития физического («центрального») утомления. Стрессовая ситуация, в том числе за счет повышения адреналина, повышает содержание триптофана в крови и образование 5-НТ, так как активация бета$_2$- и/или бета$_3$-адренорецепторов повышает переход триптофана в мозг. Уровень триптофана в плазме или сыворотке крови повышен при врожденной триптофанурии, обусловленной дефектом триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО), при коллагенозах (полиартритах), в том числе ревматического характера, а также при бронхиальной астме, хроническом бронхите, эмфиземе легких и туберкулезе. При других патологиях, которые, в частности, сопровождаются активацией кинуренинового пути метаболизма триптофана, уровень свободного триптофана снижен (опухолевый процесс, болезни печени, ВИЧ-инфекции, беременность), а также при наследственной болезни «кленового сиропа» и наследственной сосудистой ретинопатии. Содержание триптофана в крови меняется при изменении психических состояний. Так, рост содержания триптофана в крови (и, следовательно, 5-НТ в мозгу) отмечен у женщин с повышенной агрессивностью и гневливостью, у пациентов, страдающих мигренью и эпилепсией, а также у алкоголиков при воздержании от приема алкоголя, у курильщиков при воздержании от курения. Снижение содержания триптофана в крови выявлено при депрессивных состояниях, при суицидальных состояниях, при состояниях, сопровождающихся бредом, при анорексии, а также при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и у лиц со сниженными когнитивными способностями.

Кинурениновый путь триптофана. Существует три основных пути метаболизма триптофана: 1) превращение триптофана в кинуренин и никотиновую кислоту; 2) превращение триптофана в 5-НТ и мелатонин; 3) превращение триптофана в триптамин.

Кинурениновый путь метаболизма триптофана – это постоянно идущий процесс, так как при этом образуются чрезвычайно важные вещества [54]. Но его интенсивность может существенно меняться, например, возрастать во всех тех случаях, при которых имеется потребность в формировании иммунологической толерантности (беременность, опухолевый рост, хронические инфекции и другие состояния).

В основе кинуренинового пути метаболизма триптофана лежит активация двух ключевых ферментов, в том числе индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО) и триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО). Оба фермента с участием других ферментов превращают триптофан в кинуренин и его метаболиты. Этот путь можно представить следующим образом: триптофан → формил-D-кинуренин (под влиянием ИДО или ТДО) → кинуренин (под влиянием кинуренин-гидроксилазы) → 3-гидроксикинуренин → 3-гидроантраниловая кислота → кинурениновая (кинуреновая) кислота (под влиянием кинуренинаминотрансферазы) → квинолиновая (хинолиновая) кислота → пиколиновая кислота → антраниловая кислота → 3-гидроксиантраниловая кислота → никотиновая кислота (ниацин, или витамин PP, или витамин B_3) → никотинамид → НАД и НАДФ → N1-метилникотинамид → ксантуреновая кислота → хинальдиновая кислота → 8-оксихинальдиновая кислота → 5-гидрокситриптофан (5-окситриптофан) → 5-гидроксииндол-3-уксусная кислота (5-гидроксииндолуксусная кислота, или 5-оксииндолуксусная кислота) → буфотенин → буфотенидин → 5-метилтриптофан → мелатонин → триптамин → индолуксусная кислота → 3-индолуксусная кислота (идол-3-ацетат) → индол → скатол → индоксилсерная кислота (натриевая или калиевая соль, или индикан) → пировиноградная кислота → аммиак.

Как видно, среди метаболитов этого пути имеется такое важное соединение, как никотиновая кислота, которая превращается в никотинамид, а затем в никотинамидадениннуклеотид (НАД) и в никотинамидадениннуклеотидфосфат (НАДФ). НАД и НАДФ – это коферменты различных дегидрогеназ, которые способствуют (как акцепторы водорода) удалению водорода в окислительно-восстановительных реакциях, совершаемых в митохондриях. Показано, что из 60 мг триптофана синтезируется 1 мг никотинамида.

Кроме того, при кинурениновом пути метаболизма образуются кинуренины. Среди них – кинуренин, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроантраниловая кислота, кинурениновая (кинуреновая) кислота, квинолиновая (хинолиновая) кислота, пиколиновая кислота, антраниловая кислота, гидроксиантраниловая кислота.

Часть кинуренинов (кинуренин, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая кислота, 3-гидроксиантраниловая кислота) необходима для формирования иммунологической толерантности, что особенно важно для внутриутробного развития плода. Кинуренины ингибируют активность Т-лимфоцитов против аллоантигенов плода. Поэтому при беременности активность кинуренининового метаболизма существенно возрастает (за счет активации ИДО и ТДО). Одновременно способность кинуренинов подавлять иммунологическую активность используется при формировании таких патологических процессов, как опухоли, хронические инфекции, аутоиммунные заболевания. В отношении механизма действия кинуренина известно, что он активирует дендритные клетки (антигенпредставляющие клетки, т. е. макрофаги), которые вызывают гибель активированных аллогенами плода Т-клеток, направленных против этих аллогенов. В основе этого процесса лежит способность кинуренина подавлять превращение натуральных Т-киллеров в Т-хелперы (Th1-клетки), заставляя их превращаться в Th2-клетки (т. е. Трег), которые и блокируют иммунологическую активность Т-киллеров. Аналогично 3-гидроксикинуренин и 3-гидроксиантраниловая кислота также тормозят пролиферацию аллогенактивированных Т-лимфоцитов и индуцируют их апоптоз, тем самым способствуют формированию иммунологической толерантности. 3-гидроксиантраниловая кислота вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, но помимо этой способности она проявляет цитотоксическое действие, о чем детальнее сказано ниже. Отметим, что, по мнению ряда авторов, иммунотолерантность формируется не в связи с накоплением кинуренина и его метаболитов, а за счет снижения концентрации триптофана в иммунокомпетентных клетках.

Другие кинуренины, в том числе кинурениновая (кинуреновая) кислота и 5-гидроксиндол, не имеют прямого отношения к формированию иммунологической активности, а проявляют нейропротекторное действие, т. е. препятствуют гибели нейронов. Так, кинурениновая (кинуреновая) кислота, или кинуренат (kynurenic acid), блокирует глутаматные NMDA-рецепторы, т. е. она является единственным известным на сегодня эндогенным ингибитором NMDA-рецепторов глутаматергических синапсов. По этой причине кинурениновая кислота обладает свойством нейропротектора, тем более что она способна тормозить перекисное окисление липидов (ПОЛ). Кроме того, она повышает эффективность выделения дофамина из дофаминергических нейронов и тем самым регулирует активность дофаминергических нейронов

среднего мозга. Низкое содержание в крови, ликворе и мозговой ткани кинурениновой кислоты приводит к дегенерации нейронов, что в итоге ведет к развитию дегенеративных заболеваний типа болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона. Поэтому применение кинурениновой кислоты в высоких (микромолярных) концентрациях считается перспективным для лечения этих заболеваний. Кинурениновая кислота причастна к реализации когнитивных функций, в связи с чем ее избыточное содержание в крови и в мозговой ткани может способствовать развитию шизофрении [222] и биполярного расстройства. Другим негативным моментом в отношении кинурениновой кислоты является то, что она способствует развитию опухолевого процесса, так как повышает продукцию опухолевыми клетками онкогенного интерлейкина ИЛ-6, который защищает опухолевую клетку от Т-клеток. С этих позиций можно считать, что кинурениновая кислота имеет отношение к формированию иммунологической толерантности. По этой причине кинурениновая кислота стимулирует рост опухоли. Поэтому блокирование кинуренинового пути метаболизма триптофана рассматривается как путь к торможению опухолевого процесса. 5-гидроксиндол является антиоксидантом, протектором и модулятором выделения основных медиаторов ЦНС. По этой причине его рассматривают в качестве регулятора когнитивных процессов мозга, в том числе процессов памяти.

Третья группа кинуренинов, в том числе квинолиновая (хинолиновая) кислота, 3-гидроксиантраниловая кислота, пиколиновая кислота, повреждают нейроны и способствуют формированию нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона).

Так, известно, что **квинолиновая** (хинолиновая) кислота активирует глутаматергические N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA-рецепторы), т. е. проявляет свойства агониста этих возбуждающих рецепторов. Поэтому она повреждает глутаматергические и другие нейроны, в связи с чем может индуцировать судороги или конвульсии. В целом она причастна к развитию нейродегенеративаных заболеваний.

3-гидроксиантраниловая кислота, будучи иммунодепрессантом, одновременно является источником свободных радикалов, в результате чего она способствует активации ПОЛ, в том числе в нейронах мозга, и поэтому обладает цитотоксическим эффектом, что влечет повреждение нейронов и нарушение когнитивной функции мозга. Она также имеет отношение к формированию болезни Альцгеймера.

Пиколиновую кислоту рассматривают в качестве участника развития нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера), хотя механизм этого участия не ясен.

Ксантуреновую кислоту как еще один кинуренин также можно включить в группу метаболитов, оказывающих негативное влияние на мозг, так как она ингибирует синтез инсулина и способствует его инактивации путем связывания и выведения с мочой из организма цинка, т. е. эта кислота обладает диабетогенным эффектом.

Многими авторами показано, что при усилении кинуренинового пути метаболизма триптофана, независимо от природы этого усиления, развивается депрессия. Ее развитие объясняют снижением продукции 5-НТ, так как ингибиторы захвата 5-НТ в определенной степени снижают депрессивное состояние, либо негативным влиянием кинуренинов на нейроны лимбической системы мозга, ответственной за эмоциональное состояние.

Индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО), которая играет основную роль в метаболизме триптофана по кинурениновому пути, синтезируется клетками трофобласта плаценты, а также децидуальными макрофагами, децидуальными клетками, моноцитами и макрофагами периферической крови, клетками плодных оболочек, кардиомиоцитами и нейронами ЦНС. Ее активация происходит при участии неоптерина под влиянием провоспалительных цитокинов, среди которых ведущую роль играет гамма-интерферон (цитокин Th1-типа), а также фактор некроза опухоли, или TNF-alpha, трансформирующий фактор роста-бета, TGF-beta; интерлейкин-12. Гамма-интерферон продуцируется эмбрионом (у человека начиная с шестого дня после образования бластоцисты), а также опухолевыми клетками. Активность ИДО повышают некоторые простейшие (например, хламидии, малярийные плазмодии), гельминты, грибки, некоторые вирусы (вирус иммунодефицита человека, вирус гриппа А, денжу вирус), хронические инфекции и хроническое воспаление (например, травматического происхождения). Активность ИДО повышают адреналин (при активации бета$_2$-адренорецепторов), гормоны стресса, в том числе глюкокортикоиды, половые и плацентарные гормоны (эстрогены, прогестерон, пролактин, хорионический гонадотропин), липополисахариды. Аутоиммунные заболевания (ревматизм, красная волчанка) фактически формируются на фоне высокой активности ИДО, которая вызывается любыми перечисленными выше факторами, в том числе при хроническом стрессе. В этом случае формируется иммунотолерантность к

аутоантителам, в связи с чем они атакуют собственные антигены, порождая развитие аутоиммунного процесса. Во всех этих случаях накапливаются кинуренины и, как правило, снижается продукция 5-НТ, что отражается на психической деятельности и поведении человека. Ингибиторами ИДО являются 1-метил-триптофан, триптофан, метилтиогидантоин – D,L-триптофан, митомицин С, прополис, препарат INCB024360.

Триптофан-2,3-диоксигеназа (ТДО) играет дополнительную роль в метаболизме триптофана по кинурениновому пути. Она синтезируется децидуальными стромальными клетками, клетками плаценты, гепатоцитами и нейронами. Ее активация происходит под влиянием глюкокортикоидов (кортизола) и других гормонов стресса, которые повышают экспрессию генов этого фермента, а также под влиянием гормонов плаценты, в том числе прогестерона и эстрогенов, но, в отличие от ИДО, этот фермент не активируется под влиянием интерферона-гамма, фактора некроза опухоли альфа и других провоспалительных цитокинов.

В заключение этого раздела отметим, что третий путь метаболизма триптофана, т. е. его превращение в триптамин (индолэтиламин), происходит за счет декарбоксилирования триптофана. Преимущественно это происходит в печени и в почках, а также (под влиянием бактерий) в кишечнике. В свою очередь, триптамин превращается в индолуксусную кислоту, которая при участии микроорганизмов превращается в скатол. Полагают, что триптамин способствует высвобождению норадреналина в адренергических симпатических волокнах, в результате чего возрастает артериальное давление. Триптамин относится к группе галлюциногенов, или психоделиков, поэтому его можно рассматривать как эндогенный галлюциноген. К этой группе также принадлежат такие наркотические вещества, как фенитиламины (в том числе мескалин) и триптамины (среди них – ЛСД, или нем. Lyserg-saure-diaethylamid, а также псилоцибин).

Путь превращения триптофана в 5-НТ более детально рассмотрен ниже.

В заключение этой части раздела отметим, что свободный триптофан идет не только на синтез многочисленных белков, он является источником образования многих биологически активных соединений, среди которых – 5-НТ, мелатонин, никотиновая кислота, НАД, НАДФ, индукторы иммунологической толерантности и нейропротекторы, хотя среди них имеются и цитотоксические и онкогенные ве-

щества (квинолиновая, или хинолиновая, кислота, 3-гидроксиантраниловая кислота, пиколиновая кислота). Кроме того, триптофан как свободная аминокислота, согласно нашим данным [38, 52, 61], обладает способностью повышать эффективность активации бета-адренорецепторов (бета-АР) человека и животных, в том числе ГМК дыхательных путей, ГМК матки (рис. 13), кардиомиоцитов желудочков и нейронов мозга, т. е. наряду с тирозином и гистидином является одним из эндогенных сенсибилизаторов бета-АР (ЭСБАР), эффект которых подобен милдронату, более известному под названием мельдоний.

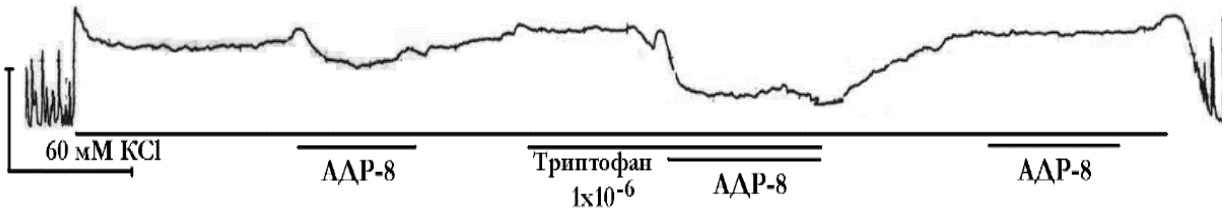

Рис. 13. Сократительные эффекты адреналина (10^{-8} г/мл; АДР-8), триптофана (10^{-6} г/мл) на продольной полоске рога матки небеременных крыс на фоне ее тонической активности, вызванной гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса. Калибровка – 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006 [38])

4.2. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ)

Клетки, продуцирующие 5-НТ. Многие клетки организма человека и животных содержат 5-НТ. Часть из них синтезирует 5-НТ самостоятельно (судя по наличию в них триптофангидроксилазы), часть поглощает 5-НТ из среды с помощью механизма обратного захвата 5-НТ, т. е. с помощью транспортера 5-НТ (Serotonin Transporter, или SERT), и тем самым очищает среду от избытка 5-НТ.

5-НТ синтезируется в нейронах ЦНС и периферической нервной системы, а также в клетках многих висцеральных органов. Все клетки, синтезирующие 5-НТ, в том числе нейроны, содержат фермент, который превращает триптофан в 5-НТ, т. е. триптофангидроксилазу-2 и триптофангидороксилазу-1.

Нейроны дорзальных ядер шва (ДЯШ) ствола мозга являются основными нейронами, продуцирующими 5-НТ. ДЯШ (nuclei raphes) – это скопления нейронов, расположенные по средней линии дорзальной поверхности продолговатого мозга, варолиевого моста и среднего мозга, в средней части ретикулярной формации. Их условно делят на три группы: 1) ядра продолговатого мозга (темное ядро шва, или nucleus raphe obscurus; большое ядро шва, или nucleus raphes magnus; бледное ядро шва, или nucleus raphes pallidus); 2) ядра варолиева моста

(мостовое ядро шва, или nucleus raphes pontis, которое включает подъязычное ядро, или nucleus sublingualis); 3) ядра среднего мозга (верхнее центральное ядро шва, или nucleus superior centralis; дорзальное ядро шва, или nucleus raphes dorsalis, которое подразделяется на дорзальную, каудальную, вентролатеральную и межпучковую части; кроватное ядро, или bed nucleus). Все эти ядра принадлежат к 5НТ-ергической системе мозга. Ядра шва выполняют различные функции: в частности, ростральная часть ядер шва отвечает за регуляцию сна и бодрствования, аффективное поведение, аппетит, терморегуляцию, сексуальное поведение, формирование ощущения тошноты. Нейроны этой части причастны к формированию мигрени. Нейроны ядер моста участвуют в регуляции восприятия боли и в поддержании мышечного тонуса. Часть нейронов в ДЯШ (кроватное ядро, дорзальная часть ДЯШ, каудальная часть ДЯШ) способствует формированию тревоги; другая часть нейронов (вентролатеральная часть ДЯШ), наоборот, ингибирует тревожно-панические или подобные им реакции, а третья часть (межпучковая часть ДЯШ) обеспечивает антидепрессантный эффект.

Помимо ядер шва 5НТ-продуцирующие нейроны мозга выявляются в новой коре (поля 9, 10 и 32 по Бродману), в том числе в верхней лобной извилине, в левой верхней височной извилине (поле 41), в затылочной доле (поле 19), в префронтальной коре, в медиальной орбитофронтальной коре, в гиппокампе, в хвостатом ядре, в полосатом теле, в черной субстанции, в мозжечке, таламусе, гипоталамусе, в ядрах комплекса Бётцингера (Bötzinger), в латеральном парагигантоклеточном ядре, в ядре подъязычного нерва. Но интенсивность продукции 5-НТ в этих нейронах ниже, чем в ядрах шва.

Помимо нейронов 5-НТ синтезируется в ЕС-клетках пищеварительного тракта. Они содержат триптофангидроксилазу-1 и локализуются в слизистой оболочке двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишки, а также в слизистой оболочке антрального отдела и дна желудка. 5-НТ синтезируется в клетках женской репродуктивной системы, в том числе в клетках эндометрия (что важно для имплантации эмбриона и для формирования децидуальной оболочки), в кучевых клетках фолликула, клетках эмбриона на ранних этапах его развития, а также в клетках плаценты. 5-НТ синтезируется в эндотелиоцитах легочной артерии, избыточная активность которых может быть одной из причин формирования легочной артериальной гипертензии, а также в ГМК артерий (аорта, верхняя брыжеечная ар-

терия) и вен (например, полая вена), в кардиомиоцитах желудочков и предсердий, в тучных клетках сердца плода, в клетках почек и надпочечников, в бета-клетках поджелудочной железы, в эпителиальных клетках молочной железы (он ингибирует продукцию молока, индуцируемую пролактином), в тромбоцитах, в Т-лимфоцитах, в макрофагах, в дендритных клетках (антигенпредставляющие клетки), в тучных клетках (мастоциты, базофилы).

Интегральная характеристика продукции 5-НТ. Уровень 5-НТ в крови взрослого человека и животных определяется интенсивностью его синтеза в двенадцатиперстной кишке, а на ранних этапах онтогенеза, т. е. до момента функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), определяется также интенсивностью синтеза 5-НТ в головном мозге. У здоровых мужчин и женщин содержание 5-НТ в крови варьирует от 20 до 200 нг/мл, и этот уровень поддерживается за счет наличия транспортера 5-НТ в тромбоцитах, благодаря которому избыток 5-НТ плазмы крови переносится в тромбоциты. Для уровня 5-НТ в крови характерны циркадианные (ночью – выше) и сезонные (максимум в апреле, минимум – в октябре) ритмы. Уровень 5-НТ в крови и в мозге возрастает при введении триптофана или ингибиторов обратного захвата 5-НТ, а в эксперименте – при удалении генов транспортера 5-НТ (SERT). Уровень 5-НТ в крови меняется при различных воздействиях на организм и при патологии. Так, при гипоксии его содержание возрастает, что наблюдается у пациентов с сердечной недостаточностью или у альпинистов (например, на высоте 6865 метров такой рост содержания 5-НТ приводит у них к развитию легочной вазоконстрикции, т. е. горной болезни). Содержание 5-НТ в крови повышено у больных мигренью, при эпилепсии, у женщин с климактерическим синдромом, при инфаркте миокарда, но снижено при наследственной сосудистой ретинопатии и болезни Туретта.

Синтез 5-НТ снижается под влиянием окситоцина. Это важно для внутриутробного периода, так как избыточная продукция 5-НТ во внутриутробном периоде может нарушать развитие мозга.

Содержание 5-НТ в крови при беременности и родах. Согласно одним данным, уровень 5-НТ у женщин при беременности возрастает, особенно перед родами (в 1,3–1,5 раза), но по данным других авторов, не меняется, в том числе у женщин с преэклампсией. В родах, по одним данным, содержание 5-НТ снижается, по другим – возрастает в 2–5 раз по сравнению с беременными. Длительность родов зависит от уровня 5-НТ в крови – чем он меньше, тем длительнее

роды. При слабости родовой деятельности он тоже снижен. В послеродовом периоде уровень 5-НТ снижается. У плода во время беременности уровень 5-НТ в крови выше, чем у материи, а в родах уровень 5-НТ возрастает в большей степени, чем у матери.

Синтез 5-НТ. 5-НТ образуется из триптофана. На первом этапе триптофан с участием триптофангидроксилазы и ряда коферментов (тетрагидробиоптерин, или H_4БП; витамин B_6, или пиридоксальфосфат, НАД) превращается в 5-гидрокситриптофан. На втором этапе 5-гидрокситриптофан с участием декарбоксилазы 5-окситриптофана (триптофандекарбоксилазы) превращается в 5-НТ. Специфическим ингибитором триптофандекарбоксилазы является м-гидроксибензилгидразин.

Тетрагидробиоптерин (H_4БП) является важнейшим кофактором для гидроксилирования триптофана, т. е. он играет ключевую роль в синтезе 5-НТ. При его недостатке синтез 5-НТ снижается, как, например, это происходит у пациентов с сезонной депрессией, развивающейся в зимнее время. Аналогично недостаток витамина B_6 также может снизить синтез 5-НТ и вызвать депрессию.

Триптофангидроксилаза (ТРН), или тетрагидробиоптеринзависимая триптофангидроксилаза (гидроксилаза L-триптофана, триптофан-5-гидроксилаза), – это ключевой фермент синтеза 5-НТ. Существует две ее изоформы – ТРН1 и ТРН2. В нейронах преимущественно экспрессирована ТРН2 (нейрональная триптофангидроксилаза), а за пределами ЦНС – преимущественно ТРН1 (тканевая триптофангидроксилаза). ТРН1 и ТРН2 содержат негеминовое железо. Активность ТРН зависит от монооксигеназ, которые катализируют введение одного атома молекулярного кислорода на ароматическое кольцо триптофана, используя тетрагидроптерин в качестве донора двух электронов и как участника переноса второго атома кислорода в воду.

Образование ТРН1 и ТРН2 регулируется соответствующими генами. Нокаут или нокдаун генов этих ферментов у мышей лишает их возможности синтезировать 5-НТ и адаптироваться к различным условиям. И хотя мыши были жизнеспособны и нормальны по внешнему виду, но у них нарушалась поведенческая деятельность и они были склонны к развитию психических нарушений, в том числе депрессии, и к развитию сахарного диабета, так как в отсутствии 5-НТ бета-клетки поджелудочной железы прекращают синтез инсулина.

Полиморфизм генов триптофангидроксилаз может лежать в основе заболеваний, обусловленных дефицитом 5-НТ, в том числе

депрессии, СДВГ. При перинатальном повреждении мозга (гипоксия в родах, низкий вес при рождении, курение матери во время беременности) активность триптофангидроксилазы может снижаться, что уменьшает когнитивные способности на постнатальном периоде развития [276]. У таких людей, как показано методом позитронно-эмиссионной томографии, даже спустя 27 лет после рождения снижено связывание альфа[C-11]метил-L-триптофана в гиппокампе и в медиальной орбитофронтальной коре, что косвенно говорит о снижении интенсивности синтеза 5-НТ в этих участках мозга. Избыточная активность триптофангидроксилазы, в том числе и при наличии полиморфизма гена, может лежать в основе таких заболеваний, как агрессивность, легочная артериальная гипертензия, запоры, рвота при химиотерапии, синдром раздраженного кишечника, колит, рак молочной железы, остеопороз. Установлено, что интенсивность экспрессии генов TPH2 и TPH1 в различных областях мозга (верхняя лобная извилина, верхняя височная извилина, стриатум, мозжечок, гиппокамп, средний мозг и таламус) неодинакова – она максимальная в стриатуме и мозжечке.

Регуляция активности TPH2 и TPH1. Выявлен механизм ауторегуляции активности триптофангидроксилазы – повышение уровня 5-НТ снижает активность фермента. Для активности триптофангидроксилазы характерен циркадианный ритм (максимум – в ночное время, минимум – в дневное), среди животных особенно это выражено у самок. Данные о влиянии адреналина, дофамина, ГАМК, глутамата, нейропептида Y, опиоидов, окситоцина, инсулина, пролактина, эстрогенов, прогестерона, андрогенов и других БАВ на экспрессию и активность триптофангидроксилазы неоднозначны. Но установлено, что экспрессию гена триптофангидроксилазы и/или ее активность повышают афобазол и LiCl. Это объясняет способность LiCl снимать депрессию или маниакальное состояние при биполярном расстройстве и объясняет анксиолитическое действие афобазола. Ингибируют триптофангидроксилазу парахлорофенилаланин, фенилаланин, 5-НТ (как ауторегулятор), адреналин (при активации альфа$_2$-адренорецепторов), дофамин, андрогены, эндогенный ингибитор TPH1, содержащийся в эпителиоцитах тонкого кишечника мыши, митогены типа конканавалина, а также хронически высокий уровень алкоголя.

Освобождение 5-НТ из синапсов. Считается, что образующийся в нейронах 5-НТ включается в везикулы. Высвобождение 5-НТ из везикул осуществляется по общим закономерностям, т. е. под влия-

нием ионов Ca^{2+} при поступлении к синапсу возбуждающего сигнала, т. е. после стимуляции нерва. Этот процесс идет в виде квантования и осуществляется путем экзоцитоза. Высвобождение 5-НТ из терминалей 5НТ-ергических волокон может управляться на пресинаптическом уровне, в том числе с участием 5-НТ. Выйдя из синапса в синаптическую щель, 5-НТ связывается с постсинаптическими 5НТ-рецепторами и тем самым передает сигнал другим нейронам или эффектору. Одновременно 5-НТ стимулирует пресинаптические $5HT_{1B}$- и $5HT_{1A}$-рецепторы и по механизму обратной связи блокирует дальнейший экзоцитоз везикул.

Метаболизм 5-НТ. Образование мелатонина. Моноаминоксидаза (МАО). Один из путей метаболизма 5-НТ состоит в его превращении в мелатонин. Он идет по схеме: 5-НТ → N-ацетилсеротонин (с участием N-ацетилтрансферазы) → мелатонин (с участием гидроксииндол-5-метилтрансферазы). Второй путь метаболизма 5-НТ заключается в его превращении в конечный метаболит, т. е. в 5-оксииндолуксусную кислоту. Это происходит с участием МАО и альдегиддегидрогеназы.

Известны две изоформы МАО (МАО-А и МАО-В). Изоформа МАО-А участвует в основном в метаболизме 5-НТ (а также норадреналина и дофамина), а изоформа МАО-В в основном обеспечивает метаболизм фенилэтиламина. МАО находится не только в крови, но и в клетках, например в амниоцитах, содержащихся в околоплодных водах. Эти клетки специализируются на регуляции уровня 5-НТ в околоплодных водах, так как известно, что низкий уровень 5-НТ, так же как и избыточный, нарушает созревание мозга плода. Активность МАО определяется экспрессией их генов. МАО играет определенную роль в формировании хронического стресса и таких психических заболеваний, как большое депрессивное расстройство и алкогольная зависимость. Это связано с тем, что избыточный метаболизм 5-НТ приводит к снижению его содержания в нейронах головного мозга и в периферических органах. Полиморфизм гена МАО-А имеет отношение к формированию повышенной агрессивности человека и животных. Считается, что любое изменение экспрессии МАО может иметь разрушительные последствия для мозга и поведения за счет снижения или повышения уровня 5-НТ.

Необратимыми неселективными ингибиторами МАО являются так называемые «гидразиновые» ингибиторы, в том числе транилципромин (парнат), изокарбоксазид (марплан) и фенелзин (нардил), ко-

торые используются как антидепрессанты, так как благодаря ингибированию МАО возрастает уровень 5-НТ, норадреналина и дофамина. Ингибитором МАО является афобазол, который, как указано выше, одновременно повышает активность триптофангидроксилазы. Селективными ингибиторами МАО-А являются моклобемид, пиразидол, инказан, бефол, а селективным ингибитором МАО-В является селегилин. Но по эффекту они слабее, чем неселективные ингибиторы, поэтому редко используются в клинике.

Деградация 5-НТ может происходить также с образованием буфотенина, буфотенидина и триптамин-4,5-диона, которые образуются при окислении 5-НТ под влиянием супероксида кислорода. Полагают, что триптамин-4,5-дион может вызывать нейродегенеративные нарушения мозга. Метаболизм 5-НТ зависит от пола (у самок крыс он ниже, чему самцов), это указывает на то, что эстрогены тормозят метаболизм 5-НТ в мозге.

4.3. Транспортер серотонина (SERT)

Общие представления о плазматических и везикулярных транспортерах серотонина и других моноаминов. Моноаминовые переносчики находятся в плазматической мембране (плазматические транспортеры, или plasma membrane monoamine transporters, или PMMATs), а также в везикулах (везикулярные транспортеры, или vesicular monoamine transporters, VMATs). Они играют важную роль в регуляции синаптического гомеостаза и эффектов 5-НТ, норадреналина и дофамина. Обе группы переносчиков, т. е. PMMATs и VMATs, являются членами надсемейства (superfamily) растворимых носителей (soluble carrier, SLC). В англоязычной литературе плазматическим транспортерам (Т) присвоены аббревиатуры, указывающие на природу транспортируемого вещества – 5-НТ (SER), норадреналина, или норэпинефрина (NE), дофамина (DA). Транспортер 5-НТ обозначается как SERT или как 5HTT, а транспортеры норадреналина и дофамина – как NET и DAT. По этому же принципу построены обозначения транспортеров для медиаторов немоноаминовой природы, например, транспортер гамма-аминомасляной кислоты – GAT1 или транспортер глутамата (возбуждающей аминокислоты) – EACC1.

Гены плазматических транспортеров (семейство SLC6, или SLC6 family). Они также имеют свое обозначение. В частности, ген транспортера 5-НТ обозначается как SLC6A4. Гены плазматических транспортеров моноаминов экспрессированы в дендритах и в аксонах

соответствующих моноаминергических нейронов, а также в мембранах многих клеток, которые не являются нейронами. У человека и у мышей экспрессия транспортера 5-НТ (SERT) в мозге регулируется miR-16 (или microRNA) и miR-15a, которые являются членами семейства микро-РНК, или малых некодирующих РНК-генов.

Везикулярные транспортеры моноаминов и других медиаторов представляют собой семейство белков, синтез которых контролируется генами, которые обозначаются как SLC18, или SLC18 family. Среди них есть гены SLC18A2, SLC18A1 и SLC18A3, продуктами которых является везикулярный транспортер соответственно 5-НТ (VMAT2), дофамина (VMAT1) и ацетилхолина (VAChT). Ингибиторы обратного захвата моноаминов, в том числе 5-НТ, блокируют функцию и везикулярных, и плазматических транспортеров.

Благодаря препарату ^{123}I ADAM, который выполняет функцию радиотрейсера, удалось с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) прижизненно визуализировать наличие SERT в различных структурах мозга, в том числе в нейронах префронтальной, орбитофронтальной, фронтальной, париетальной, теменной и затылочной коры, в нейронах лимбической системы (гиппокампа, поясной извилины, миндалины, островка, гипоталамуса, прилежащего ядра, или nucleus accumbens), в нейронах базальных ганглиев (хвостатого ядра, скорлупы, полосатого тела, бледного шара), мозжечка, таламуса, ствола мозга (средний мозг, комплекс Bötzinger, верхние латеральные оливы, ДЯШ). Этим же методом показано наличие SERT в тромбоцитах, в лимфоцитах, в эпителиальных клетках двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника, в ГМК сосудов (легочная артерия, аорта, сонная артерия, полые вены), в ооцитах, в эмбрионе (на всех предимплантационных этапах), в амниоцитах, амниотической жидкости и в эпителиоцитах молочной железы.

Функциональная роль SERT. Транспортер 5-НТ является основным фактором, определяющим эффективность 5НТ-ергической сигнализации, величину и длительность нахождения 5-НТ в синаптической щели и уровень 5-НТ в межклеточных пространствах или в крови. Кроме того, SERT выполняет еще ряд функций: 1) обеспечивает поддержание уровня 5-НТ в межклеточной среде, благодаря чему избыточное накопление 5-НТ не нарушает процесс созревания мозговых структур. Это реализуется за счет того, что SERT «закачивает» 5-НТ в специальные нейроны-«ловушки» или в клетки-«ловушки», роль которых выполняют тромбоциты; 2) наличие SERT в плазмати-

ческой мембране позволяет клетке захватывать 5-НТ из среды и использовать ее для своего развития, что, например, характерно для эмбрионов, которые обеспечивают свое развитие как за счет собственного 5-НТ, так и за счет 5-НТ, «захваченного» транспортером. Эпителиоциты молочной железы содержат SERT, что обеспечивает наличие 5-НТ в молоке матери.

Механизм функционирования SERT. Транспортер 5-НТ работает по механизму вторично-активного транспорта, т. е. осуществляет активный перенос 5-НТ из внеклеточной среды в клетку или из синаптической щели в синапс за счет электрохимического градиента ионов Na^+, т. е. используя энергию, затраченную на деятельность натрий-калиевого насоса.

На наружной поверхности транспортера имеется один сайт, предназначенный для связывания 5-НТ. Его можно назвать 5НТ-сайтом. Кроме того, есть несколько сайтов (модулирующие сайты), при взаимодействии с которыми вещество аллостерически либо повышает сродство 5НТ-сайта к 5-НТ (например, озон, провоспалительные цитокины), либо снижает его (например, галлюциноген ибогаин). Поэтому все ингибиторы транспортера 5-НТ делят на две группы – конкурентные и неконкурентные ингибиторы. Конкурентные ингибиторы снижают сродство 5НТ-сайта к 5-НТ, взаимодействуя с модулирующими сайтами, а неконкурентные ингибиторы взаимодействуют непосредственно с 5НТ-сайтом, оккупируя его и не позволяя захватывать 5-НТ. Различие между ними заключается в том, что повышение в среде концентрации 5-НТ восстанавливает сродство 5НТ-сайта к 5-НТ при наличии в среде конкурентных ингибиторов и не восстанавливает его при наличии в среде неконкурентных ингибиторов. Все это объясняет большое число синтезированных ингибиторов обратного захвата 5-НТ, которые отличаются между собой различными параметрами ингибирования транспортера. Изменить активность SERT можно также за счет изменения экспрессии его гена. Так, экспрессию увеличивают 17бета-эстрадиол, противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (IL-10), триптофан при высоком его поступлении в организм с пищей, глюкокортикоиды, кратковременное воздействие стрессора, а снижает ее прогестерон, действуя геномно.

Ингибиторы транспортеров моноаминов (антидепрессанты). Вопрос об этих ингибиторах является важным в понимании физиологических основ психической деятельности и поведения человека, так как они широко применяются в клинической практике, и прежде все-

го для лечения депрессий. Накоплен большой опыт их применения и последствий, возникающих при этом. Поэтому в данном разделе достаточно детально приводятся сведения о разновидностях антидепрессантов, в том числе и с точки зрения хронологии их использования (поколения антидепрессантов).

Антидепрессанты – это психотропные лекарственные средства (тимолептики), направленные на лечение депрессии. Их механизм действия связан с угнетением активности ферментов, разрушающих моноамины, в том числе МАО-А и МАО-В, либо он связан с ингибированием обратного захвата 5-НТ и/или других моноаминов – норадреналина и дофамина. В настоящее время синтезированы неселективные ингибиторы транспортеров моноаминов, которые одновременно могут блокировать работу всех видов плазматических транспортеров моноаминов (например, трициклические антидепрессанты), а также синтезированы селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов. В англоязычной литературе они получили обозначение в виде аббревиатур. В частности, селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ, норадреналина и дофамина обозначаются соответственно как SSRIs, NRIs (NERIs) и DRIs, а селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ и норадреналина как SNRIs.

Одним из первых в качестве антидепрессанта в клинике применяли резерпин – алкалоид растения раувольфия, который являлся блокатором транспортера норадреналина. Затем применяли препараты зверобоя (Hypericum perforatum L.), активным началом которых является селективный ингибитор транспортера 5-НТ. Им на смену пришли синтетические трициклические антидепрессанты – имипрамин (мелипрамин, тофранил), хлорпромазин, тримипрамин, амитриптилин (в настоящее время он является стандартом, с которым обычно сравнивают эффективность и переносимость антидепрессантов новых классов), доксепин, кломипрамин (анафранил), тримипрамин (герфонал), дотиепин (досулепин), дезипрамин, нортриптилин, протриптилин. Однако в настоящее время в Европе и США трициклические антидепрессанты, или антидепрессанты первого поколения, не используются из-за наличия у них большого числа побочных эффектов. К антидепрессантам второго поколения относят гетероциклические антидепрессанты, т. е. состоящие из четырех циклических структур. Среди них мапротилин (лудиомил). К антидепрессантам новых поколений относят гетерогенный класс препаратов, среди которых имеются селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ, за-

хвата 5-НТ и норадреналина, захвата 5-НТ, норадреналина и дофамина, захвата норадреналина. Среди них леривон, бонсерин, миртазапин (ремерон), миртазонал. Хотя антидепрессанты новых поколений обладают менее выраженным антидепрессантным эффектом, чем трициклические антидепрессанты, но при этом у них гораздо слабее выражены побочные, нежелательные эффекты, в том числе связанные с блокадой М-холинорецепторов в ЦНС. В настоящее время во многих странах мира ингибиторы обратного захвата 5-НТ занимают ведущее место среди всех видов антидепрессантов. Среди них (в скобках даны фирменные названия препаратов) пароксетин (паксил, актапароксетин, рексетин, паксет, сероксат, аропакс), серталин (золофт, депрефолт, люстрал, стимулотон, серлифт, асентра), флувоксамин (феварин, лювокс, фавоксил, фаверин, депривокс), флуоксетин (прозак, портал, продеп, фонтекс, серомекс, серонил, сарафем), циталопрам (целекса, ципрамил, эмокаль, опра, сепрам, цитагексал), эсциталопрам (лексапро, ципралекс, селектра, эзопрам), вилазодон (виибрид), дапоксетин (прилиджи). Все они повышают экзоцитоз 5-НТ. В современных исследованиях флуоксетин как селективный ингибитор транспортера 5-НТ используется в качестве эталонного препарата. Оказалось, что ряд препаратов, синтезированных раннее для других целей, обладают способностью ингибировать обратный захват 5-НТ и тем самым проявлять антидепрессантный эффект. Среди них аллопуринол и фебуксостат, которые являются ингибиторами ксантиноксидазы и применяются при лечении подагры; налтрексон, который является блокатором опиоидных рецепторов; тандоспирон как агонист $5HT_{1A}$-рецепторов. Знания о способности этих препаратов ингибировать обратный захват 5-НТ чрезвычайно важны, так как их многолетний прием (например, аллопуринола) может приводить к формированию легочной артериальной гипертензии – опасного для жизни состояния.

Приведем также данные о препаратах, которые являются ингибиторами обратного захвата (ИОЗ) других моноаминов или их комплекса. Так, ИОЗ норадреналина являются ребоксетин (эдронакс) и атомоксетин (страттера), ИОЗ норадреналина и 5-НТ – венлафаксин (велаксин, велафакс, венлаксор, эфевелон), десвенлафаксин сукцинат, дулоксетин (симбалта), метилфенидат, милнаципран (иксел), миртазапин; ИОЗ норадреналина и дофамина является бупропион (велбутрин, зибан); ИОЗ норадреналина, дофамина и 5-НТ являются сибутрамин и модафинил; ИОЗ дофамина и 5-НТ является аминорекс.

Завершая этот раздел, отметим, что ряд наркотических веществ (бенфлуорекс, ибогаин, кокаин, МДМА, или «экстази») оказывает

эффект за счет сильного ингибирования обратного захвата моноаминов, т. е. они являются ИОЗ моноаминов, в том числе и 5-НТ.

Механизм действия ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС). Показано, что ИОЗС повышают содержание 5-НТ в крови и мозге, в том числе в синапсах. Одновременно они усиливают экзоцитоз 5-НТ из синапсов, повышают синтез 5-НТ в отдельных регионах мозга, блокируют продукцию провоспалительных цитокинов и тем самым препятствуют расходу триптофана по кинурениновому пути, ослабляют периферический метаболизм триптофана и повышают его содержание в мозге, повышают выброс окситоцина из окситоцинергических нейронов гипоталамуса (окситоцин, как известно, облегчает социальные связи, снижает беспокойство и уменьшает проявление стресса), повышают активность пирамидных клеток 5-го слоя неокортекса, оказывают цитопротекторный, в частности кардиопротекторный, эффект (за счет активации сигма$_1$-опиоидных рецепторов), повышают эффективность активации альфа$_2$-адренорецепторов нейронов мозга (за счет активации 5НТ$_3$-рецепторов). В этом плане особый интерес представляют данные D. Marazziti et al. [69] о том, что ИОЗС (в частности, циталопрам и флувоксамин) оказывают часть своего антидепрессивного эффекта не только за счет блокады работы транспортера, но и за счет повышения секреции окситоцина нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, что обусловлено активацией 5НТ$_{1A}$-рецепторов под влиянием 5-НТ. Таким образом, очевидно, что антидепрессантный эффект ИОЗС связан не только с блокадой работы транспортера 5-НТ, но и с другими процессами. Однако имеются работы, в которых не подтверждается связь эффекта ингибиторов ОЗС с изменением уровня 5-НТ в синапсах [155] или с изменением продукции окситоцина [160].

Влияние ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) на деятельность мозга. Показано [67, 75, 152, 180, 220, 241, 242, 321], что селективные ИОЗС улучшают реализацию двигательных, когнитивных и исполнительных функций мозга, и это, скорее всего, обусловлено улучшением мозгового кровообращения, так как ингибиторы ОЗС вызывают дилатацию сосудов мозга. Уменьшая возврат 5-НТ в нейроны гиппокампа и префронтальной коры, они способствуют более длительному хранению информации в мозге. ИОЗС улучшают процессы нейропластичности в моторной зоне коры, судя по тому, что они улучшают образование парных ассоциаций. Они повышают нейрогенез в гиппокампе, проявляют выраженный анти-

ноцицептивный эффект, изменяют микроархитектуру и активность нейронов поясной извилины, предцентральной и постцентральной извилин, уменьшают интенсивность реагирования нейронов миндалины на эмоционально значимые стимулы, т. е. снижают агрессивность, а также меняют амплитуду и латентность слуховых вызванных потенциалов. Все это объясняется повышением содержания в мозге 5-НТ, который и проявляет характерные для него физиологические эффекты. Вместе с тем есть данные, которые противоречат фактам, изложенным в этом разделе. Так, если по одним данным, ингибиторы SERT улучшают память, то в других работах утверждается противоположное. По одним данным, ингибиторы SERT снижают реакцию на эмоционально значимые стимулы, а по другим данным, наоборот, они повышают ее, в частности, повышают чувство страха. По одним данным, ингибиторы SERT проявляют антиноцицептивный эффект, а по другим данным, они усиливают восприятие боли. В то же время исследователи единодушны, утверждая, что единственным способом лечения депрессивных состояний является применение селективных ИОЗС или ИОЗ 5-НТ и норадреналина, особенно на фоне введения эстрадиола бензоата. Однако ИОЗС позволяют добиться ремиссии лишь у 66% пациентов с депрессией. Это обусловлено тем, что в основе депрессии лежит не только низкий уровень 5-НТ в нейронах мозга, но и воспалительный процесс, индуцированный провоспалительными цитокинами. В то же время результаты применения ИОЗС подтверждают гипотезу о том, что изменение содержания 5-НТ как медиатора ЦНС в мозге играет решающую роль в патофизиологии депрессии. Показана эффективность применения ИОЗС при различных вариантах тревожных расстройств. Это подтверждает представление о низком содержании 5-НТ как их причине. Тот факт, что ряд наркотиков (кокаин, МДМА, или «экстази», метамфетамин, галлюциноген ибогаин) являются ингибиторами SERT, указывает на то, что повышение содержания 5-НТ в межнейрональном пространстве является одним из механизмов формирования эйфории и других положительных эмоций. Обнаружено, что ингибиторы SERT (например, пароксетин, кломипрамин, циталопрам, дапоксетин, или dapoxetine) пролонгируют эякуляцию, что доказывает участие 5-НТ в торможении начала эякуляции. Это нашло клиническое применение, особенно в отношении дапоксетина – препарата короткого действия, который можно принимать перорально за несколько часов до ожидаемого полового акта, т. е. по «требованию». В то же время показано, что инги-

биторы SERT уменьшают проявление естественного и спонтанного оргазма у женщин, а у мужчин и женщин их длительный прием (например, пароксетина и бупропиона как антидепрессантов) вызывает сексуальную дисфункцию. Это говорит о том, что 5-НТ причастен к регуляции сексуальной активности, но его избыточность (так же как и недостаток, судя по преждевременной эякуляции) может нарушать ее.

Применение ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) у беременных женщин. Риски для плода. Как отмечено выше, при беременности для формирования иммунологической толерантности матери к плоду у женщин триптофан идет на синтез кинуренина, поэтому снижается интенсивность синтеза 5-НТ в мозге. Возможно, это является одной из главных причин развития депрессии при беременности. Поэтому в настоящее время для снятия депрессии у беременных широко применяются ИОЗС. По данным M. Kjaersgaard et al. [289], их вынуждены принимать на том или ином сроке беременности более 50% беременных. Часть ИОЗС могут проходить через плаценту и по этой причине могут негативно влиять на плод (например, флуоксетин проходит через плаценту к плоду, а флувоксамин не проходит). Несмотря на имеющиеся риски для плода, ряд авторов утверждает, что нелеченая депрессия матери более опасна для плода и матери, чем риски, связанные с приемом SERT. Однако многие авторы придерживаются иной точки зрения, полагая, что в этом случае повышается риск развития артериальной гипертензии беременных, преэклампсии, самопроизвольных абортов, преждевременных родов, нарушения грудного вскармливания и отношения матери к своему ребенку, а также риск развития пороков сердца у плода, легочной гипертензии у новорожденных, рождения плода с низкой массой тела и с низкой оценкой по шкале Апгар, формирование 5НТ-ергического синдрома у ребенка после родов, абстинентного синдрома новорожденных, синдрома плохой неонатальной адаптации, рост неонатальной заболеваемости, нарушения грудного вскармливания, задержки когнитивного развития, задержки формирования речи и моторики, снижение социально-эмоционального поведения и адаптивного поведения, формирование расстройств аутистического спектра, в том числе формирование социально-сенсорного дефицита у взрослых, формирование склонности к наркомании во взрослом состоянии, формирование избыточной массы тела у взрослых мужчин, снижение адекватной реакции у детей и взрослых на стрессовое воздействие, изменение поведения у под-

ростков, нарушение внимания, нарушение эмоционального поведения, повышение агрессивности и социальной дезадаптации. В то же время в ряде работ указывается на отсутствие каких-либо негативных влияний приема ингибиторов SERT на организм плода и ребенка, а также высказывается мнение, что последствия депрессии матери для развития плода боле значимы, чем последствия применения ингибиторов SERT. Все это указывает на то, что в процессе внутриутробного развития важна оптимальная концентрация 5-НТ, в связи с чем как дефицит, так и избыток 5-НТ оказывают негативное влияние на развитие мозга на пренатальном и постнатальном этапах развития. В целом данные, представленные в этом разделе, убедительно свидетельствуют о важной роли 5-НТ в развитии человека на внутриутробном и постнатальном этапах онтогенеза.

Влияние полиморфизма гена SERT (SLC6A4) на деятельность мозга. Показано, что наличие VNTR2-полиморфизма и 5-HTTLPR-полиморфизма (т. е. мутации в промоторной зоне гена) отражается на функциях неокортекса: в этих случаях может быть снижена память и проявление других высших психических функций, но повышена болевая чувствительность и имеют место особенности проявления темперамента, внимания и социального контакта (привязанности). Так, у пожилых людей память с возрастом сохраняется более длительно, если ген SERT не имеет полиморфизма, т. е. если на его основе синтезируется полноценный SERT, способный возвращать 5-НТ в нейроны [321]. Показано [268], что наличие у плода полиморфизма в гене транспортера 5-НТ (SLC6A4) может оказывать негативное влияние на функцию 5НТ-ергических механизмов мозга, в том числе неокортекса. Изменения в 5НТ-системе в раннем возрасте имеют критические последствия для поведения и психического здоровья в детском и подростковом возрасте. Показано, что наличие полиморфизма гена транспортера 5-НТ SLC6A4 (главным образом, 5-HTTLPR-полиморфизма, при котором снижена активность SERT) повышает риск развития тревожности, депрессивного состояния, в том числе у беременных, агрессивного и суицидального поведения, биполярного расстройства, алкоголизма и табакокурения, способствуют формированию нейродегенеративных болезней (болезни Туретта), а также болезней легких, синдрома раздраженного кишечника, ожирения, анорексии, преждевременной эякуляции. Опыты на мышах также подтверждают негативные последствия нокаута гена транспортера 5-НТ SLC6A4: у таких мышей имеет место высокая тревож-

ность, депрессивное состояние, снижены пластичность нейронов, когнитивные способности, в том числе способности к запоминанию, а также снижена устойчивость к стрессу.

4.4. Рецепторы серотонина и физиологические эффекты их активации

Исторические аспекты. Первоначально J. Gaddum, Z. Picarelli [181] предложили разделить все рецепторы 5-НТ на три группы, в том числе на D-рецепторы, содержащиеся в мышечной ткани, на М-рецепторы, содержащиеся в нервной ткани, и на Т-рецепторы, блокируемые ипендолом. В англоязычной литературе, согласно этому предложению, 5НТ-рецепторы обозначались как $5HT_D$-, $5HT_M$- и $5HT_T$-рецепторы. Одновременно существовало и обозначение как $5HT_1$-, $5HT_2$- и $5HT_3$-. В русскоязычной литературе эти рецепторы обозначались как $Ст_D$-, $Ст_M$-, $Ст_T$- или как $Ст_1$-, $Ст_2$-, $Ст_3$-рецепторы. При этом было показано, что в миометрии имеются $Ст_D$- или $Ст_1$-рецепторы. К 1989 году было выделено три основных типа 5НТ-рецепторов, а именно: $5HT_1$-, $5HT_2$- и $5HT_3$-рецепторы. При этом $5HT_1$-рецепторы оказались гетерогенными – среди них были выделены $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1C}$- и $5HT_{1D}$-подтипы. При этом полагали, что $5HT_{1B}$- являются ауторецепторами, контролирующими освобождение 5-НТ из синапса. Были клонированы гены $5HT_{1A}$-, $5HT_{1C}$- и $5HT_2$-рецепторов. Все три рецептора содержат приблизительно 450 аминокислот, выстроенных как семь трансмембранных доменов. При этом было показано, что $5HT_1$-рецепторы активируют аденилатциклазу, $5HT_{1A}$-рецепторы ингибируют ее, $5HT_{1C}$- и $5HT_2$-рецепторы активируют фосфолипазу С. Показано, что при активации $5HT_{1A}$-рецепторов открываются калиевые каналы в пирамидных нейронах гиппокампа.

Таким образом, уже в 1989 году стало понятно строение и механизм функционирования 5НТ-рецепторов. Только за 6 месяцев 1989 года были выделены и клонированы гены трех 5НТ-рецепторов, в том числе гены $5HT_{1C}$-, $5HT_{1A}$- и $5HT_2$-рецепторов. Это позволило говорить как минимум о трех «семьях» 5НТ-рецепторов, а также о рецепторах-сиротах (орфанах), которые пока не могут быть классифицированы. При этом каждая «семья» состоит из нескольких подтипов, которые имеют определенные сходства в их молекулярно-биологических, фармакологических, биохимических и физиологических свойствах.

Однако в настоящее время многие авторы [224, 373] говорят о 14 различных подтипах 5НТ-рецепторов, сгруппированных в семь

классов ($5HT_1$, …, $5HT_7$-рецепторов). Сейчас синтезировано огромное число лигандов 5НТ-рецепторов, например, только для $5HT_3$-рецепторов синтезировано более 500 лигандов, из которых большинство – это конкурентные антагонисты, а часть – неконкурентные антагонисты.

Таким образом, за короткий период, т. е. с 1988 по 1994 г., были идентифицированы и клонированы гены всех 14 разновидностей 5НТ-рецепторов.

Современная классификация 5НТ-рецепторов. Она появилась в 1995 г. Ее предложил номенклатурный комитет серотонинового клуба. Эта классификация предусматривает выделение семи подсемейств, обозначаемых как $5HT_1$-, $5HT_2$-, … $5HT_7$-рецепторы; при этом подсемейство $5HT_1$-рецепторов состоит из пяти подтипов ($5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$- и $5HT_{1F}$-рецепторы), подсемейство $5HT_2$-рецепторов состоит из трех подтипов ($5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов), подсемейство $5HT_3$-рецепторов – из двух подтипов ($5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов), подсемейство $5HT_5$-рецепторов – из двух подтипов ($5HT_{5A}$- и $5HT_{5B}$-). Остальные «подсемейства», т. е. $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, представлены одним вариантом рецепторов. При этом номенклатурный комитет серотонинового клуба предложил, что первые четыре подсемейста рецепторов ($5HT_1$-, … $5HT_4$-рецепторы) – это основные типы рецепторов, в то время как остальные три подсемейства рецепторов ($5HT_5$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы) являются рекомбинантными рецепторами, или «сиротскими» рецепторами, или орфановыми рецепторами. Каждый рецептор имеет свой ген, т. е. имеется 15 генов, при этом из 15 типов рецепторов 13 рецепторов относятся к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком, т. е. являются метаботропными, а два рецептора ($5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторы) – к рецепторам, которые в своем составе содержат лиганд-чувствительный ионный канал, т. е. они являются ионотропными. Итак:

$5HT_1$-рецепторы: $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$- и $5HT_{1F}$-рецепторы;

$5HT_2$-рецепторы: $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы;

$5HT_3$-рецепторы: $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторы;

$5HT_4$-рецепторы;

$5HT_5$-рецепторы: $5HT_{5A}$- и $5HT_{5B}$-рецепторы;

$5HT_6$-рецепторы;

$5HT_7$-рецепторы.

Дискуссия по числу подсемейств и их составу до настоящего времени продолжается. Вопрос о соотношении старой (D-, M- и T-рецепторы) и новой классификации не ясен до сих пор. Так, первоначально считалось, что $5HT_1$-рецепторы идентичны C_D-рецепторам. Однако постепенно становится ясно, что C_D-рецепторам идентичны $5HT_2$-рецепторы.

Все 5HT-рецепторы, которые являются метаботропными рецепторами, кроме $5HT_3$-рецепторов, состоят из семи доменов и связаны с G-белками. При этом активация $5HT_1$- и $5HT_5$-рецепторов уменьшает активность аденилатциклазы (это Gi/Go-ассоциированные рецепторы), в то время как активация $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторов стимулирует аденилатциклазу, т. е. они являются рецепторами, ассоциированными с Gs-белком, и повышают клеточный уровень цАМФ. Остальные рецепторы, в том числе $5HT_2$- и $5HT_6$-рецепторы, ассоциированы с Gq/G_{11}-белком, т. е. повышают содержание инозитолтрифосфата (IP_3) и диацилглицерола (DAG), хотя, по мнению M. Hamblin et al. [188], $5HT_6$-рецепторы ассоциированы с Gs-белком. Как уже отмечалось, лишь $5HT_3$-рецепторы являются ионотропными рецепторами, относящимися к суперсемейству рецепторов цистеиновой петли (в него входят также никотиновый рецептор ацетилхолина, $ГАМК_A$-рецептор, $ГАМК_C$-рецептор и рецептор глицина). Все они представляют собой лиганд-ионный канал, или пентамер-лигандный ионный канал, или pLGIC.

Локализация рецепторов. $5HT_{1A}$-рецепторы локализованы в нейронах коры больших полушарий, в том числе в нейронах префронтальной коры, энторинальной коры, гиппокампа и передней поясной извилины, а также в нейронах гипоталамуса, в том числе регулирующих цикл «бодрствование-сон»; в нейронах сенсорной системы; в 5HT-ергических нейронах ядер шва; в нейронах околоводопроводного вещества; в нейронах мозга, причастных к регуляции работы сердца; в нейронах продолговатого мозга в частности CO_2/H^+-чувствительных нейронах; в нейронах спинного мозга, в том числе в нейронах, участвующих в реализации тормозных спинальных и супраспинальных влияний на мочевыделительную систему, в мотонейронах, афферентных нейронах, в периферических нейронах, в том числе пресинаптических терминалях холинергических волокон, идущих к мочевому пузырю, а также в ГМК мочевого пузыря (детруссора), в ГМК шейки мочевого пузыря, в ГМК уретры (мочеиспускательного канала), в лимфоцитах, тромбоцитах, базофилах (тучные клетки) и раковых клетках.

$5HT_{1B}$-рецепторы локализованы в нейронах головного мозга, в том числе в нейронах коры больших полушарий, в нейронах ядер шва, околоводопроводного серого вещества, прилежащего ядра, или nucleus accumbens, в мотонейронах спинного мозга, в нейронах, имеющих отношение к сексуальной активности мужчин, в обонятельных рецепторных нейронах, в ГМК сосудов (легочной артерии, базилярной и средней церебральной артерии, маточной артерии), в раковых клетках.

$5HT_{1C}$-рецепторы, вероятно, отсутствуют в клетках млекопитающих.

$5HT_{1D}$-рецепторы локализованы в нейронах энторинальной коры, околоводопроводного серого вещества, ядер тройничного нерва, в афферентных нейронах проприоцептивной сенсорной системы, в альфа- и гамма-мотонейронах спинного мозга, в ГМК сосудов (сосуды мозга, маточная артерия), в гранулезных, зернистых и кучевых клетках фолликула, в ооцитах, у эмбрионов на ранних стадиях развития.

$5HT_{1E}$-рецепторы локализованы в нейронах энторинальной коры.

$5HT_{1F}$-рецепторы локализованы в нейронах энторинальной коры, в первичных афферентных нейронах кишечника, в ГМК сонных артерий.

$5HT_{2A}$-рецепторы локализованы в нейронах коры головного мозга, в том числе в нейронах верхней лобной извилины, верхней височной извилины, префронтальной коры, энторинальной коры, в нейронах, ответственных за когнитивные процессы, за обработку сенсорной информации, за эмоциональное состояние, в частности в нейронах боковой орбитофронтальной коры, ответственных за развитие депрессии; в нейронах коры, причастных к формированию антисоциального и агрессивного поведения; в нейронах миндалевидного комплекса, гиппокампа, базальных ганглиев (стриатума), мозжечка, в нейронах гипоталамуса, ответственных за поддержание массы тела и пищевого насыщения, в нейронах среднего мозга, в том числе в дофаминергических нейронах, в нейронах околоводопроводного серого вещества, в нейронах таламуса, в альфа-мотонейронах ствола мозга и спинного мозга, в нейронах подъязычного (XII) нерва, в нейронах периферической нервной системы, аксоны которых заканчиваются на терминалях вагуса, в ГМК тонкого кишечника, в ГМК матки крысы, в ГМК сосудов (артерии пуповины человека, мозговые артерии, брыжеечная артерия, легочная артерия), в ГМК внутрипузырной части мочеточника, в ГМК мочевого пузыря, в терминалях нейронов, ин-

нервирующих скелетно-мышечные волокна наружного уретрального сфинктера, в кардиомиоцитах, в тромбоцитах, лимфоцитах, в клетках трофобласта.

$5HT_{2B}$-рецепторы локализованы в нейронах головного мозга, в альфа-мотонейронах спинного мозга и ствола, в нейронах кишечника, в ГМК сосудов (брыжеечная артерия, легочная артерия), в ГМК пищеварительного тракта (желудок, тонкий и толстый кишечник), в ГМК мочевого пузыря и уретры, в кардиомиоцитах, остеобластах, бета-клетках поджелудочной железы, в гранулезных и кучевых клетках фолликулов, ооцитах, у эмбрионов на ранних стадиях развития и в раковых клетках молочной железы.

$5HT_{2C}$-рецепторы локализованы в нейронах префронтальной коры, боковой орбитофронтальной коры, верхней лобной извилины, верхней височной извилины, в нейронах гиппокампа, в нейронах коры, участвующих в формировании краткосрочной и долгосрочной памяти и эмоций, в нейронах базальных ганглиев (полосатого тела, вентрального бледного шара), в нейронах мозжечка, таламуса, гипоталамуса, обеспечивающих чувство сенсорного насыщения, в нейронах среднего мозга, околоводопроводного серого вещества (влияющие на проведение ноцицептивных импульсов), в альфа-мотонейронах ствола мозга и спинного мозга, в ГМК мочевого пузыря, в бета-клетках поджелудочной железы.

$5HT_3$-рецепторы (без деления на $_{3A}$- и $_{3B}$-) локализованы в окончаниях терминалей норадренергических нейронов голубого пятна, в нейронах энторинальной коры, получающих иннервацию из ядер шва, в нейронах коры, повреждение которых приводит к психопатиям, в нейронах коры и подкорковых образований, ответственных за формирование эмоций (в том числе в нейронах системы вознаграждения), и в нейронах, ответственных за формирование чувства тревожности, в нейронах ноцицептивной системы, мозжечка (зернистые клетки), в нейронах экстрапирамидной системы, в нейронах центра тошноты и рвоты, ядер тройничного нерва, периферической нервной системы (первичные афферентные нейроны кишечника, постганглионарные нейроны, иннервирующие мочевой пузырь), в ГМК и в эпителиоцитах пищеварительной системы (желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника), в ГМК мочевого пузыря (детруссора), в терминалях постганглионарных нейронов, иннервирующих мочевой пузырь.

$5HT_4$-рецепторы локализованы в нейронах орбитофронтальной коры, в нейронах системы вознаграждения, в том числе в нейронах

прилежащего ядра, в нейронах гиппокампа, в кардиомиоцитах (преимущественно предсердий), в ГМК, эпителиоцитах и нейронах желудка, тонкого и толстого кишечника, в ГМК и нервных терминалях мочевыделительной системы, в опухолевых клетках.

$5HT_5$-рецепторы (без деления на $_{5A}$- и $_{5B}$-) локализованы в нейронах мозга, участвующих в процессах обучения и памяти, в мотонейронах ствола и спинного мозга.

$5HT_6$-рецепторы локализованы в нейронах префронтальной коры, энторинальной коры, в нейронах, ответственных за реализацию когнитивных процессов, в нейронах лимбической системы, в том числе системы вознаграждения, в нейронах гиппокампа и экстрапирамидной системы (полосатое тело).

$5HT_7$-рецепторы локализованы в нейронах коры больших полушарий, в том числе ответственных за когнитивные процессы, в нейронах, ответственных за формирование депрессий и тревожности, в нейронах коры и гипоталамуса, ответственных за парадоксальную фазу сна (REM), в нейронах супрахиазматического ядра гипоталамуса, участвующих в регуляции цикадианного ритма, в нейронах гиппокампа, таламуса, в мотонейронах спинного мозга, аксоны которых идут к наружному уретральному сфинктеру, в нейронах периферической нервной системы, в том числе в нейронах, аксоны которых заканчиваются в пресинаптических терминалях парасимпатических волокон мочевого пузыря и соматических нервов, иннервирующих наружный уретральный сфинктер, в ГМК сосудов (брыжеечная артерия), в ГМК пищеварительной системы, в ГМК мочевого пузыря, в гранулезных и кучевых клетках фолликула, в ооцитах и у эмбриона на ранних стадиях развития.

Обобщая эти данные, укажем органную локализацию рецепторов 5-НТ.

Нейроны головного мозга (в целом). Головной мозг содержит практически все виды 5НТ-рецепторов, за исключением $5HT_{1C}$-рецепторов, однако, как будет показано ниже, имеется определенная зависимость их локализации в зависимости от отдела головного мозга (см. табл. 1).

В частности, в нейронах коры больших полушарий экспрессированы как минимум девять вариантов 5НТ-рецепторов, в том числе $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_5$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. В нейронах верхней лобной извилины – $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, в нейронах верхней височной извилины – $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, в нейронах префронтальной коры – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы, в нейронах боковой орбитофронтальной ко-

ры, ответственных за развитие депрессии у человека, – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторы, в нейронах коры, ответственных за когнитивные процессы, – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, в том числе в нейронах коры, ответственных за кратковременную и долговременную память, – $5HT_{2C}$-рецепторы; в нейронах коры, ответственных за обработку сенсорной информации, – $5HT_{2A}$-рецепторы, в нейронах коры, ответственных за эмоциональное состояние и формирование эмоций, – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, в нейронах системы вознаграждения, включая нейроны прилежащего ядра, или nucleus accumbens, – $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_6$-рецепторы; в нейронах коры, ответственных за формирование депрессий, – $5HT_7$-рецепторы; в нейронах коры, ответственных за формирование чувства тревожности, – $5HT_3$-рецепторы, в нейронах коры, участвующих в формировании антисоциального и агрессивного поведения, – $5HT_{2A}$-рецепторы; в нейронах коры и гипоталамуса, ответственных за регуляцию парадоксального сна (REM), – $5HT_7$-рецепторы; в нейронах коры, ответственных за циркадианный ритм, – $5HT_7$-рецепторы; в нейронах коры, повреждение которых приводит к психопатиям, – $5HT_3$-рецепторы.

Таблица 1

Локализация 5НТ-рецепторов в нейронах различных отделов мозга

Место локализации	5НТ-рецепторы														
	1						2			3	4	5		6	7
	A	B	C	D	E	F	A	B	C			A	B		
Кора больших полушарий	+	+					+		+	+	+	+		+	+
Гиппокамп	+								+		+			+	+
Поясная извилина	+														
Миндалевидный комплекс							+								
Прилежащее ядро		+								+	+			+	
Энторинальная кора	+			+	+	+	+			+				+	
Гипоталамус	+						+		+						+
Мозжечок							+		+	+					
Базальные ганглии							+		+	+				+	
Таламус							+		+						+
Ствол головного мозга	+			+			+	+	+	+		+			
Спинной мозг	+	+		+			+	+	+			+			+
Периферические нейроны ВНС	+						+			+					+
Сенсорные системы мозга	+			+		+	+		+	+	+				

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

В нейронах лимбической системы мозга (в целом) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, в том числе в нейронах гиппокампа – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, в нейронах поясной извилины – $5HT_{1A}$-рецепторы, в нейронах миндалевидного комплекса – $5HT_{2A}$-рецепторы, в нейронах прилежащего ядра (nucleus accumbens) – $5HT_{1B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$-рецепторы, в нейронах энторинальной коры, в том числе получающих сигналы от нейронов из ядер шва, – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$-, $5HT_{1F}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы.

В нейронах гипоталамуса (в целом) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, и $5HT_7$-рецепторы, в частности, в нейронах, регулирующих цикл «сон-бодрствование», – $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторы; в нейронах, ответственных за регуляцию парадоксального сна (REM), – $5HT_7$-рецепторы; в нейронах, ответственных за поддержание массы тела и пищевого насыщения и обеспечивающих чувство сенсорного насыщения, – $5HT_{2A}$- и 5-HT_{2C}-рецепторы; в нейронах супрахиазматического ядра гипоталамуса – $5HT_7$-рецепторы.

В нейронах мозжечка – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-рецепторы.

В нейронах базальных ганглиев (в целом) – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$-рецепторы, в том числе в нейронах полосатого тела (стриатума) – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_6$-рецепторы, в нейронах вентрального бледного шара – $5HT_{2C}$-рецепторы.

В нейронах таламуса – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_7$-рецепторы.

В нейронах ствола мозга (средний мозг, варолиев мост, продолговатый мозг) в целом – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_5$-рецепторы, в частности, в нейронах среднего мозга – $5HT_{2C}$-рецепторы; в 5НТ-ергических нейронах ядер шва – $5HT_{1A}$- и $5HT_{1B}$-рецепторы, в нейронах околоводопроводного серого вещества, влияющих на проведение ноцицептивных импульсов, – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, в нейронах продолговатого мозга (в целом) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$-рецепторы, в том числе в нейронах центра тошноты и рвоты – $5HT_3$-рецепторы; в нейронах продолговатого мозга, причастных к регуляции дыхания, – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторы, в том числе в нейронах, чувствительных к pCO_2 и pH, – $5HT_{1A}$-рецепторы; в нейронах продолговатого мозга, участвующих в регуляции работы сердца, – $5HT_{1A}$-рецепторы; в альфа-мотонейронах ствола мозга – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_5$-рецепторы; в нейронах подъязычного (XII пара) нерва – $5HT_{2A}$-рецепторы, в нейронах тройничного нерва – $5HT_{1D}$- и $5HT_3$-рецепторы.

В нейронах спинного мозга (в целом) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы, в том числе в альфа-мотонейронах спинного мозга – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы, в альфа-мотонейронах крестцового отдела спинного мозга (нейроны ядра Onuf), иннервирующих наружный уретральный сфинктер, – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы; в гамма-мотонейронах спинного мозга – $5HT_{1D}$-рецепторы; в афферентных нейронах спинного мозга – $5HT_{1A}$-рецепторы; в нейронах, имеющих отношение к регуляции сексуальной активности мужчин, – $5HT_{1B}$-рецепторы.

В периферических нейронах вегетативной нервной системы (ВНС) в целом – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторы; в том числе в периферических нейронах, аксоны которых заканчиваются на пресинаптических терминалях холинергических волокон мочевого пузыря, – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$-, и $5HT_7$-рецепторы.

В нейронах сенсорной системы в целом – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1F}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторы, в том числе в нейронах коры, ответственных за обработку сенсорной информации, – $5HT_{1A}$-рецепторы; в афферентных нейронах обонятельной сенсорной системы – $5HT_{1B}$-рецепторы, в афферентных нейронах проприоцептивной сенсорной системы – $5HT_{1D}$-рецепторы, в афферентных нейронах антиноцицептивной системы – $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; в рецепторах бронхов, посылающих информацию к дыхательным нейронам, – $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, в первичных афферентных нейронах кишечника – $5HT_{1F}$- и $5HT_3$-рецепторы.

В кардиомиоцитах – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы, в том числе в кардиомиоцитах предсердий – $5HT_4$-рецепторы; в нейронах мозга, регулирующих работу сердца, – $5HT_{1A}$-рецепторы (см. табл. 2).

В ГМК сосудов (в целом) – $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1F}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_7$-рецепторы, в том числе в ГМК коронарных артерий – $5HT_{1D}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы; в ГМК легочной артерии – $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2B}$-рецепторы; в ГМК сосудов мозга – $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1F}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы; в ГМК маточной артерии – $5HT_{1B}$- и $5HT_{1D}$-рецепторы; в ГМК артерий пуповины человека – $5HT_{2A}$-, 5 HT_{1B}- и $5HT_7$-рецепторы.

В ГМК пищеварительного тракта, в том числе в ГМК желудка, – $5HT_{2B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы; в ГМК двенадцатиперстной кишки – $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; в ГМК тонкого кишеч-

ника – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы; в ГМК толстого кишечника – $5HT_{2B}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; в ГМК желчного пузыря – $5HT_1$-, $5HT_2$-, $5HT_3$-рецепторы.

В эпителиоцитах пищеварительного тракта, в том числе желудка, – $5HT_3$-, $5HT_4$-рецепторы; двенадцатиперстной кишки – $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы.

В афферентных нейронах пищеварительного тракта, в том числе желудка, – $5HT_4$-рецепторы; кишечника – $5HT_{1F}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы.

В бета-клетках поджелудочной железы – $5HT_{2B}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы.

В клетках почек и мочевыводящих путей (в целом) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_2$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы, в том числе в ГМК мочеточника – $5HT_{1A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы; в ГМК мочевого пузыря (детрузора) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы; в ГМК шейки мочевого пузыря – $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторы; в терминалях аксонов постганглионарных холинергических нейронов, иннервирующих ГМК мочевого пузыря, – $5HT_{1A}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; в терминалях аксонов альфа-мотонейронов спинного мозга, иннервирующих скелетно-мышечные волокна наружного уретрального сфинктера, – $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы.

В клетках репродуктивной системы женщин и самок-животных, в том числе в клетках фолликула (гранулезные, зернистые, кучевые), – $5HT_{1D}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы; в ооцитах – $5HT_{1D}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы; у эмбрионов на ранних стадиях развития – $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы; в клетках трофобласта – $5HT_{2A}$-рецепторы, в ГМК матки женщин – $5HT_{2A}$-рецепторы, в ГМК матки крыс и свиньи – $5HT_7$-рецепторы, в ГМК шейки матки морской свинки – $5HT_{2A}$-рецепторы; в ГМК шейки матки свиньи – $5HT_7$-рецепторы.

В клетках репродуктивной системы мужчин и животных-самцов, в том числе в нейронах центра эякуляции спинного мозга, – $5HT_{1B}$-рецепторы.

В клетках крови, в том числе в лимфоцитах, – $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы; в базофилах (тучные клетки) – $5HT_{1A}$-рецепторы; в тромбоцитах – $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы.

В клетках костной ткани, в том числе в остеобластах, – $5HT_{1B}$- и $5HT_{2B}$-рецепторы.

В раковых клетках (в целом) – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_4$-рецепторы, в том числе в клетках рака мочевого пузыря – $5HT_{1B}$-ре-

цепторы, в клетках рака молочной железы – $5HT_{1B}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_4$-рецепторы.

Таблица 2

Локализация 5НТ-рецепторов в клетках органов и тканей

Место локализации	5НТ-рецепторы														
	1						2			3	4	5		6	7
	A	B	C	D	E	F	A	B	C			A	B		
Кардиомиоциты	+						+	+	+	+	+				
ГМК: сосудов		+		+		+	+	+							+
желудка								+		+	+				+
двенадцатиперстной кишки										+	+				
тонкого кишечника							+	+		+	+				+
толстого кишечника								+		+	+				
желчного пузыря	+						+			+					
Эпителиоциты: желудка										+	+				
двенадцатиперстной кишки										+	+				
Афферентные нейроны:															
желудка										+	+				
двенадцатиперстной кишки						+		+		+	+				
Бета-клетки поджелудочной железы								+	+						
Клетки почек и мочевыводящих путей	+						+	+	+	+	+				+
Клетки репродуктивной системы женщин: фолликулы				+				+							+
ооциты				+				+							+
Эмбрион (ранние стадии)		+		+				+							+
Трофобласт							+								
ГМК матки							+								
Нейроны центра эякуляции спинного мозга		+													
Клетки крови	+						+								
Клетки костной ткани		+						+							
Раковые клетки: в целом	+	+						+			+				
Рака мочевого пузыря		+													
Рака молочных желез		+						+			+				

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

Строение метаботропных 5НТ-рецепторов, т. е. ассоциированных с G-белком. Все 5НТ-рецепторы, за исключением $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов, являются метаботропными рецепторами и относятся по своей структуре и механизму действия к рецепторам суперсемейства GPCR, т. е. к рецепторам, ассоциированным с G-белками, в том числе с Gs ($5HT_4$-, $5HT_7$-рецепторы), Gi ($5HT_1$- и $5HT_5$-рецепторы) и Gp или Gq ($5HT_2$- и $5HT_6$-рецепторы). Подобно адренорецепторам все 5НТ-рецепторы (исключение – $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторы) представляют собой белок, состоящий из одной субъединицы, содержащей около 450 аминокислотных остатков. Рецептор расположен в липидном бислое в виде семи трансмембранных доменов, соединенных внеклеточными и внутриклеточными петлями. Сайт связывания 5-НТ находится на внеклеточной петле (домене). Его аминокислотный состав одинаков для всех подтипов 5НТ-рецепторов, но его локализация зависит от изоформы рецептора. Внутриклеточная петля (домен) содержит «карман» для взаимодействия с G-белком. Ключевую роль в передаче сигнала от рецептора к G-белку играет остаток треонина (Тре149), расположенный во второй внутриклеточной петле (i2) – при его замене на аланин не происходит активации G-белка, так как бета-гамма-субъединица G-белка в этом случае не способна осуществлять свою функцию. С-концевой домен 5НТ-рецепторов взаимодействует с внутриклеточными белками, которые выполняют докирующую функцию, т. е. «привязывают» рецептор к цитоскелету. В составе 5НТ-рецепторов имеются домены, ответственные за интернализацию рецептора. В целом полагают, что модель родопсина лучше всего отражает строение 5НТ-рецепторов, ассоциированных с G-белком.

Ассоциация (димеризация) рецепторов. Начиная с 1999 г. в литературе формируется представление о том, что многие рецепторы, ассоциированные с G-белком, т. е. суперсемейство GPCR, в том числе 5НТ-рецепторы, не вызывают активацию G-белка в мономерной форме, т. е. пока не будет образован олигомер. 5НТ-рецепторы способны образовывать гомо- и гетеродимеры. Показано, что, прежде чем рецептор будет взаимодействовать с G-белком, он должен образовать димер из двух протомеров (в этой связи полагаем, что открытый нами [38, 52] эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов, или ЭСБАР, оказывает свой физиологический эффект, т. е. повышает эффективность активации бета-адренорецепторов за счет того, что способствует образованию димеров из $бета_2$-адренорецепторов).

Пути передачи сигнала от метаботропных 5НТ-рецепторов. Во всех метаботропных 5НТ-рецепторах, т. е. рецепторах, ассоциированных с G-белком, при активации рецептора возникает цепь биохимических процессов, в результате которых меняется содержание вторичных посредников (цАМФ, инозитолтрифосфата, или $ИТР_3$, диацилглицерола, или ДАГ). В частности, при активации $5НТ_1$- и $5НТ_5$-рецепторов, т. е. Gi/Go-ассоциированных рецепторов, происходит ингибирование аденилатциклазы → снижение образования цАМФ → уменьшение активности протеинкиназы А → физиологический эффект. При активации $5НТ_4$-, $5НТ_6$- и $5НТ_7$-рецепторов, т. е. ассоциированных с Gs-белком, возрастает активность аденилатциклазы или гуанилатциклазы → повышение образования цАМФ или цГМФ → повышение активности протеинкиназы А или протеинкиназы G → физиологический эффект. При активации $5НТ_2$- и $5НТ_6$-рецепторов, т. е. ассоциированных с Gq/G_{11}-белком, возрастает активность фосфолипазы С → повышение образования из фосфоинозитида двух соединений, а именно инозитолтрифосфата ($ИТФ_3$) и диацилглицерола (DAG) → активация протеинкиназы С → физиологический эффект, в том числе митогенный эффект. В отношении механизма действия $5НТ_1$-рецептора (ассоциированного с Gi-белком), расположенного на пресинаптической мембране, известно, что бета-гамма-субъединица этого белка после высвобождения из белка (в результате активации рецептора) соединяется с белками SNARE-комплекса и тем самым уменьшает вход ионов Ca^{2+} по потенциалзависимым Са-каналам в пресинапс, что снижает экзоцитоз синаптических пузырьков, т. е. выброс кванта 5-НТ. Отметим, что подобным образом работают и другие пресинаптические рецепторы, например дофаминовые рецепторы D_2, гистаминовые рецепторы H_3, M_4-холинорецепторы, $ГАМК_В$-рецепторы, метаботропные глутаматергические рецепторы, опиоидные и другие рецепторы.

Десенситизация метаботропных 5НТ-рецепторов, т. е. ассоциированных с G-белком. Как известно, для рецепторов, ассоциированных с G-белком, характерно явление десенситизации, т. е. снижение эффективности активации рецептора, которое возникает при длительном воздействии агониста. В основе десенситизации, в том числе и при активации 5НТ-рецепторов, лежат три основных механизма: 1) нарушение сопряжения рецептора с G-белком, т. е. “uncoupling” (это вызывает нарушение передачи сигнала «вниз по течению»). Разобщение возникает при фосфорилировании рецептора с участием специфической киназы рецепторов, сопряженных с G-бел-

ками; 2) интернализация рецептора, т. е. погружение рецептора в цитозоль (по механизму эндоцитоза) под влиянием белка бета-аррестина; в цитозоле рецептор либо полностью разрушается в лизосомах, либо репарируется и вновь возвращается в плазматическую мембрану; 3) даун-регуляция, т. е. снижение экспрессии гена рецептора, возникающее при длительном воздействии агониста. Это происходит за счет торможения посттранскрипционных процессов.

Модуляция метаботропных 5НТ-рецепторов, т. е. ассоциированных с G-белком. Для этих рецепторов (как и для других представителей семейства рецепторов, ассоциированных с G-белком) характерно явление положительной и отрицательной модуляции, т. е. соответственно повышение или снижение эффективности активации 5НТ-рецепторов под влиянием веществ. В частности, отрицательную модуляцию, т. е. снижение эффективности активации, проявляют свободные жирные кислоты, белковые гидролизаты молока, катехоламины (при активации альфа$_2$-АР), эстрогены (но при отсутствии рецепторов типа GPR30), орексины А и В, а также гормоны, реализующие стресс-реакцию. Положительную модуляцию, т. е. усиление эффективности активации, проявляют катехоламины (при активации альфа$_1$-АР), эстрогены (при активации GPR30-рецепторов), LiCl (повышает эффективность активации 5НТ$_{1А}$-рецепторов и их экспрессию). Отметим также, что пальмитиновая кислота может присоединяться к одному или нескольким остаткам цистеина 5НТ-рецептора (это называется пальмитоилизация, аналогичная фосфорилированию), и тем самым она может модулировать эффективность активации 5НТ-рецепторов. Сообщают [87] о выделении и очистке эндогенного модулятора 5НТ$_2$-рецепторов. Он выявлен в коре больших полушарий крысы и представляет собой пептид, который обладает чувствительностью к проназе (pronase-sensitive peptide) и который, вероятно, играет важную роль в развитии депрессии.

Особенности строения ионотропных 5НТ$_{3А}$- и 5НТ$_{3В}$-рецепторов и механизм их активации. Этот тип 5НТ-рецепторов не ассоциирован с G-белком, а относится к суперсемейству рецепторов Cys-петли, в которое входят также Н-холинорецепторы, ГАМК$_А$-рецепторы, ГАМК$_С$-рецепторы и глициновые рецепторы. 5НТ$_3$-рецептор представляет собой интегральный белок, состоящий из пяти трансмембранных доменов, которые образуют центральный ионный канал, проницаемый для ионов Na^+, K^+ и Ca^{2+}. Функционирующие каналы могут содержать пять идентичных 5НТ$_{3А}$-субъединиц (гомопентаме-

ры) или представлять гетеропентамер, состоящий из четырех $5HT_{3A}$-субъединиц и одной из четырех субъединиц ($5HT_{3B}$, $5HT_{3C}$, $5HT_{3D}$, или $5HT_{3E}$). При активации рецептора происходит открытие ионного канала, что позволяет иону проходить через канал и вызывать деполяризацию мембраны. Вид иона и направление его движения (в клетку или из клетки) определяются видом клетки.

Модуляция ионотропных $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов. У этих рецепторов имеются многочисленные сайты, расположенные на шести внеклеточных петлях рецептора. Поэтому существует большое число веществ, способных модулировать проницаемость ионного канала этих рецепторов. Часть из них снижает эффективность активации $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов (отрицательные модуляторы, или антагонисты), а часть повышает (положительные модуляторы). Отрицательными модуляторами являются спирты и летучие анестетики, а также препарат ондансетрон и препарат Ри02, который является сильнодействующим и селективным антагонистом $5HT_3$-рецепторов. Для $5HT_3$-рецепторов синтезировано большое число лигандов – более 500 [352]. Большинство из них – это конкурентные антагонисты (т. е. аллостерически снижающие сродство рецептора к 5-НТ), часть – неконкурентные антагонисты (т. е. блокирующие места связывания 5-НТ).

Гены 5НТ-рецепторов. Полиморфизм генов. В настоящее время открыты гены для 15 5НТ-рецепторов, которые обозначаются как HTR1A, HTR1B, … HTR7. Все рецепторы, ассоциированные с G-белком, имеют один ген, но при его синтезе возможны различные изоформы, часть из которых может приводить к формированию полиморфизма, что ведет к развитию той или иной патологии. Для $5HT_3$-рецептора имеется пять генов, т. е. каждая субъединица кодируется отдельным геном.

Относительно наличия полиморфизма имеется огромное число работ, в которых детально анализируется их роль в формировании патологии. Здесь приведем лишь несколько таких исследований.

Полиморфизм гена $5HT_{1A}$-рецептора (C-1019G) повышает риск формирования СДВГ у детей, а также агрессивного поведения человека и животных. Полиморфизм гена $5HT_{1B}$-рецептора повышает риск формирования алкоголизма, наркомании, антисоциального и агрессивного поведения и половой дисфункции. Полиморфизм гена $5HT_{2A}$-рецептора имеет отношение к формированию панического расстройства и шизофрении, болезни Альцгеймера, алкоголизма, патологической агрессивности и повышает риск недержания мочи у

пожилых женщин. Известно, что у человека 459 генов (из имеющихся 7784 генов) влияют на адипогенез и/или на накопление липидов. Среди них – ген $5HT_{2B}$-рецептора. Полиморфизм этого гена повышает риск формирования ожирения. Полиморфизм гена $5HT_2$-рецептора повышает вероятность формирования суицидального поведения, психопатии, биполярного расстройства, шизофрении и постинсультной депрессии. Сведения в отношении наличия полиморфизма гена $5HT_3$- рецептора и его влияния на развитие патологических состояний отсутствуют. Сведения о наличии полиморфизма генов $5HT_{1c}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$-, $5HT_{1F}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_{5A}$-, $5HT_{5B}$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов и их вклада в формирование патологии в литературе отсутствуют. По мнению T. Vitalis et al. [365], нарушение экспрессии гена $5HT_6$-рецепторов во время внутриутробного развития или на ранних этапах постнатального онтогенеза может иметь серьезные последствия, так как 5-НТ за счет активации $5HT_6$-рецепторов контролирует процессы созревания мозга, т. е. распространение, миграцию и дифференциацию нервных и глиальных подтипов клеток, регуляцию сборки корковых цепей. Поэтому детальное изучение этого вопроса позволит совершить прорыв в отношении понимания врожденных форм патологии мозговой деятельности.

Онтогенетические аспекты экспрессии 5НТ-рецепторов. Полагают, что в процессе индивидуального развития экспрессия одних 5НТ-рецепторов может заменяться экспрессией других 5НТ-рецепторов. Так, у крыс на первой неделе после рождения в зернистых клетках и клетках Пуркинье мозжечка экспрессируются $5HT_1$-рецепторы, активация которых в этот период стимулирует рост дендритов и формирование синапсов. В последующем в этих клетках преимущественно экспрессируются $5HT_3$-рецепторы, активация которых способствует росту дендритов, созреванию нейронов и модулирует синаптическую пластичность. Во время позднего постнатального развития и в зрелом возрасте преимущественно в этих клетках экспрессируются $5HT_2$-рецепторы, что способствует стабильности синаптической активности. Другим примером являются сведения о том, что экспрессия $5HT_7$-рецепторов в нейронах гиппокампа непрерывно уменьшается в течение постнатального развития. Таким образом, дифференцированная во времени экспрессия 5НТ-рецепторов позволяет 5-НТ проявлять его многочисленные физиологические эффекты на соответствующих этапах онтогенеза.

Общие представления об агонистах, обратных агонистах и антагонистах 5НТ-рецепторов (табл. 3). Лиганд (вещество) рас-

сматривается как полный агонист, если он вызывает такой же ответ клетки, как и эндогенный агонист, т. е. 5-НТ. Если этот ответ меньше, то лиганд называется частичным агонистом, а если он больше, то лиганд называется суперагонистом. Для 5НТ-рецепторов характерна фоновая (базальная, или конститутивная), активность. Вещества, уменьшающие эту активность, – это обратные агонисты. Необратимый агонист – это лиганд, после связывания с которым рецептор становится постоянно активированным. Селективный агонист – это лиганд, вызывающий активацию конкретного рецептора. Антагонист, или блокатор, – это лиганд, который препятствует воздействию агониста на рецептор. Конкурентный антагонист (блокатор) аллостерически снижает сродство рецептора к агонисту, а неконкурентный агонист занимает место на сайте связывания агониста и не позволяет агонисту активировать рецептор. Ниже представлены сведения в отношении агонистов и антагонистов 5НТ-рецепторов, без деления последних на конкурентные и неконкурентные, а также без указания на их селективность. Часть агонистов или антагонистов представлена под названием «препарат №…». Это указывает на то, что он не получил коммерческого названия, так как не введен в клиническую практику, а лишь используется в эксперименте.

Таблица 3

Агонисты и антагонисты 5НТ-рецепторов

Рецепторы	Агонисты	Антагонисты
$5HT_{1A}$-	Флезиноксан, индоламин, никотин, тирозин-лейцин, фенилаланин-лейцин, триптофан-лейцин, арипипразол, тандоспирон, буспирон, 5-карбоксамидо-триптамин, препарат 8-OH-DPAT, препарат 19	Цианопиндолол, мезизепин (метисергид), нефазодон, препарат WAY-100135, препарат WAY-100635, препарат NAN-190, препарат NAD-299, препарат ICV 5-HT, препарат M-I (mefway)
$5HT_{1B}$-	5-карбоксамидо-триптамин, индоламин, эрготамин, дигидроэрготамин, метерголин вортиоксетин, триптаны, в том числе суматриптан, препарат CP 93 129	Цианопиндолол, препарат SB224289, препарат SB 216641, препарат GR55562, препарат GR 127935, препарат BRL 15572
$5HT_{1C}$	Сведений нет	Сведений нет
$5HT_{1D}$-	Триптаны (суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, алмотриптан, элетриптан, фроватриптан), 5-карбоксамидо-триптамин, индоламин	Вортиоксетин, препарат BRL 15572

Продолжение табл.3

Рецепторы	Агонисты	Антагонисты
$5HT_{1E}$-	Индоламин	Сведений нет
5-HT_{1F}-	Ласмидитан (Lasmiditan), индоламин, триптаны, препарат COL-144	Сведений нет
$5HT_{2A}$-	5-карбоксамидотриптамин, лорказерин (Lorcaserin), альфа-метил-5-гидрокситриптамин, никотин, препарат 6p, препарат BRL54443, препарат Ro 60-0175, препарат DOI, препарат TCB-2	Кетансерин (ketanserin), ритансерин (ritanserine), сарпогрелат, арипипразол (aripiprazole), алтанерзин (altanersin), метиотепин, луразидон, нафтопидил, спиперон (spiperone), препарат MDL11939, препарат M100907, препарат п-Cl-PAT
$5HT_{2B}$-	Норфенфлурамин, препарат BW-723C86	Нафтопидил (он же антагонист $5HT_{2A}$-P), препарат SDZ-082 SER, препарат RS127445, препарат LY272015, препарат SB-204741
$5HT_{2C}$-	Фенфлурамин, D-фенфлурамин, сибутрамин, лорказерин (Lorcaserin, или Belviq) препарат WAY-161503, препарат Ro 60-0175, препарат МК 212, препарат MCPP	Метисергид, мезулергин, кетансерин (неслективный антагонист 5HT $_{2A/2C}$-рецепторов), препарат SB 242084, препарат RO-430440, препарат SDZ-082 SER
$5HT_{2A/C}$-	Препарат DOI, препарат TCB-2, препарат п-Cl-PAT, препарат 6p	-
$5HT_{3}$-	М-хлорофенилбигуанид, 2-метил-5-гидрокситриптамин, препарат M-CPBG, препарат МКС773, препарат SR-57227	Ондансетрон, алосетрон, тегасерод, палоносетрон, препарат Y-25130, препарат Ри02
$5HT_{4}$-	Бензамиды, велусетраг (velusetrag), закоприд (zacopride), клебоприд (clebopride), мозаприда цитрат (mosapride citrate), наронаприд (naronapride), прукалоприд, рензаприд, тегасерод, цизаприд, норцизаприд, препарат R199715, препарат RS 67333, препарат BIMU8	Гранисетрон, пибосерод (piboserod), препарат SDZ-205-557, препарат DAU 6285, препарат GR113808, препарат GR113808A, препарат GR125487
$5HT_{5A}$-	ЛСД, 5-карбоксамидо-триптамин	Препарат SB-6995516, препарат SB-699551, препарат A-843277
$5HT_{5B}$-	ЛСД	Сведений нет
$5HT_{6}$-	Препарат EMD 386088	Препарат CO 271046, препарат SB742457, препарат SAM-531, препарат SB-258585

Окончание табл.3

Рецепторы	Агонисты	Антагонисты
$5HT_7$-	5-карбоксамидо-триптамин, препарат LP-44, препарат AS-19	Лурасидон (Lurasidone; одновременно блокирует $5HT_7$- и $5HT_{2A}$-рецепторы, дофаминовые рецепторы D2 и являющийся частичным агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов), вортиоксетин (vortioxetine, который одновременно является антагонистом $5HT_3$- и $5HT_{1D}$-рецепторов), препарат SB-258741, препарат SB-656104, препарат SB-269970, препарат JNJ-18038683

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

4.5. Участие 5НТ-ергического механизма в деятельности висцеральных систем

Серотонин (5-НТ) оказывает многочисленные физиологические эффекты как в отношении висцеральных систем, так и в отношении интеллектуальных, сенсорных и двигательных систем, а также в отношении эмоционально-волевой сферы. В самом общем виде 5-НТ можно представить как гормон адаптации, так как он способствует тонкой адаптации организма человека и животных к различным условиям существования. В этом разделе представлены данные, касающиеся роли 5-НТ в регуляции деятельности висцеральных систем.

Влияние серотонина на деятельность сердца. Кардиомиоциты содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы, а тучные клетки сердца способны синтезировать 5-НТ, причем интенсивность этого процесса возрастает с увеличением срока беременности.

Серотонин регулирует развитие сердца плода. Под его влиянием у человека и животных в период внутриутробного развития происходит необходимая пролиферация и дифференцировка кардиомиоцитов. Низкий уровень 5-НТ в этот период или отсутствие соответствующих 5НТ-рецепторов может быть одной из причин формирования пороков сердца и недоразвития трабекул сердца. Считается, что 5-НТ реализует эффект регулятора пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов за счет активации $5HT_{2B}$-рецепторов, ассоциированных с Gq-белком. Это обусловлено активацией сигнального пути

ErbB-2. У мышей, нокаутных по гену $5HT_{2B}$-рецепторов, в предсердии и желудочках не формируются трабекулы, что приводит к эмбриональной и неонатальной смерти, а у выживших во взрослом состоянии имеет место низкая сократимость левого и правого желудочков. Глубина нарушений строения сердца тем сильнее выражена, чем ниже был уровень 5-НТ в крови у матери во время беременности. Поэтому понятен тот огромный интерес, который проявляют исследователи к вопросу о целесообразности применения при беременности ингибиторов обратного захвата 5-НТ (ИОЗС) как средства лечения депрессии. При этом часть авторов связывают опасность приема ИОЗС с риском развития пороков сердца.

Серотонин индуцирует гипертрофию миокарда. Оказалось, что в постнатальном периоде развития животных и, вероятно, человека 5-НТ играет важную роль в развитии гипертрофии сердца, что объясняется активацией $5HT_{2A}$-рецепторов. Поэтому блокирование этого рецептора, например, препаратом М100907 препятствует формированию гипертрофии миокарда.

Серотонин оказывает кардиопротекторный эффект. 5-НТ способствует восстановлению работы сердца после ее нарушения под влиянием различных факторов. Этот кардиопротекторный эффект 5-НТ обусловлен активацией опиоидных сигма-рецепторов (SIG-1R), так как блокатор сигма-рецепторов препарат СВ-100 снимал этот эффект. Поэтому применение ИОЗС дает положительный эффект у пациентов с инфарктом миокарда.

Серотонин влияет на сократимость миокарда. Он повышает ее при активации $5HT_2$- и $5HT_4$-рецепторов и снижает ее при активации $5HT_1$- и $5HT_3$-рецепторов, а суммарный эффект 5-НТ состоит в снижении силы сердечных сокращений и снижении АД. Появление антител к $5HT_4$-рецепторам может быть причиной снижения сократимости миокарда и формирования сердечной недостаточности.

Серотонин влияет на частоту сердечных сокращений, но характер этого влияния зависит от вида активируемых рецепторов. Так, по одним данным, при активации $5HT_2$- и $5HT_4$-рецепторов 5-НТ повышает ЧСС, при активации других ($5HT_1$- и $5HT_3$-рецепторов) – снижает ее. Но сведения о наборе соответствующих рецепторов неоднозначны.

Влияние серотонина на ГМК сосудов. Хотя свое название 5-НТ получил благодаря тому, что сыворотка (serum) за счет 5-НТ повышает тонус сосудов, однако и сегодня нет полной ясности о ха-

рактере влияния 5-НТ на ГМК сосудов. Это связано с тем, что благодаря разнообразию 5НТ-рецепторов 5-НТ при воздействии на артерии может оказывать либо вазоконстрикторный эффект, либо вазодилататорный эффект, что зависит от вида сосудов и других факторов. В целом показано, что 5-НТ не оказывает существенного влияния на системное артериальное давление. В то же время 5-НТ влияет на ГМК легочной артерии, сонной артерии, а также артерий и вены пуповины человека.

ГМК легочной артерии содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2B}$-рецепторы. 5-НТ, в том числе продуцируемый эпителиоцитами легочной артерии, повышает ее тонус и пролиферацию ГМК этого сосуда (активируя TGF-бета сигнализацию) и тем самым способствует развитию легочной артериальной гипертензии (устойчивое повышение давления выше 25 мм рт. ст.), что провоцируется гипоксией. Основным доказательством причастности 5-НТ к формированию этой патологии у человека являются данные о вспышке легочной гипертензии среди пациентов с ожирением, принимающих препараты, направленные на снижение аппетита (аминорекс и фенфлурамин), которые являются ингибиторами обратного захвата 5-НТ.

ГМК сонных (каротидных) артерий содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1F}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы. 5-НТ повышает тонус сонных артерий и тем самым способствует мозговому кровотоку. Низкий уровень 5-НТ приводит к формированию мигрени (ею страдают 17% женщин и 9% мужчин). Ее характерным симптомом являются эпизодические или регулярные сильные и мучительные приступы головной боли. Поэтому применение триптанов (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан и золмитриптан) как агонистов $5HT_{1B}$-рецепторов оказалось эффективным при мигрени.

ГМК артерий и вены пуповины человека содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_7$-рецепторы. 5-НТ повышает тонус этих сосудов, активируя $5HT_{1B}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы, и снижает его, активируя $5HT_7$-рецепторы. Это означает, что 5-НТ (наряду с гистамином) регулирует кровоток между матерью и плодом.

Участие 5-НТ в регуляции дыхания и тонуса гладких мышц трахеи и бронхов. 5-НТ играет важную роль в регуляции дыхания в первые месяцы жизни: благодаря 5-НТ предотвращается остановка дыхания (гаспингс) и остановка работы сердца, т. е. происходит самооживление организма, если он подвергается внешним воздействиям, например гипоксии. Это обусловлено тем, что серотонин, выделя-

емый из аксонов нейронов ДЯШ, повышает чувствительность инспираторных нейронов к афферентной импульсации, а также модулирует NMDA-глутаматергические и глицинергические рецепторы в генераторе дыхательного ритма. Такое действие 5-НТ особенно важно в ночное время, когда возбудимость инспираторных нейронов снижается. В опытах на мутантных мышах, у которых проводился нокаут гена триптофангидроксилазы-2, показано, что в условиях моделирования гипоксии они гибнут по причине остановки дыхания и сердечной деятельности, что особенно выражено на второй неделе жизни потомства. Полагают, что недостаточная продукция 5-НТ является одной из причин синдрома внезапной детской (младенческой, т. е. до 12 месяцев) смерти, которая происходит во время сна. Наличие полиморфизма гена транспортера 5-НТ или генов 5НТ-рецепторов повышает риск развития этого синдрома. Использование соски во время сна снижает его риск.

5-НТ повышает тонус гладких мышц трахеи и бронхов и тем самым способствует формированию бронхиальной астмы. Одновременно, повышая афферентацию от органов дыхания (за счет активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-рецепторов нейронов, вызывающих релаксацию ГМК бронхов), 5-НТ тем самым вызывает бронходилатацию, что облегчает внешнее дыхание. Снижение этой функции 5-НТ в ночное время может быть причиной синдрома ночной обструкции дыхания, или синдрома обструктивного апноэ во время сна (т. е. бронхоконстрикции во время сна), либо причиной приступа бронхиальной астмы. Синдром ночной обструкции часто встречается среди взрослого населения, а его последствием является развитие сердечно-сосудистых расстройств (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, инсульт, внезапная смерть). В целом можно говорить о важной роли 5-НТ в регуляции внешнего дыхания и в формировании его патологии.

Участие 5-НТ в деятельности иммунной системы. Известно, что иммунокомпетентные клетки содержат 5НТ-рецепторы. Так, лимфоциты содержат $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы, а базофилы (тучные клетки) содержат $5HT_{1A}$-рецепторы. Кроме того, базофилы содержат транспортер 5-НТ, позволяющий закачивать 5-НТ в базофилы. Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки могут самостоятельно синтезировать 5-НТ, так как в них есть триптофангидроксилаза-1. 5-НТ оказывает выраженное модулирующее влияние на все иммунокомпетентные клетки, но характер этого влияния (иммуносупрессия, имму-

ностимуляция) зависит от вида 5НТ-рецепторов, эксперссированных в этих клетках, а также от уровня 5-НТ внутри клеток. Так, полагают, что при повышении содержания 5-НТ внутри лимфоцитов их активность возрастает, а при снижении – падает. 5-НТ активирует функцию антигенпредставляющих клеток, т. е. макрофагов и дендритных клеток, в частности, 5-НТ повышает фагоцитарную активность макрофагов, продукцию провоспалительных цитокинов. Особенно важным является участие 5-НТ в регуляции активности иммунокомпетентных клеток, локализованных в дыхательной и в пищеварительной системах, так как именно здесь происходит встреча с возбудителями различных инфекций и глистных инвазий. 5-НТ, продукция которого особенно высока в пищеварительном тракте, организует работу иммунокомпетентных клеток таким образом, что они надежно защищают организм от чужеродных и опасных агентов (микробов, вирусов, грибков, гельминтов и аллергенов). Недостаточность этой функции 5-НТ может быть одной из причин таких заболеваний, как колит, синдром раздраженной толстой кишки, мастоцитоз, зуд, крапивница и аллергическое воспаление дыхательных путей. Такое представление о роли 5-НТ открытывает новые пути в лечении воспалительных заболеваний дыхательной и пищеварительной систем с использованием большого арсенала 5НТ-ергических средств.

Тромбоциты как регуляторы содержания 5-НТ и мелатонина. Тромбоциты содержат $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы, транспортер 5-НТ и триптофангидроксилазу-1, т. е. способны синтезировать 5-НТ, который хранится в плотных гранулах тромбоцитов совместно с гистамином. Поглощая 5-НТ из крови, тромбоциты очищают ее от него, а при низком содержании 5-НТ в крови выпускают его из гранул и тем самым поддерживают необходимый уровень 5-НТ в крови. Иначе говоря, тромбоциты являются регуляторами содержания 5-НТ в организме. Выделяясь из тромбоцитов в плазму, 5-НТ (аутокринно и паракринно) вызывает активацию тромбоцитов и их агрегацию, что при высоких уровнях 5-НТ может быть причиной гиперкоагуляции, тромбообразования и тромбозов. Другой функцией тромбоцитарного 5-НТ является активация иммунокомпетентных клеток. Кроме того, тромбоцитарный 5-НТ может поглощаться клетками кожи, в которых он превращается в мелатонин, т. е. тромбоцитарный 5-НТ является источником для образования мелатонина. Тромбоцитарный 5-НТ является индуктором экспрессии многих генов, т. е. выполняет функцию транскрипционного фактора, что особенно важно для процесса эм-

бриогенеза. Так, по данным C. Mercado et al. [70, 200], у мышей мегакариоциты содержат 30854 гена, из которых под влиянием 5-НТ 706 повышают свою экспрессию, а 17 снижают ее. Благодаря этому 5-НТ участвует в ремоделировании цитоскелета, а также регулирует везикулярный транспорт, апоптоз и выживание клеток. Наконец, что чрезвычайно важно, содержание 5-НТ в тромбоцитах отражает уровень 5-НТ в мозге и в спинномозговой жидкости, т. е. тромбоцит является своеобразным биоиндикатором состояния мозгового 5НТ-ергического механизма. В то же время тромбоцитарный 5-НТ причастен к формированию гипертонии, аллергии, синдрома раздраженного кишечника, расстройства пищевого поведения, мигрени, преэклампсии и послеродового блюза (депрессии).

Роль 5-НТ в деятельности пищеварительного тракта. Находящиеся в двенадцатиперстной кишке энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки) синтезируют 5-НТ из триптофана, что реализуется с участием триптофангидроксилазы. Кроме того, ГМК и энтероциты пищеварительного тракта содержат транспортеры 5-НТ и 5НТ-рецепторы. В частности, ГМК желудка содержат $5HT_{2B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы; ГМК двенадцатиперстной кишки – $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; ГМК тонкого кишечника – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы; ГМК толстого кишечника – $5HT_{2B}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; а ГМК желчного пузыря – $5HT_1$-, $5HT_2$-, $5HT_3$-рецепторы. Эпителиоциты в желудке содержат $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; в двенадцатиперстной кишке – $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы; афферентные нейроны в желудке содержат $5HT_4$-рецепторы; в кишечнике – $5HT_{1F}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы, а бета-клетки поджелудочной железы содержат $5HT_{2B}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы. Пищеварительный тракт снабжается 5НТ-ергическими волокнами, которые проходят к нему в составе симпатических волокон. Это позволило В. М. Смирнову и соавт. [39] постулировать существование 5НТ-ергического отдела ВНС. В целом представленные данные указывают, что 5-НТ играет важную роль в деятельности пищеварительного тракта.

В частности, в отношении желудка установлено, что 5-НТ повышает его моторную функцию, активируя $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы. В двенадцатиперстной кишке 5-НТ: 1) стимулирует образование и рост внутренних первичных афферентных нейронов слизистой оболочки кишки; 2) вызывает их возбуждение (за счет активации $5HT_4$-рецепторов), что инициирует перистальтические и секреторные рефлексы; 3) стимулирует образование и рост внешних первичных аффе-

рентных нейронов, которые при своем возбуждении с участием $5HT_3$-рецепторов посылают информацию в ЦНС о состоянии химуса в кишке. В отношении тонкого кишечника показано, что 5-НТ повышает его перистальтику (активируя $5HT_4$-рецепторы) и способствует пассажу химуса по кишечнику. По этой причине прием ингибиторов обратного захвата 5-НТ в ряде случаев вызывает бурную перистальтику. В отношении желчного пузыря показано, что 5-НТ повышает спонтанную сократительную активность изолированных полосок желчного пузыря (за счет активации $5HT_1$- и $5HT_2$-рецепторов), но на фоне повышенного тонуса миоцитов желчного пузыря (например, под влиянием ацетилхолина или эритромицина) 5-НТ вызывает релаксацию. Это говорит о том, что влияние 5-НТ на моторику желчного пузыря определяется исходным состоянием его моторики. Следует иметь в виду, что симпатические волокна желчного пузыря содержат и 5НТ-ергические волокна. В отношении печени установлено, что 5-НТ повышает процессы регенерации печени, что реализуется при активации $5HT_{2A}$-рецепторов энтероцитов тонкого кишечника. Эстрогены повышает эту способность 5-НТ. В отношении афферентных нейронов желудка и кишечника показано, что 5-НТ, активируя $5HT_{2B}$-рецепторы, стимулирует пролиферацию и рост внутренних и внешних первичных афферентных нейронов слизистой оболочки кишечника. Кроме того, 5-НТ, возбуждая специализированные 5НТ-чувствительные афферентные окончания (за счет $5HT_3$-рецепторов), информирует тем самым гипоталамические центры о характере и объеме химуса, а возбуждая первичные афферентные нейроны слизистой оболочки кишечника (за счет $5HT_4$-рецепторов), индуцирует местные перистальтические и секреторные рефлексы.

5-НТ как индуктор продукции инсулина. Наличие 5-НТ в гранулах бета-клеток было обнаружено 30 лет назад, но лишь недавно было доказано [210], что 5-НТ бета-клеток необходим для индукции секреции инсулина. В основе этого лежит явление серотонизации двух малых ГТФ-аз (Rab3a и Rab27a), которые непосредственно индуцируют выделение инсулина из бета-клеток. Показано, что у беременных женщин 5-НТ повышает пролиферацию и рост бета-клеток поджелудочной железы, благодаря чему повышается продукция инсулина, необходимого и матери, и плоду. В целом представленные данные указывают на то, что 5-НТ является одним из гормонов, позволяющих пищеварительному тракту адаптироваться к различному составу пищи и к особенностям энерготрат организма.

Аппетит, пищевое поведение и 5-НТ. Полагают, что 5-НТ участвует в формировании пищевого поведения. В частности, высокий уровень 5-НТ (за счет активации $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$-рецепторов нейронов гипоталамуса) формирует чувство насыщения (анорексию), а низкий – чувство голода и аппетита (булемию). Полагают, что отсутствие чувства насыщения (например, из-за низкого содержания 5-НТ) – это одна из причин ожирения (индекс массы тела ≥ 30). Поэтому считается, что ингибиторы обратного захвата 5-НТ (ИОЗС) должны снижать аппетит. Однако эффект их применения, в частности флуоксетина и сертралина, у пациентов с ожирением оказался недостаточным.

В клинической практике показано, что снижает аппетит и массу тела лорказерин (lorcaserin, или Belviq®) как селективный агонист $5HT_{2C}$-рецепторов, разрешенный к применению (в США) с 2012 г. В Европе для борьбы с ожирением используют орлистат (ингибитор липазы поджелудочной железы).

Тошнота и рвота. 5-НТ, активируя $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторы нейронов центра тошноты и рвоты (продолговатый мозг), участвует в реализации защитных рефлексов. Чем выше уровень 5-НТ в крови, тем выше вероятность тошноты и рвоты. У беременных женщин выраженность тошноты и рвоты зависит от полиморфизма генов $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов. Блокаторы $5HT_3$-рецепторов (ондансетрон, палоносетрон, гранисетрон) снижают выраженность тошноты и рвоты, в том числе у пациентов, подвергнутых химиотерапии.

5-НТ и патология пищеварительного тракта. 5-НТ имеет отношение к формированию диареи и синдрома раздраженного кишечника, диспепсии и гастропареза. Синдром раздраженного кишечника, который характеризуется хронической абдоминальной болью, дискомфортом, вздутием живота, диареей или запорами (констипацией), наблюдается у 15–20% взрослого населения Земли (у женщин в два раза чаще). Он обусловлен избыточной активацией $5HT_{2B}$-рецепторов, вызывающей образование и рост внутренних и внешних первичных афферентных нейронов в слизистой оболочке кишечника, активацией $5HT_1$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторов внутренних и внешних афферентных нейронов. Независимо от симптоматики (диарея, запор), при синдроме раздраженного кишечника эффективен ингибитор периферической триптофангидроксилазы-1, который снижает содержание 5-НТ в кишечнике, не влияя на его содержание в мозге. Диспепсия обусловлена избыточной активацией $5HT_3$-рецепторов и из-

быточной экспрессией SERT в двенадцатиперстной кишке. Гастропарез (задержка опорожнения желудка) ассоциирован со сниженной эффективностью активации $5HT_4$-рецепторов в двенадцатиперстной кишке.

Влияние 5-НТ на состояние мочеточника, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Известно, что ГМК системы выделения имеют транспортер 5-НТ, а также рецепторы 5-НТ, в том числе ГМК мочеточника содержат $5HT_{1A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, ГМК мочевого пузыря (детрузор) содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторы; ГМК шейки мочевого пузыря – $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторы; терминали аксонов постганглионарных холинергических нейронов, иннервирующих миоциты мочевого пузыря, – $5HT_{1A}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы, а терминали аксонов альфамотонейронов спинного мозга, иннервирующих скелетно-мышечные волокна наружного уретрального сфинктера, – $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы.

В отношении мочеточника показано, что 5-НТ, активируя $5HT_{2A}$-рецепторы, повышает его сократительную активность. Это означает, что 5-НТ может быть причастен к коликам мочеточникового происхождения. Поэтому для их снятия перспективно применение блокаторов $5HT_2$-рецепторов.

Вопрос о влиянии 5-НТ на процессы наполнения мочевого пузыря и его опорожнения, а также на причастность 5-НТ к гиперфункции мочевого пузыря или его гипофункции остается открытым. Существует два диаметрально противоположных взгляда. Согласно первому 5-НТ, активируя $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторы, расположенные в разных структурах головного и спинного мозга и на периферии, в том числе в детрузоре, т. е. в гладких мышцах мочевго пузыря, способствует накоплению мочи в мочевом пузыре и тормозит процесс мочевыведения. Это представление подтверждают данные о прямом релаксирующем влиянии 5-НТ на детрузор, о способности 5-НТ блокировать стимулирующее влияние холинергических волокон на детрузор, а также данные о положительном эффекте ингибиторов обратного захвата 5-НТ и норадреналина (дулоксетина, венлафаксина, милнаципрана) или ингибиторов обратного захвата 5-НТ (флуоксетина и сертралина), вызывающих повышение содержания 5-НТ в крови, при гиперактивности мочевого пузыря, в том числе при недержании мочи. В то же время, согласно второй точке зрения, 5-НТ, активируя $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы,

препятствует накоплению мочи в мочевом пузыре и способствует мочевыведению. Полагаем, что у 5-НТ имеется несколько уровней приложения своего влияния на процесс накопления мочи и ее выведение. При этом на одних уровнях 5-НТ проявляет модулирующее воздействие на супраспинальные влияния, на других уровнях 5-НТ проявляет себя как модулятор афферентной импульсации, идущей от нижних мочевых путей в спинной и головной мозг, а на периферии 5-НТ проявляет себя как прямой регулятор сократительной активности миоцитов мочевого пузыря, миоцитов уретры и его внутреннего сфинктера, а также поперечнополосатых мышечных волокон наружного сфинктера уретры. Наличие большого числа вариантов 5НТ-рецепторов позволяет 5-НТ в одних условиях способствовать накоплению мочи в мочевом пузыре и препятствовать ее удалению, а в других условиях, наоборот, препятствовать хранению мочи и задержке мочевыведения. Такое представление дает нам основание предположить, что 5НТ-ергическая система предназначена для адаптации процесса мочевыведения к различным условиям существования организма, в том числе при гиперактивности или, наоборот, при гипофункции мочевого пузыря. В частности, при гиперактивности мочевого пузыря 5НТ-ергическая система снижает эту активность и тем самым способствует хранению мочи в мочевом пузыре, а при гипофункции мочевого пузыря 5НТ-ергическая система повышает ее и препятствует избыточному накоплению мочи в мочевом пузыре. Таким образом, можно говорить об адаптивной роли 5НТ-ергической системы в процессах регуляции функциональной активности нижних мочевых путей. Такая точка зрения говорит о перспективности применения 5НТ-ергических средств, в том числе антагонистов $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторов, а также ингибиторов обратного захвата 5-НТ и норадреналина при гиперактивности мочевого пузыря и о применении агонистов $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторов при гипофункции мочевого пузыря.

Следует отметить, что сложность изучения влияния 5-НТ на функции накопления мочи и ее выведение во многом связана с тем, что сам по себе вопрос о регуляции функций нижних мочевых путей, как это ни парадоксально, во многих аспектах не ясен, особенно в отношении участия многочисленных гормонов и биологически активных веществ. Действительно, функция мочевого пузыря во время наполнения его мочой и ее хранения в процессе мочеиспускания регулируется нервными центрами спинного и головного мозга и многими гормонами. При этом нервные центры координируют взаимную

активность двух функциональных блоков нижних мочевых путей, а именно резервуарную функцию мочевого пузыря и опорожнение мочевого пузыря, изменяя активность миоцитов мочевого пузыря, миоцитов его шейки, миоцитов уретры, а также внутреннего (гладкомышечного) и наружного (поперчно-исчерченного) сфинктеров уретры. Полагают, что регуляция процесса накопления (или хранения) мочи и опорожнения мочевого пузыря осуществляется с участием нескольких центров спинного мозга. Среди них – центр накопления (хранения) мочи, центр ингибирования хранения мочи, центр мочеиспускания и центр регуляции наружного уретрального сфинктера, или наружного сфинктера мочеиспускательного канала. Рефлекс мочеиспускания – это спинобульбарный рефлекс, реализуемый с участием мостовых центров мочеиспускания под влиянием механочувствительных афферентов А-дельта, отвечающих на растяжение мочевого пузыря. Полагают, что после очередного изгнания мочи начинает функционировать центр накопления (хранения) мочи, благодаря которому происходит расслабление детрузора, повышение тонуса миоцитов уретры и повышение активности поперечнополосатых мышечных волокон наружного сфинктера. Регуляция этого процесса идет с участием афферентной импульсации, поступающей в спинной мозг от мочевого пузыря. Одновременно нейроны центра накопления (хранения) мочи тормозят нейроны центра ингибирования хранения мочи, который также расположен, вероятнее всего, в спинном мозге. Для проведения мочеиспускания рефлекс хранения мочи должен быть заторможен и активирован центр мочеиспускания. Это происходит в том случае, когда мочевой пузырь наполнился до некоторого предела мочой. При этом происходит активация нейронов центра ингибирования хранения мочи. Они тормозят нейроны центра накопления (хранения) мочи, одновременно активируют нейроны центра мочеиспускания и ингибируют нейроны центра регуляции наружного уретрального сфинктера. Происходит акт мочеиспускания. Общепризнано, что у человека и животных все спинальные и супраспинальные центры, имеющие отношение к накоплению мочи и ее выведению, контролируются корой больших полушарий. Отметим попутно, что смена процесса накопления мочи и процесса ее выведения напоминает процесс смены вдоха на выдох. У животных и у человека эфферентными нервами мочевого пузыря, регулирующими хранение и выход мочи из мочевого пузыря, являются парасимпатические, или холинергические, нервы; симпатические, или адренергические, нервы, а

также неадренергические, нехолинергические нервы. По мнению Z. Schwen et al. [212], в составе срамного (пудендального) нерва имеются 5НТ-ергические волокна, благодаря которым тормозится избыточная активность детрузора за счет активации его $5HT_3$-рецепторов. Наиболее важными для сокращения стенки мочевого пузыря являются мускариновые рецепторы типа M_3-ХР и пуринергические рецепторы типа Р2Х1. За счет активации $бета_2$-АР сократительная деятельность детрузора снижается, а под влиянием активации альфа-АР она возрастает. Регуляция активности мочеиспускательного канала (уретры) осуществляется с участием парасимпатических (холинергических) волокон, которые при мочеиспускании расслабляют миоциты уретры, а вне мочеиспускания, наоборот, повышают их тонус. В регуляции активности миоцитов уретры участвуют и симпатические, или адренергические, волокона, которые вызывают эффекты, противоположные парасимпатическим воздействиям. Повышение активности внутреннего (гладкомышечного) сфинктера уретры происходит под влиянием симпатического (подчревного) нерва с участием афферентации, идущей по тазовому нерву к спинальным центрам. Рост активности поперечнополосатых мышечных волокон наружного сфинктера уретры, способствующий накоплению мочи в мочевом пузыре, осуществляется с участием соматического (срамного) нерва и благодаря потоку афферентной импульсации, идущему по тазовому нерву к спинальным центрам. Афферентная импульсация, играющая ключевую роль в процессах регуляции накопления (хранения) мочи и ее изгнания, идет в спинной и головной мозг по афферентным волокнам, входящим в состав парасимпатических, симпатических и соматических эфферентных нервов. В основном афферентная информация от мочевого пузыря, от уретры и от наружного сфинктера уретры идет по волокнам А-дельта и волокнам С. Важную роль в регуляции процессов накопления (хранения) мочи и ее выведения играет уротелий, или уротелиальные клетки, т. е. многослойный эпителий эпидермоидного гистиотипа, выстилающий почечные лоханки, мочеточники, мочевой пузырь и проксимальную часть уретры. Уротелий играет важную роль в регуляции функции нижних мочевых путей, так как является одним из основных источников афферентной импульсации в норме и при патологии. Уротелиальные клетки обладают нейроноподобными свойствами, которые позволяют им реагировать на механические и химические раздражители и освобождать нейромедиаторы, которые могут модулировать активность афферентных и эфферент-

ных волокон. В настоящее время уротелий рассматривается как важнейший интегратор сенсорных входов и выходов в стенке мочевого пузыря. Уротелий содержит большое число хеморецепторов, ассоциированных с G-белком. В частности, P. Ochodnický et al. [170] показали, что в уротелии имеются $5HT_{2A}$-рецепторы, а также альфа$_1$-адренорецепторы (подтипы A и D), альфа$_2$-адренорецепторы (все подтипы), бета-адренорецепторы (все подтипы), M_2- и M_3-холинорецепторы, рецепторы ангиотензина II (AT1) и все подтипы брадикининовых рецепторов, а также имеются рецепторы эндотелина, каннабиноидов, тахикинина и сфингозин-1-фосфата. Авторы полагают, что эти рецепторы могут быть мишенями при терапии различных патологий мочевого пузыря. В целом в контроле моченакопления или хранения мочи и в процессе мочеиспускания участвуют многие медиаторы ЦНС, в том числе ацетилхолин, норадреналин при активации альфа-АР или бета-АР, дофамин, АТФ, ГАМК, опиоиды, гистамин, брадикинин, тахикинины, глицин, глутамат, простагландины, ангиотензин II, эндотелин, сфингозин-1-фосфат, оксид азота, каннабиноиды, нейропептиды. В этом принимает участие и 5-НТ как гормон, адаптирующий функции к текущему состоянию.

Влияние 5-НТ на активность остеобластов и остеокластов. Известно, что остеобласты содержат $5HT_{1B}$- и $5HT_{2B}$-рецепторы. Согласно одним авторам, 5-НТ тормозит работу остеобластов (активируя $5HT_{1B}$-рецепторы) и усиливает активность остеокластов, что в конечном итоге приводит к остеопорозу и деминерализации костей и повышает вероятность их перелома. Известно также, что в костной ткани вырабатывается фактор LRP5 (рецептор липопротеинов низкой плотности), активация которого ингибирует экспрессию гена триптофангидроксилазы-1 (Tph-1) в энтерохромаффинных клетках двенадцатиперстной кишки, которые являются основным источником 5-НТ, предназначенного для регуляции роста кости. Тем самым LRP5 снижает скорость синтеза 5-НТ в этих клетках. Это нормализует процесс костеобразования. У мышей, дефицитных по LRP5, уровень 5-НТ повышен, и это сопровождается нарушением костной ткани. Не исключено, что остеопороз, характерный для пожилых людей, может быть следствием избыточной продукции 5-НТ в этом возрасте.

Однако, по мнению других авторов, 5-НТ, взаимодействуя с $5HT_{2B}$-рецепторами, наоборот, повышает пролиферацию остеобластов и их активность, блокируя при этом активность остеокластов, т. е. способствует росту костной ткани. Предполагается, что в основе

этого эффекта лежит способность 5-НТ активировать канонический путь индукции образования костной ткани (так называемый Wnt-бета-катенин-сигналинг) либо способность 5-НТ тормозить синтез простациклина, который является лигандом рецептора ядерного пролифератора пероксисомы (PPAR), активация которого вызывает деминерализацию костей.

Третья группа авторов считает, что 5-НТ не имеет отношения к регуляции процесса образования костной ткани и к процессу ее деминерализации.

В целом такая противоречивость результатов современных исследований позволяет предположить, что 5-НТ обладает уникальной возможностью регулировать процессы костеобразования в зависимости от текущих потребностей организма – усиливать их или, наоборот, тормозить. Это укладывается в представление о 5-НТ как об адаптационном гормоне.

Влияние 5-НТ на женскую репродуктивную систему. Известно, что гранулезные, зернистые и кучевые клетки фолликула содержат $5HT_{1D}$-, HT_{2B}- и $5HT_7$-рецепторы, ооциты содержат $5HT_{1D}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы, эмбрионы на ранних стадиях развития содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы; клетки трофобласта – $5HT_{2A}$-рецепторы, а ГМК матки женщин – $5HT_{2A}$-рецепторы, ГМК матки крысы и свиньи – $5HT_7$-рецепторы, ГМК шейки матки морской свинки – $5HT_{2A}$-рецепторы, ГМК шейки матки свиньи – $5HT_7$-рецепторы. Известно также, что 5-НТ продуцируется клетками эндометрия, кучевыми клетками фолликула, клетками эмбриона (на ранних этапах его развития) и клетками плаценты. Все эти данные, накопленные за последние 50 лет, свидетельствуют о многогранном влиянии 5-НТ на состояние репродуктивной системы женщин.

5-НТ как участник регуляции сексуальности женщин и мужчин. 5-НТ играет важную роль в формировании репродуктивного поведения и, что особенно важно, сексуальности человека и животных. В частности, 5-НТ имеет отношение к формированию сексуального поведения и к выбору пола партнера. Так, на мутантных мышах показано, что при снижении уровня 5-НТ в крови формируется гомосексуализм (самцы не отдавали предпочтение самкам, а самки не отдавали предпочтение самцам). Недостаточная продукция 5-НТ может провоцировать девиантное поведение сексуального характера, так как селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ (ИОЗС) блокируют такое поведение. У пожилых мужчин половое влечение снижается, и

это объясняется снижением эффективности активации $5HT_{1B}$-рецепторов. В то же время 5-НТ тормозит проявление оргазма у женщин, так как ИОЗС, повышая содержание 5-НТ в синаптической щели, уменьшают проявление естественного и спонтанного оргазма, в том числе у беременных женщин. У мужчин и женщин длительный прием ИОЗС (например, пароксетина или упропиона как антидепрессантов) вызывает сексуальную дисфункцию. Все это говорит о том, что 5-НТ причастен к регуляции сексуальной активности, но его избыточность, так же как и недостаток (судя по преждевременной эякуляции, которая восстанавливается при приеме ИОЗС, например дапоксетина), могут нарушать ее.

Роль 5-НТ в процессах эмбриогенеза и внутриутробного развития плода. В период раннего эмбриогенеза (делений и дроблений) 5-НТ, как и другие медиаторы, последовательно или одновременно участвуют в оплодотворении, запуске клеточного цикла, контроле состояния цитоскелета, в определении места формирования борозды дробления, в завершении формирования борозды дробления, в адгезии бластомеров после деления и в прямых межбластомерных взаимодействиях. Эндометрий способен синтезировать 5-НТ, который наряду с другими моноаминами (норадреналин, дофамин) необходим для имплантации эмбриона и для формирования децидуальной оболочки. Этому способствует и наличие в эндометрии транспортера 5-НТ, а также транспортеров дофамина и норадреналина. 5-НТ важен для роста плода и для развития его ЦНС. Для этого в мозгу должна произойти экспрессия 5НТ-рецепторов. Нарушение становления 5НТ-ергической системы во внутриутробном периоде является одной из причин формирования психических заболеваний в постнатальном периоде развития. Действительно, пренатальное ингибирование синтеза 5-НТ у мышей заканчивается пороком развития всех слоев новой коры, нарушением нейронного роста, развития и дифференцирования, изменением в их форме и величине. В целом это означает, что содержание 5-НТ не должно снижаться при беременности, а следовательно, не должно снижаться и содержание триптофана. В то же время в опытах с мышами показано, что при избыточном содержании 5-НТ у эмбрионов нарушается процесс формирования таламо-кортикальных связей, так как лишь при оптимальной концентрации 5-НТ регулирует процесс роста аксонов, что осуществляется за счет активации $5HT_{1B}$- и $5HT_{1D}$-рецепторов. В целом в этих опытах показано, что избыточное содержание 5-НТ также опасно для развития мозга,

как и его недостаточность. Все это означает, что уровень 5-НТ на всех этапах внутриутробного развития должен быть оптимальным. Поэтому применение агонистов 5НТ-рецепторов (например, триптанов) или ингибиторов обратного захвата 5-НТ, либо курение беременной, либо воздействие токсических веществ (например, свинца), при котором меняется содержание 5-НТ, – все это может негативно отразиться на формировании мозга плода, особенно плода мужского пола. Важную роль в поддержании оптимального содержания 5-НТ у плода играют амниоциты, которые находятся в околоплодных водах [170]. Эти клетки содержат транспортер 5-НТ (SERT), за счет которого они (подобно тромбоцитам) поглощают избыток 5-НТ из околоплодных вод. Эти клетки также содержат ферменты (МАО и КОМТ), которые метаболизируют избыточный 5-НТ (и другие моноамины).

5-НТ и плацента. Показано, что плацента синтезирует 5-НТ, используя для этих целей материнский триптофан. Плацентарный 5-НТ как митоген, активируя 5НТ-рецепторы, в том числе $5HT_{2A}$-рецепторы, способствует пролиферации многих клеток плаценты. Тем самым 5-НТ способствует полноценному функционированию плаценты. При дисфункции плаценты уровень 5-НТ может снижаться, что отражается и на развитии мозга плода. В плаценте из 5-НТ синтезируется мелатонин, который, активируя мембранные рецепторы мелатонина (МТ1 и МТ2), повышает продукцию клетками плаценты хорионического гонадотропина, необходимого для развития беременности. Таким образом, 5-НТ косвенно, за счет превращения в мелатонин, контролирует синтез хорионического гонадотропина, начиная с I триместра беременности.

5-НТ и кровоток. В опытах на изолированных сегментах сосудов артерий и вены пуповины человека показано, что, активируя $5HT_{1B/1D}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы, 5-НТ вызывает у них вазоконстрикцию, а активируя $5HT_7$-рецепторы, он вызывает их релаксацию. С увеличением срока беременности релаксирующий эффект 5-НТ становится доминирующим. Это означает, что 5-НТ (наряду с гистамином) принимает активное участие в регуляции кровотока между матерью и плодом. 5-НТ также повышает тонус артериальных сосудов плаценты. Кроме того, 5-НТ участвует в поддержании системного артериального давления и мозгового кровотока у матери. Избыточное содержание 5-НТ вызывает у матери гипертензию, которая снимается кетансерином (блокатором $5HT_2$-рецепторов). В то же время 5-НТ препятствует избыточному миогенному расширению сосудов мозга,

характерному для беременности, так как в противном случае при избыточном кровенаполнении сосудов мозга возможен его отек (преэклампсия, эклампсия). Это означает, что 5-НТ является фактором, препятствующим развитию энцефалопатии, т. е. преэклампсии. Установлено, что 5-НТ способен повышать синтез NO в эндотелии сосудов, что препятствует развитию гипертензии. В то же время 5-НТ повышает синтез простагландинов в эндотелиоцитах сосудов, что способствует вазоконстрикции и гипертензии у матери. Эти данные подтверждают наличие у 5-НТ адаптогенной функции, в том числе в отношении регуляции кровотока матери и плода.

Содержание 5-НТ в крови и других жидких средах организма у женщин при беременности. Во время беременности, как отмечалось выше, для формирования иммунологической толерантности повышается превращение триптофана в кинуренин и его метаболиты. Это должно снижать уровень 5-НТ в крови и тем самым вызывать изменение в деятельности мозга, в частности вызывать депрессию. Действительно, депрессия при беременности наблюдается, по разным источникам, у 5,3–23% женщин, и, по данным многих авторов, действительно, при беременности снижается уровень триптофана в крови и при этом возрастает содержание в крови кинуренина и его метаболитов, а также возрастает активность ИДО и ТДО, т. е. ферментов, метаболизирующих триптофан по кинурениновому пути. Однако уровень 5-НТ в крови, по одним данным, не снижается, а даже возрастает, а по другим – действительно снижается, как это отмечено D. Shetty, S. Pathak [326]. С учетом огромного значения 5-НТ для внутриутробного развития плода можно предположить, что при беременности возрастает способность максимально извлекать триптофан из пищи или появляется способность синтеза триптофана по механизму, характерному для микроорганизмов, т. е. из антраниловой кислоты, предшественником которой является шикимовая кислота, и из индола при участии триптофансинтетазы (триптофаназы).

Участие 5-НТ в индукции родовой деятельности у женщин. В родах уровень 5-НТ в крови, по данным одних авторов, снижается, а по данным других, возрастает (в 2–5 раз). Этот рост при слабости родовой деятельности выражен в меньшей степени. В родах возрастает содержание 5-НТ в миометрии (с 50 до 122 нг/г ткани) и в околоплодных водах (до 100 нг/мл). Все это косвенно указывает на то, что 5-НТ стимулирует сократительную деятельность матки у рожениц, т. е. наряду с окситоцином, простагландинами, катехоламинами, ги-

стамином и другими утеростимуляторами является компонентом системы активации сократительной деятельности матки (СДМ). Действительно, в опытах с изолированным миометрием женщин нами показано, что 5-НТ не влияет на сократительную активность (СА) миометрия небеременных женщин и женщин в I и II триместрах беременности, но повышает ее у женщин в конце беременности и у рожениц. По характеру сократительной реакции действие 5-НТ подобно действию окситоцина. Показано, что утеростимулирующее действие 5-НТ реализуется за счет активации $5HT_{2A}$-рецепторов, которые ассоциированы, как и окситоциновые рецепторы, с G_q/G_{11}-белком, т. е. активируют путь: фософлипаза С → $ИТФ_3$ и ДАГ → протеикиназа С → рост СА ГМК. Введение 5-НТ беременным женщинам с целью индукции родов или для родостимуляции при слабости родовой деятельности дает выраженный клинический эффект. Все это указывает на то, что, действительно, 5-НТ можно рассматривать в качестве компонента системы активации СДМ. По мнению V. Tobin et al. [202], 5-НТ участвует в индукции родов и за счет того, что под влиянием механических стимулов, идущих от матки накануне родов, возбуждаются 5НТ-ергические нейроны ДЯШ, аксоны которых доходят до супраоптических ядер гипоталамуса и повышают продукцию и выделение окситоцина, тем самым индуцируя родовой процесс. Важно отметить, что 5-НТ, как и окситоцин, повышает устойчивость матери и плода к стрессу, поэтому становится понятным, почему 5-НТ избран в качестве участиника родового процесса.

5-НТ и лактация. Плолагают, что у женщин 5-НТ имеет прямое отношение к регуляции лактации, эндокринный контроль которой является одним из самых сложных физиологических механизмов у человека. Маммогенез, лактогенез, лактация, галактокинез являются необходимыми процессами для обеспечения надлежащей лактации. Пролактин – ключевой гормон лактации, в то время как окситоцин, 5-НТ, опиоиды, гистамин, вещество Р и аргинин-лейцин модулируют продукцию и эффективность пролактина посредством аутокринного и/или паракринного механизма, а эстрогены и прогестерон могут действовать на гипоталамус и аденогипофиз. Плацентарный лактоген человека и факторы роста играют важную роль для обеспечения успешной лактации. Окситоцин является самым мощным галактокинетическим гормоном, в то время как 5-НТ, скорее всего, наоборот, является гормоном, снижающим продукцию и выделение молока. Полагают [319], что 5-НТ секретируется клетками молочной железы.

Эти клетки содержат триптофангидроксилазу и декарбоксилазу ароматических аминокислот. Экспрессия их генов происходит при беременности под влиянием пролактина. При лактации 5-НТ ингибирует продукцию молока. При этом во время лактации экспрессия генов также управляется молоком, находящимся в альвеолах: чем больше молока, тем больше продукция 5-НТ, что тормозит продукцию избыточного количества молока. Не исключено, что под влиянием 5-НТ (за счет активации $5HT_2$-рецепторов) возрастает продукция паратиреоидного гормона-родственного белка (parathyroid hormone-related protein, PTHrP), который стимулирует остеокласты, что и приводит к деминерализации костей и к повышению уровня ионов Ca^{2+} в молоке. Тем самым 5-НТ контролирует состав молока, в том числе уровень в нем ионов Ca^{2+} и глюкозы [328].

Роль 5-НТ в изменении состояния ВНД при беременности. Считается, что 5-НТ наряду с окситоцином участвует в формировании материнского поведения. Полагают, что снижение уровня 5-НТ при беременнности может быть причиной изменения высших психических функций (например, снижение памяти) и эмоциального состояния. В частности, серьезной проблемой является развитие депрессии, которая отмечена, по разным данным, у 5,3–23% женщин и которую связывают не только со снижением уровня 5-НТ, но и с накоплением кинуренина и его метаболитов, среди которых есть и нейротоксические соединения (квинолиновая, или хинолиновая, кислота, 3-гидроксиантраниловая кислота, пиколиновая кислота). Для снятия депрессии у беременных женщин и родильниц широко используются ингибиторы обратного захвата 5-НТ (ИОЗС), в том числе флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин, бенфлуорекс, которые повышают уровень 5-НТ в крови. Но при этом повышается вероятность побочных эффектов избыточного накопления 5-НТ для ребенка, в том числе на постнатальном этапе его развития. На 3–5-й день после родов у 25–30% женщин развивается послеродовой блюз (грусть), а у 10% – послеродовая депрессия. Считается, что в основе этого явления лежит активация ИДО, т. е. повышенный метаболизм триптофана по кинурениновому пути, при котором накапливаются нейротоксические соединения (квинолиновая, 3-гидроксиантраниловая и пиколиновая кислоты). Считается, что нелеченная послеродовая депрессия может нарушить привязанность в паре «мать – ребенок» и может иметь когнитивные, эмоциональные и поведенческие последствия для детей.

5-НТ и мужская репродукция (влияние 5-НТ на эякуляцию). Известно, что сексуальная активность мужчин зависит от 5-НТ, дофамина, окситоцина и меланокортина, а также от эффективности активации соответствующих рецепторов. 5НТ-ергическая система, представленная 5НТ-ергическими нейронами практически всех регионов ЦНС, участвует в регуляции сексуального поведения и связанного с ним репродуктивного поведения. Известно, что в нейронах центра эякуляции спинного мозга локализованы $5HT_{1B}$-рецепторы. При старении у гена этих рецепторов появляется полиморфизм, что снижает сексуальную активность. В настоящее время доказано, что 5-НТ причастен к регуляции эякуляции. Вероятнее всего, его роль заключается в том, что 5-НТ тормозит спинной генератор эякуляции, расположенный в поясничном отделе, и тем самым задерживает наступление эякуляции. Очевидно, что недостаточное содержание 5-НТ в синаптической щели приводит к тому, что 5НТ-ергические нейроны, контролирующие начало эякуляции, не способны тормозить эякуляцию, и поэтому наступает преждевременная эякуляция, которая встречается у 20–40% мужчин. Одной из ее причин является генетический дефект гена транспортера 5-НТ, в частности полиморфизм промоторной зоны этого гена. Установлено, что искусственное повышение содержания 5-НТ в синаптической щели пролонгирует начало эякуляции. Это показано при приеме ингибиторов обратного захвата 5-НТ (ИОЗС), в том числе пароксетина, кломипрамина, циталопрама и особенно дапоксетина (dapoxetine), который оказался почти идеальным препаратом, так как его эффект непродолжителен, но достаточен для задержки эякуляции при половом акте. Его можно использовать по «требованию», так как он вводится перорально за несколько часов до ожидаемого полового акта. При его приеме появляется возможность контролировать эякуляцию. ИОЗС не всегда дают положительный результат, но в этих случаях может быть эффективен агонист опиоидных рецепторов, например трамадол, или tramadol [304]. Это означает, что 5НТ-ергическая система не всегда имеет прямое отношение к дисфункции эякуляции.

Участие 5-НТ в регуляции клеточных процессов. Установлено, что 5-НТ оказывает физиологические эффекты на клеточном уровне.

5-НТ модулирует выделение медиаторов в синапсах непрерывных терминалей. В частности, 5-НТ модулирует выделение дофамина в дофаминергических нейронах (с участием $5HT_3$-рецепторов), выде-

ление ГАМК в ГАМК-ергических синапсах (с участием $5HT_3$-рецепторов), выделение глутамата в глутаматергических синапсах (с участием $5HT_3$-рецепторов), а также он модулирует выделение ацетилхолина в М-холинергических синапсах, в том числе повышает его выделение (за счет активации $5HT_{2C}$-, $5HT_4$- и $5HT_7$-рецепторов) либо снижает (за счет активации $5HT_{1A}$-рецепторов). Показано, что 5-НТ может модулировать влияние вагуса на сердце. Не исключено, что и в дофаминергических, ГАМК-ергических и глутаматергических синапсах также имеются две популяции 5НТ-рецепторов, при активации которых, соответственно, выделение медиатора либо возрастает, либо снижается. Представленные данные подчеркивают механизм организации способности 5-НТ реализовать адаптивную функцию.

Митогенная активность 5-НТ. 5-НТ усиливает пролиферацию и дифференцировку нейронов мозга, афферентных нейронов кишечника, гепатоцитов, бета-клеток поджелудочной железы, кардиомиоцитов, миоцитов легочной артерии, клеток плаценты. В основе митогенной активности 5-НТ, которая обусловлена активацией $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- или $5HT_{2B}$-рецепторов, вероятно, лежит способность 5-НТ активировать TGF-бета-сигнализацию, т. е. сигнализацию, начинающуюся от трансформирующего ростового фактора бета (transforming growth factor beta), либо 5-НТ активирует сигнальный путь ErbB-2, необходимый для дифференциации клеток сердца новорожденных. Митогенный эффект 5-НТ усиливается под влиянием ионов Ca^{2+} и активных форм кислорода (свободных радикалов), так как эти факторы ускоряют переход клеток из фазы G_0 в фазу G_1. Это указывает на то, что 5-НТ благодаря его митогенной активности является одним из гормонов, позволяющих органам и тканям адаптироваться к изменению условий существования организма.

5-НТ как ингибитор апоптоза. 5-НТ может блокировать апоптоз, так как он способен изменять активность киназы ERK1/2 и ингибиторного белка I, или EPI. При этом 5-НТ может ингибировать развитие опухоли, и поэтому его рассматривают как противоопухолевый препарат (известно, что содержащийся в коре облепихи 5-НТ в виде алкалоида гипофеина является противоопухолевым средством).

5-НТ как активатор транскрипционных факторов или как индуктор их экспрессии. 5-НТ активирует такие транскрипционные факторы, как белок Wnt и белок бета-катенин, благодаря чему 5-НТ активирует Wnt/beta-катенин-зависимый путь костеобразования. С другой стороны, 5-НТ, активируя транскрипционные факторы, ко-

торые блокируют пролиферацию клеток, в частности, тех же остеобластов, тормозит костеобразование [195, 231]. 5-НТ активирует транскрипционный фактор CREB, т. е. cAMP response element-binding protein, а также транскрипционный фактор, повышающий экспрессию белка PTHrP (Parathyroid Hormone-related Protein), т. е. паратиреоидного гормона-родственного белка.

Повышая экспрессию транскрипционных факторов, за счет которых возрастает экспрессия коннексинов, т. е. белков щелевых контактов, 5-НТ повышает проводимость в возбудимых тканях. 5-НТ способен активировать киназу кальмодулина (CamKII), которая является индуцирующим компонентом механизма гипертрофии сердца. Повышая экспрессию гена эритропоэтина, 5-НТ тем самым повышает нейрогенез в гиппокампе.

4.6. 5НТ-ергические механизмы мозга

Они представлены 5НТ-продуцирующими (5НТ-ергическими) нейронами, о локализации которых говорилось выше, и 5НТ-чувствительными нейронами, т. е. неспособными синтезировать 5-НТ, но содержащими 5НТ-рецепторы.

Свойства 5НТ-продуцирующих нейронов мозга. Показано, что выделение 5-НТ может регулироваться по механизму обратной связи, т. е. за счет активации пресинаптических ауторецепторов, функцию которых выполняют $5HT_{1A}$-рецепторы и $5HT_{1B}$-рецепторы. Показано, что интенсивность синтеза 5-НТ в 5НТ-продуцирующих нейронах зависит от фазы циркадианного ритма, от места их локализации (региона), уровня половых гормонов, от этапа онтогенеза, от уровня окситоцина и других факторов, что определяется изменением экспрессии генов триптофангидроксилазы и транспортера 5-НТ. Ряд лекарственных средств может менять интенсивность синтеза 5-НТ в этих нейронах. Например, афобазол, обладающий анксиолитическим действием, ингибирует активность моноаминоксидазы (МАО-А), повышает активность триптофангидроксилазы и тем самым повышает содержание 5-НТ в нейронах мозга, что и лежит в основе его действия. Алкоголь способен повышать выделение 5-НТ как медиатора, а также повышать экспрессию в нейронах гена $5HT_3$-рецепторов, что способствует формированию алкоголизма. Даже среди 5НТ-ергических нейронов ядер шва имеется большая гетерогенность по их свойствам.

Особенности функционирования 5НТ-ергических синапсов. При изучении процесса высвобождения 5-НТ из 5НТ-ергических терми-

налей (с использованием меченного по водороду ^3H триптофана) установлено, что после синтеза 5-НТ в нейронах 5-НТ быстро высвобождается из них. Показано, что чем выше активность 5НТ-продуцирующих нейронов, в частности нейронов ядер шва, тем выше интенсивность выброса 5-НТ. Высвобождение 5-НТ из терминалей 5НТ-ергических волокон может управляться на пресинаптическом уровне (оно возрастает при локальной деполяризации терминалей, при увеличении уровня ионов Ca^{2+} в среде и снижается при активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-рецепторов, находящихся на пресинаптической мембране). Это снижение обусловлено тем, что бета-гамма-субъединица G-белка, освобождаемая при активации этих рецепторов, воздействует на SNARE-комплекс, что уменьшает вход ионов Ca^{2+} в синапс.

Установлено, что формирование 5НТ-ергических синапсов в мозге может быть нарушено в период внутриутробного развития и это нарушение сохраняется даже 27 лет спустя после рождения [276]. Установлено, что на ранних этапах постнатального развития в нейронах гиппокампа активация $5HT_7$-рецепторов способствует синаптогенезу, усиливает синаптическую активность.

Свойства 5НТ-чувствительных нейронов. Эти нейроны локализованы почти во всех регионах мозга. Набор экспрессированных в них 5НТ-рецепторов зависит от региона мозга, от локализации в структуре нейрона (например, $5HT_{1B}$-рецепторы, как правило, локализованы на пресинаптических терминалях нейронов, где при их активации ингибируется высвобождение медиатора), от этапа онтогенеза (например, с возрастом снижается экспрессия $5HT_7$-рецепторов), от фазы циркадианного ритма и многих других факторов, а также от видовой принадлежности. Наличие различных типов 5НТ-рецепторов позволяет 5-НТ модулировать различные нейронные цепи, которые лежат в основе сложного поведения. Для всех 5НТ-рецепторов, т. е. для ионотропных и метаботропных, характерно явление десенситизации. Их эффективность активации также зависит от многих факторов, например, для $5HT_{1A}$-рецепторов она зависит от содержания в мембранах нейронов холестерина. Не исключено, что для каждого вида 5НТ-рецепторов существуют свои эндогенные модуляторы. Например, для $5HT_{2C}$-рецепторов в сыворотке крови выявлен эндогенный блокатор [295]. 5НТ-рецепторы способны образовывать димеры, в том числе гомодимеры (например, $5HT_{1A}$-+$5HT_{1A}$-) или гетеродимеры (например, $5HT_{1A}$-+$5HT_7$-), что может менять эффективность воздействия 5-НТ. Считается, что в нейронах один и тот же тип 5НТ-ре-

цепторов может выполнять различные функции в зависимости от того, где и на каком этапе онтогенеза эти рецепторы экспрессированы. В мозге есть и уникальные 5НТ-содержащие нейроны, которые локализованы в верхних латеральных оливах – на ранних этапах онтогенеза они выполняют функцию депонирования 5-НТ, уменьшая тем самым вероятность избыточного накопления 5-НТ в межнейрональном пространстве.

Функциональная роль 5НТ-ергических нейронов ДЯШ. Ядра шва (nuclei raphes), как уже отмечалось выше, – это основное скопление 5НТ-продуцирующих нейронов, находящихся в стволе мозга (продолговатый мозг, варолиев мозг, средний мозг). Эта гетерогенная группа нейронов имеет обширные связи практически со всеми регионами мозга, и, хотя их число относительно небольшое (несколько сотен тысяч из 100 миллиардов нейронов у человека), они играют важную роль. ДЯШ – это одна из крупнейших групп 5НТ-ергических нейронов в мозге млекопитающих. Это основное место происхождения 5НТ-ергических проекций на кору головного мозга. Синтез 5-НТ в нейронах ядер шва происходит более интенсивно, чем в остальных областях мозга, включая нейроны хвостатого ядра и черной субстанции. Иными словами, нейроны ядер шва являются основными источниками продукции 5НТ в головном мозге, но при условии, что в процессе внутриутробного развития мозг получал достаточное количество триптофана (в опытах на мышах показано, что у плодов от крыс, содержащихся на безтриптофановой диете, общее количество 5НТ-ергических нейронов в ДЯШ было снижено на 35%). За счет обширных связей с корой и другими структурами мозга нейроны ядер шва выполняют следующие функции: 1) участвуют в регуляции когнитивных процессов, в том числе процессов обучения и памяти, что осуществляется за счет взаимодействия с нейронами коры, миндалевидного комплекса и гиппокампа; 2) участвуют в регуляции двигательной активности и мышечного тонуса, взаимодействуя с нейронами коры и хвостатого ядра; 3) участвуют в регуляции деятельности сенсорных систем мозга, взаимодействуя с афферентными нейронами спинного мозга, ствола, а также с нейронами таламуса и неокортекса; 4) участвуют в регуляции эмоционального состояния, взаимодействуя с нейронами лимбической системы, в том числе миндалевидного комплекса, а также с нейронами некортекса, регулируя настроение, т. е. эмоциональное состояние, уровень агрессивности и тревожности; 5) участвуют в регуляции циркадианного ритма, в том числе цикла

«сон-бодрствование», взаимодействуя с орексинергическими нейронами гипоталамуса и нейронами неокортекса; 6) участвуют в регуляции дыхания, взаимодействуя с инспираторными нейронами ствола мозга, с мотонейронами диафрагмальной мышцы; 7) участвуют в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы, мочевыделительной системы, взаимодействуя со стволовыми и спинальными центрами и с центрами вегетативной нервной системы, а также непосредственно с висцеральными органами; 8) модулируют (преимущественно снижают) эффективность норадренергических воздействий на неокортекс со стороны нейронов голубого пятна; 9) участвуют в формировании ощущения тошноты и в реализации рвотного рефлекса, взаимодействуя с кортиколиберинпродуцирующими нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса и норадренергическими нейронами голубого пятна; 10) участвуют в регуляции развития в онтогенезе нейронов коры и миндалевидного комплекса и в регуляции пластичности нейронов у взрослого человека; 11) участвуют (совместно с окситоцином) в качестве компонента стресс-лимитирующей системы при реализации стресс-реакции, т. е. повышают устойчивость организма к стрессу.

Нейроны ДЯШ, посылая свои аксоны в различные отделы головного и спинного мозга, одновременно получают воздействия от нейронов, расположенных выше в иерархической лестнице, т. е. получают регулирующие команды. Показано, что на активность 5НТ-ергических нейронов ядер шва влияют: 1) нейроны гипоталамуса, регулирующие цикл «сон-бодрствование», в том числе орексинергические нейроны гипоталамуса; 2) анадамидергические, или каннабиноидергические, нейроны коры и кортиколиберинпродуцирующие нейроны гипоталамуса, имеющие отношение к формированию стратегии (копинга) стресс-реакции на воздействие стрессора; 3) нейроны латеральной уздечки, участвующие в регуляции тех нейронов ядер шва, которые имеют отношение к регуляции гиппокампа; 4) холинергические нейроны мозга (при активации Н-холинорецепторов нейронов ядер шва; 5) ГАМК-ергические нейроны головного мозга; 6) окситоцинергические нейроны гипоталамуса; 7) половые гормоны, в том числе эстрогены и прогестерон, хотя сведения об их способности повышать активность нейронов ядер шва противоречивы.

Важную роль в регуляции активности ядер шва играет поток импульсов от фоторецепторов сетчатки: при его повышении возрастает способность нейронов ядер шва синтезировать 5-НТ, возрастает

«производительность» 5НТ-ергических синапсов и реализация перечисленных выше функций нейронов этих ядер. В то же время наличие $5HT_{1A}$- и $5HT_{1B}$-рецепторов (т. е. ауторецепторов) на пресинаптической мембране, при активации которых выделение 5-НТ снижается, является механизмом, предотвращающим избыточное влияние 5НТ-воздействий.

Недостаточность функционирования 5НТ-ергических нейронов ядер шва может быть причиной формирования множественной системной атрофии (крайне выраженная вегетативная недостаточность), синдрома внезапной детской смерти и депрессии.

Другие 5НТ-ергические нейроны мозга и их функциональная роль. Помимо ДЯШ в мозге имеются и другие скопления 5НТ-продуцирующих нейронов, которые оказывают свое влияние на нейроны различных регионов мозга. Рассмотрим сведения об этих скоплениях.

Околоводопроводное серое вещество (ОВСВ) – это группа нейронов среднего мозга, расположенных вокруг водопровода мозга. Среди них наряду с альфа-мотонейронами глазодвигательного и блокового нервов имеются 5НТ-ергические нейроны. Эти нейроны являются компонентами антиноцицептивной системы, к которой также относятся опиоидергические нейроны перивентрикулярного ядра гипоталамуса, 5НТ-ергические нейроны большого ядра шва, а также 5НТ-ергические, ГАМК-ергические и норадренергические нейроны парагигантоклеточного ядра ретикулярной формации продолговатого мозга. Аксоны нейронов ОВСВ достигают нейронов желатинозной субстанции спинного мозга, и совместно с опиоидами, выделяемыми из аксонов опиоидергических (энкефалинергических, эндорфинергических) нейронов перивентрикулярного ядра гипоталамуса, блокируют распространение ноцицептивных импульсов к таламусу и коре больших полушарий по афферентным волокнам группы А-дельта и группы С. Вопрос о том, за счет каких 5НТ-рецепторов нейроны ОВСВ блокируют проведение ноцицептивных импульсов на уровне спинного мозга, не ясен. В то же время сами нейроны ОВСВ содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, причем при активации первых трех видов ($5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$- и $5HT_{1D}$-рецепторов) происходит торможение этих нейронов, а при активации остальных рецепторов ($5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-) происходит их возбуждение. Показано, что при снижении продукции 5-НТ в нейронах ОВСВ, возникающего при введении ноцицептина/орфанина FQ, возрастает восприятие боли.

Нейроны латерального парагигантоклеточного ядра (ЛПЯ) ретикулярной формации продолговатого мозга. Это ядро наряду с ГАМК-ергическими и норадренергическими нейронами содержит 5НТ-ергические нейроны, которые выполняют антиноцицептивную функцию, т. е. подобно нейронам ОВСВ, перивентрикулярного ядра гипоталамуса они участвуют в блокировании ноцицептивной импульсации на уровне спинного мозга, уменьшая тем самым проявление боли. Кроме того, согласно данным F. Courtois et al. [342], они тормозят спинной генератор эякуляции, т. е. центр эякуляции, расположенный в поясничном отделе спинного мозга, и тем самым пролонгируют наступление эякуляции. По этой причине, как отмечалось выше, ингибитор обратного захвата 5-НТ дапоксетин (dapoxetine) оказался эффективным при преждевременной эякуляции.

Двигательное ядро подъязычного нерва содержит 5НТ-ергические нейроны, чувствительные к изменению pCO_2 и pH. Вместе с нейронами ядер шва они, воздействуя на альфа-мотонейроны ядра подъязычного нерва, участвуют в регуляции внешнего дыхания.

Комплекс Бётцингера. Он представляет собой группу экспираторных нейронов, расположенных в вентральной части продолговатого мозга (с их участием осуществляется процесс выдоха), содержат 5НТ-продуцирующие нейроны. Вместе с 5НТ-ергическими нейронами ядер шва и двигательным ядром подъязычного нерва они играют важную роль в поддержании активности инспираторных нейронов и релаксирующего состояния ГМК бронхов (за счет усиления потока импульсов от рецепторов, чувствительных к pCO_2 и pH). Поэтому снижение в них синтеза 5-НТ, что характерно для раннего постнатального периода, может быть одной из причин синдрома внезапной детской смерти, а у взрослых эти нейроны могут быть причастны к синдрому ночной обструкции дыхания.

Верхние латеральные оливы. Это скопление сенсорных (для кортиевого органа) нейронов, расположенных в стволе мозга. Среди них выявлены 5НТ-содержащие нейроны. Благодаря наличию в них транспортера 5-НТ они, как отмечалось выше, предназначены для захвата избытка 5-НТ в межклеточных пространствах в период созревания синапсов, т. е., утилизируя избыток 5-НТ, они способствуют синаптогенезу и правильному созреванию нейронов [353].

Гипоталамус, таламус, мозжечок, поясная извилина, островок (insula), базальные ганглии, в том числе полосатое тело (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар), ограда (claustrum), черная субстанция

содержат 5НТ-продуцирующие нейроны (судя по наличию в них триптофангидроксилазы и/или транспортера 5-НТ), но их функция неизвестна.

Прилежащее ядро как компонент системы вознаграждения содержит нейроны, в которых экспрессирован транспортер 5-НТ. Не исключено, что с участием ядер шва эти нейроны способствуют формированию чувства пищевого насыщения, повышая выделение дофамина в дофаминергических нейронах префронтальной коры.

Миндалевидный комплекс (миндалина мозга, миндалевидное тело) как один из центров агрессии содержит нейроны, в которых экспрессирован транспортер 5-НТ. Совместно с нейронами ядер шва эти нейроны, вероятнее всего, препятствуют формированию агрессивного состояния.

Гиппокамп (морской конёк) как компонент лимбической системы содержит 5НТ-продуцирующие нейроны, в которых экспрессированы и триптофангидроксилаза, и транспортер 5-НТ. Эти нейроны совместно с нейронами ядер шва способствуют формированию кратковременной и долгосрочной памяти. Наличие стрессовых ситуаций в пренатальный период (акушерской патологии у матери) снижает способность 5НТ-продуцирующих нейронов гиппокампа синтезировать 5-НТ у человека; это состояние сохраняется у взрослых, что приводит к нарушению интеллекта [276].

Кора больших полушарий содержит 5НТ-ергические нейроны, в которых экспрессирована триптофангидроксилаза. Они локализованы в таких регионах, как верхняя лобная извилина, префронтальная кора, медиальная орбитофронтальная кора (поля 9 и 10 по Бродману), верхняя височная извилина (поле 41); затылочная кора (поле 19), но, вероятно, отсутствуют в теменной коре. В то же время во всех регионах коры обнаружены нейроны, в которых экспрессирован транспортер 5-НТ. Конкретные данные о функциональной роли 5НТ-продуцирующих нейронов коры отсутствуют. Однако можно предположить, что во всех регионах неокортекса имеются нейроны, запасающие (депонирующие) 5-НТ и одновременно очищающие межнейрональные пространства от избытка 5-НТ. Можно также предполагать, что вместе с 5НТ-ергическими нейронами ядер шва 5НТ-ергические нейроны неокортекса способствуют реализации когнитивных функций коры. Одним из доказательств этого положения являются данные о том, что фенилаланин, который накапливается в крови при наследственной гиперфенилаланинемии, блокирует активность триптофангидрокси-

лазы нейронов префронтальной коры и тем самым снижает в них синтез 5-НТ, что сопровождается снижением интеллекта.

5НТ-чувствительные нейроны мозга и их функциональная роль. Почти все отделы мозга содержат 5НТ-рецепторы, с участием которых нейроны ДЯШ, а также 5НТ-продуцирующие нейроны данной структуры влияют на ее функции. Сложность восприятия этого раздела заключается в том, что набор 5НТ-рецепторов в каждом регионе имеет свои особенности. Рассмотрим эти данные.

Альфа-мотонейроны подъязычного нерва. Они иннервируют шилоязычную (m. styloglossus), подъязычно-язычную (m. hyoglossus) и подбородочно-язычную мышцы (m. genioglossus), а также поперечные и прямые мышцы языка. Они обеспечивают реализацию таких процессов, как глотание, жевание, сосание, лизание, а также участие в процессе внешнего дыхания и управляются со стороны коры больших полушарий. В то же время они содержат $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_5$-рецепторы. Очевидно, что 5НТ-ергические нейроны ядер шва и вышележащих отделов мозга наряду с норадренергическими и орексинергическими воздействиями модулируют активность этих нейронов. При этом 5НТ-ергические воздействия имеют прямое отношение к регуляции внешнего дыхания. Полагают, что низкий уровень экспрессии $5HT_{2A}$-рецепторов в альфа-мотонейронах подъязычного нерва может быть одной из причин нарушения дыхания во время сна у пациентов с анатомически скомпрометированными верхними дыхательными путями.

Нейроны центров тошноты и рвоты и 5-НТ. Нейроны, причастные к формированию ощущения тошноты и к реализации рвотного рефлекса, локализованы в различных отделах головного мозга (постцентральная извилина коры больших полушарий, структуры лимбической системы, центры рвоты в продолговатом мозге). Тошнота и рвота возникает при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также у беременных (I триместр) и при химиотерапии, проводимой при онкологических заболеваниях. Показано, что нейроны продолговатого мозга, входящие в состав центров тошноты и рвоты, содержат ионотропные $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторы. Их активация под влиянием нейронов ДЯШ, а также под влиянием 5-НТ, который содержится в ликворе и в крови (нейроны центра тошноты и рвоты продолговатого мозга легко доступны для веществ, содержащихся в крови из-за особенностей гематоэнцефалического барьера в этом месте), возбуждает эти нейроны, что вызывает тошноту и рвоту. Анта-

гонисты $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов, в том числе ондансетрон, палоносетрон, предотвращают развитие тошноты и рвоты. Установлено, что тошнота и рвота у беременных особенно выражена, если они имеют полиморфизм генов $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторов, при котором чувствительность к 5-НТ повышена.

Нейроны центров, регулирующих деятельность сердца и тонус сосудов. Как известно, в спинном мозге и в продолговатом мозге находятся соответственно симпатические и парасимпатическое нейроны, регулирующие деятельность сердца и системное артериальное давление (за счет изменения тонуса сосудов). Полагают, что в регуляции их активности принимают участие 5НТ-ергические нейроны ДЯШ, которые реализуют свое влияние за счет активации их $5HT_{1A}$-рецепторов и тем самым усиливают влияние симпатических воздействий на сердце и ГМК сосудов. Доказательством этого положения являются данные о способности агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов предотвращать гибель животного от геморрагического шока.

Альфа-мотонейроны луковично-пещеристой мышцы и мышцы, поднимающей задний проход. Активация этих нейронов, расположенных в спинном мозге, обеспечивает вместе с другими нейронами процесс эякуляции. 5-НТ тормозит активность этих нейронов, взаимодействуя с $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, 5-HT_{2C}- и $5HT_5$-рецепторами, и тем самым пролонгирует ее начало.

Нейроны голубого пятна (locus coeruleus) представляют собой совокупность нейронов, расположенных в ретикулярной формации на уровне варолиевого моста. Основная их масса – это норадренергические нейроны. Их аксоны, подобно 5НТ-ергическим нейронам ДЯШ, доходят до нейронов коры больших полушарий, гиппокампа, миндалины, перегородки, стриатума и мозжечка, а также до симпатических нейронов и альфа-мотонейронов спинного мозга. Полагают, что эти нейроны имеют отношение к формированию тревожности, к формированию парадоксальной фазы сна, к реализации рефлекса зевоты и к реализации многих других функций. Активность этих нейронов (как и активность 5НТ-ергических нейронов ДЯШ) повышается под влиянием кортиколиберина, продуцируемого гипоталамусом. 5НТ-ергические нейроны ДЯШ уменьшают влияние норадренергических нейронов голубого пятна на нейроны других областей мозга путем торможения выделения норадреналина из их терминалей, например, расположенных в префронтальной коре [298]. Этот тормозной эффект обусловлен активацией $5HT_3$-рецепторов.

Альфа-мотонейроны спинного мозга. В целом они содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы, что говорит о способности 5НТ-ергического механизма влиять на их активность. В частности, альфа-мотонейроны крестцового отдела спинного мозга (нейроны ядра Onuf), иннервирующие наружный уретральный сфинктер и тем самым участвующие в реализации тормозных спинальных и супраспинальных влияний на процессы выведения мочи, содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы. При необходимости накопления мочи 5НТ-ергические нейроны ядер шва и околоводопроводного серого вещества активируют эти альфа-мотонейроны, а при необходимости опорожнения мочевого пузыря – тормозят их, поэтому на этих нейронах большой набор 5НТ-рецепторов. В то же время альфа-мотонейроны центра эякуляции содержат только один вид рецепторов – $5HT_{1B}$-рецепторы, при активации которых происходит их торможение.

Гамма-мотонейроны спинного мозга. Эти нейроны предназначены, как известно, для регуляции чувствительности мышечных веретен (проприорецепторов). Они содержат $5HT_{1D}$-рецепторы. Это означает, что 5НТ-ергические нейроны ствола мозга могут изменять их чувствительность к растяжению. Однако направленность этих изменений пока неясна.

Афферентные нейроны спинномозговых ганглиев содержат $5HT_{1A}$-рецепторы. Это означает, что 5НТ-ергические нейроны ствола мозга могут изменять их активность и менять характер потока сенсорной информации, но направленность этих изменений пока неясна.

Холинергические и адренергические нейроны вегетативной нервной системы спинного мозга содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторы. Следовательно, активность этих нейронов может модулироваться со стороны 5НТ-ергических нейронов ствола мозга. Наиболее вероятно, что 5НТ-ергические нейроны ядер шва могут модулировать (тормозить или возбуждать) эти нейроны.

Гипоталамус. В различных нейронах гипоталамуса обнаружены $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_7$-рецепторы. Например, в нейронах, регулирующих цикл «сон-бодрствование», выявлены $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторы, а в нейронах, ответственных за регуляцию парадоксального сна (REM), выявлены $5HT_7$-рецепторы, в нейронах супрахиазматического ядра, ответственных в целом за циркадианные ритмы, экспрессированы $5HT_7$-рецепторы, а в нейронах, ответственных за поддержание массы тела и пищевого поведения и обеспечивающих чувство

сенсорного насыщения, – $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы. В нейронах паравентрикулярного ядра, часть из которых продуцируют кортиколиберин, выявлены $5HT_{1A}$-рецепторы. Полагают, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ, воздействуя на 5НТ-чувствительные нейроны гипоталамуса, участвуют в регуляции соответствующих процессов (пищевое поведение, цикл «сон-бодрствование», зевотное поведение, продукция гормонов, стратегия поведения при действии стрессора, контроль состояния вегетативной нервной системы). Так, показано, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ тормозят (через $5HT_{1A}$-рецепторы) активность орексинергических нейронов гипоталамуса (они способствуют формированию сна) и тем самым вызывают бодрствование. У мышей как ночных животных экспрессия $5HT_{1A}$-рецепторов в орексинергических нейронах гипоталамуса ночью возрастает, что тормозит активность орексинергических нейронов и индуцирует бодрствование. Полагают, что в основе гипоталамического синдрома (вегетососудистой дистонии) может лежать нарушение влияний 5НТ-ергических нейронов ДЯШ на нейроны гипоталамуса [143]. С другой стороны, очевидно, что введение в организм человека или животных 5НТ-ергических средств (агонистов или антагонистов) может существенно изменять состояние указанных выше процессов.

Таламус. В ряде нейронов таламуса имеются $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_7$-рецепторы. Косвенно это говорит о том, что 5НТ-ергические ядра шва могут влиять на функции таламуса, в том числе на его способность к переработке сенсорной информации.

Мозжечок. В мозжечке имеются 5НТ-чувствительные нейроны, в которых экспрессированы $5HT_1$-, $5HT_2$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторы. Например, в клетках Пуркинье выявлены $5HT_1$- и $5HT_2$-рецепторы, а в зернистых клетка мозжечка – $5HT_1$-, $5HT_2$- и $5HT_3$-рецепторы. Аксоны 5НТ-ергических нейронов ядер шва достигают нейронов мозжечка и оказывают свое влияние через указанные рецепторы. Следовательно, 5НТ-ергические нейроны шва участвуют в регуляции деятельности мозжечка как компонента двигательных систем мозга. Кроме этой функции, аксоны ядер шва, активируя $5HT_1$-, $5HT_2$- и $5HT_3$-рецепторы, контролируют созревание нейронов мозжечка на постнатальных этапах онтогенеза [272], причем на первом этапе (с участием $5HT_1$-рецепторов) они стимулируют рост дендритов и формирование синапсов, на втором этапе (с участием $5HT_3$-рецепторов) они определяют характер нейронных связей с дендритами и обеспечивают синаптическую пластичность, а на третьем этапе

(с участием $5HT_2$-рецепторов) они обеспечивают стабилизацию синапсов. Таким образом, дифференцированная пространственная и временная экспрессия этих рецепторов позволяет 5-НТ выполнять важнейшую роль в развитии мозжечка. Очевидно, что дальнейшее изучение этого вопроса позволит понять причины такого большого разнообразия среди людей в отношении их способности к реализации двигательной активности, так как эта реализация зависит от уровня развития мозжечка на постнатальном этапе развития.

Прилежащее ядро, или nucleus accumbens (синонимы – прилегающее ядро перегородки, полулежащее ядро), представляет собой скопление нейронов в вентральной части полосатого тела – это один из важнейших компонентов системы вознаграждения. Основу ядра составляют дофаминергические нейроны. При положительных эмоциях дофаминергические нейроны прилежащего ядра передают возбуждение на дофаминчувствительные нейроны префронтальной коры и тем самым формируют ощущение награды или положительные эмоции (наслаждение, удовлетворение, эйфория). На дофаминергические нейроны прилежащего ядра подаются воздействия от норадренергических нейронов голубого пятна и от 5НТ-ергических нейронов ДЯШ. Эти нейроны содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. Очевидно, при активации одних рецепторов формируются положительные эмоции, например, показано, что при активации $5HT_4$-рецепторов нейронов формируется чувство насыщения от приема пищи, а при активации других рецепторов либо формируются положительные эмоции от выполнения других действий (например, достижение в социальной сфере), либо, наоборот, формируются отрицательные эмоции (неподкрепление).

Миндалевидный комплекс (минадлина, амигдала, или миндалевидное тело) является компонентом лимбической системы, который имеет прямое отношение к формированию отрицательных и положительных эмоций (удовольствие), а том числе к формированию агрессивного поведения, тревожности, депрессии, фобий, аутизма. В миндалине имеются глутаматергические и ГАМК-ергические интернейроны, на которых экспрессированы $5HT_{2A}$-рецепторы (при их активации возрастает выброс ГАМК). Это означает, что 5НТ-ергические нейроны ядер шва могут регулировать указанные выше виды. Так, методом функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показано, что блокада $5HT_{2A}$-рецепторов с помощью кетансерина снижает реакцию испытуемых на страшные и гневные лица.

Второй аспект наличия 5НТ-рецепторов в миндалине состоит в том, что 5НТ-ергические воздействия со стороны нейронов ДЯШ обеспечивают тонкие изменения нейронной организации миндалины в онтогенезе и у взрослого человека, т. е. обеспечивают пластичность, что в итоге способствует реализации функций миндалины, в том числе ее участие в процессах обучения и памяти.

Гиппокамп, будучи компонентом лимбической системы, участвует в механизмах формирования эмоций, обеспечивает переход кратковременной памяти в долговременную память, т. е. участвует в консолидации памяти, способствует формированию внимания, имеет прямое отношение к обработке пространственной информации, выполняя своеобразную роль географической карты. Нейроны гиппокампа содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. Доказано, что аксоны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ достигают нейронов гиппокампа, образуя большое количество 5НТ-ергических окончаний на его нейронах, которые контактируют со всеми указанными рецепторами, часть из которых локализована в пресинаптических терминалях, а часть – на постсинаптической мембране. Тем самым они регулируют все процессы, в реализации которых участвует гиппокамп (т. е. память, обучение, эмоциональное состояние, пищевое поведение, стрессоустойчивость или стрессотолерантность, регуляция цикла «сон-бодрствование» и другие). Не исключено, что через одни виды рецепторов ядра шва повышают эффективность гиппокампа, а через другие – снижают. Так, показано [79], что у старых крыс блокада $5HT_6$-рецепторов делает их «молодыми», судя по выполнению когнитивного теста. С другой стороны, на крысах показано, что трехнедельные занятия физическими упражнениями (кручение колеса) повышают содержание в гиппокампе 5-НТ, экспрессию $5HT_{1A}$-рецепторов и существенно увеличивают переносимость стресса [156]. Показано, что пренатальный стресс у плодов крыс снижает содержание $5HT_{1A}$-рецепторов в нейронах гиппокампа [288], а также снижает содержание 5-НТ в нейронах гиппокампа. N. Abdul Aziz et al. [73] показали, что пренатальный стресс в целом снижает способность к обучению и запоминанию.

Показано, что 5-НТ, активируя $5HT_7$-рецепторы, способствует ранней дифференцировке нейронов гиппокампа, синаптогенезу, усиливает образование дендритных шипиков, повышает синаптическую пластичность в гиппокампе, а также усиливает синаптическую активность в нейронах гиппокампа и повышает их возбудимость [66]. 5-НТ

также модулирует состояние глиальных клеток, часть из которых реализует иммунные свойства [318]. В целом все это указывает на огромные возможности 5-НТ управлять гиппокампом как частью лимбической системы. Полагают, что 5-НТ тормозит продукцию ацетилхолина в холинергических нейронах гиппокампа и тем самым поддерживает настроение на оптимальном уровне, а при снижении продукции 5-НТ избыточное выделение ацетилхолина формирует депрессию и тревожность [124]. С этих позиций полагаем, что открытый нами эндогенный блокатор М-холинорецепторов, или ЭБМХР [41, 61], может также модулировать эмоциональное состояние, подавляя эффекты ацетилхолина в гиппокампе.

Энторинальная кора (часть гиппокампальной извилины) является компонентом лимбической системы, которая связывает ассоциативные области неокортекса и гиппокампа, в результате чего происходит переход краткосрочной памяти в долгосрочную. Полагают, что нарушение памяти при болезни Альцгеймера связано с повреждением прежде всего энторинальной коры. Нейроны энторинальной коры содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$-, $5HT_{1F}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы. Они активируются нейронами ДЯШ. Это означает, что 5НТ-ергическая система может влиять на процессы консолидации памяти и на другие функции, которые реализуются с участием энторинальной коры.

Поясная извилина (gyrus cinguli) наряду с зубчатой извилиной и гиппокампом является кортикальной частью лимбической системы. Она участвует в регуляции эмоционального поведения, в усвоении и запоминании навыков реакций избегания, а также имеет отношение к формированию внимания. Ее нейроны содержат $5HT_{1A}$-рецепторы, которые активируются 5НТ-нейронами ядер шва. Полагают, что совместно с нейронами правой префронтальной коры нейроны поясной извилины участвуют в торможении произвольных действий любого характера. Это означает, что ядра шва контролируют этот процесс. Вероятно, по этой причине 5НТ-ергическаая система вовлечена в процесс формирования внимания.

Общее заключение по лимбической системе. Итак, нейроны лимбической системы содержат 11 разновидностей 5НТ-рецепторов, в том числе $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$-,$5HT_{1F}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. В частности, в гипоталамусе – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_7$-рецепторы, в прилежащем ядре – $5HT_{1B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, в миндалине – $5HT_{2A}$-рецепторы, в гиппокампе – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$-

и $5HT_7$-рецепторы, в энторинальной коре – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$-, $5HT_{1F}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_6$-рецепторы, поясной извилине – $5HT_{1A}$-рецепторы. Все нейроны, содержащие 5НТ-рецепторы, находятся под контролем 5НТ-ергических ядер шва среднего мозга, благодаря которым они регулируют развитие нейронов во всех структурах лимбической системы мозга, а также участвуют в формировании эмоционального состояния и когнитивных процессов.

Базальные ганглии (полосатое тело), которые включают хвостатое ядро (nucleus caudatus), скорлупу (putamen), бледный шар (globus pallidus), ограду (claustrum, или клауструм) и миндалевидное тело (corpus amygdoloideum), играют ведущую роль в регуляции локомоций и манипуляций, так как являются основным компонентом двигательных систем мозга. Кроме того, они имеют отношение к процессам забывания и обработки социально значимой информации. Нейроны всех структур базальных ганглиев содержат 5НТ-рецепторы, в том числе $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_6$-рецепторы, т. е. их активность регулируется нейронами ДЯШ. Следовательно, 5НТ-ергическая система имеет отношение к регуляции двигательной активности и когнитивных процессов. Так, M. Crockett et al. [316], используя метод нейровизуализации, показали, что у человека важную роль играют 5НТ-чувствительные нейроны полосатого тела, в том числе его вентральные ядра, в которых локализованы нейроны «справедливости», и дорзальные ядра, в которых локализованы нейроны «возмездия». После диетического истощения триптофана как предшественника 5-НТ у исследуемых возрастало желание возмездия и уменьшалась вероятность принятия справедливого решения. По мнению авторов, 5-НТ модулирует конкретный вид возмездия, т. е. против конкретного «обидчика» данного человека, а не вообще на любую несправедливость.

Скорлупа (putamen), которая вместе с бледным шаром (globus pallidus) рассматривается как чечевицеобразное ядро (nucleus lentiformis). Имея тесные связи с чёрной субстанцией и бледным шаром, она участвует в регуляции движения и одновременно влияет на обучение и проявление эмоций (оценка ненависти). Основными нейронами скорлупы являются дофаминергические, ГАМК-ергические, энекфалинергические, холинергические и пурин-ергические. Часть их них содержит $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы. Косвенно это означает, что функция нейронов скорлупы (putamen) контролируется со стороны нейронов ДЯШ.

Бледный шар (globus pallidus), как известно, сдержит крупные нейроны Гольджи I типа, с участием которых реализуется основная функция бледного шара как компонента двигательных систем мозга, т. е. организация простых и сложных движений. В бледном шаре обнаружены нейроны, в которых экспрессированы $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторы, а возможно, и $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы. Полагают, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ участвуют в регуляции движения как тормозные структуры, активируя $5HT_{2C}$-рецепторы [322], а также совместно с нейронами прилежащего ядра, ответственными за формирование сенсорного насыщения, активируют $5HT_4$-рецепторы нейронов бледного шара.

Миндалина (amigdala), как отмечалось выше, будучи структурой лимбической системы, частично относится и к структурам базальных ганглиев. Ее нейроны содержат $5HT_{2A}$-рецепторы, что также подтверждает причастность 5НТ-ергических нейронов шва к регуляции двигательных систем мозга.

Таким образом, 5НТ-ергическая система ДЯШ контролирует деятельность базальных ганглиев, взаимодействуя с рядом 5НТ-рецепторов нейронов скорлупы (putamen), бледного шара (globus pallidus) и миндалины (amigdala).

Неокортекс (общие моменты). Нейроны новой коры содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_5$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. При этом наиболее выражена экспрессия $5HT_{1A}$-рецепторов (префронтальная кора, верхняя и средняя височные извилины, теменная кора), $5HT_{2A}$-рецепторов (префронтальая кора, орбитофронтальная кора, верхняя височная извилина) и $5HT_{2C}$-рецепторов (префронтальная кора, орбитофронтальная кора, верхняя височная извилина). В то же время $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы выявлены лишь в префронтальной коре, а $5HT_4$-рецепторы – в орбитофронтальной коре; сведений об их наличии в других регионах коры нет. Данные о конкретной локализации $5HT_{1B}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторов пока отсутствуют.

Верхняя лобная извилина содержит $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, префронтальная кора – $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, орбитофронтальная кора – $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторы, височная кора – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, теменная кора – $5HT_{1A}$-рецепторы, а сведения о наличии 5НТ-рецепторов в затылочной коре в литературе отсутствуют.

Для префронтальной и теменной коры доказано наличие аксонов нейронов ДЯШ. Полагают [175], что 5НТ-ергические терминали,

идущие от нейронов ядер шва, достигают преимущественно нейронов правого полушария, в то время как аксоны норадренергических нейронов голубого пятна преимущественно достигают нейронов левого полушария. Тем самым обеспечивается латерализация функций мозга. Это доказывается более высокой концентрацией 5-НТ в правом полушарии и норадреналина – в левом, а также, соответственно, разницей в концентрации 5НТ- рецепторов между правым и левым полушарием. Рассмотрим отдельные регионы неокортекса.

Префронтальная кора, как известно, отвечает за сложные когнитивные и поведенческие функции, осознание эмоций, контроль выражения эмоций, исполнительные функции, оценивание обстановки и принятие решений, чувство такта, контроль действий, в том числе импульсного поведения, абстрактное и критическое мышление (суждение), обучение, построение планов, предвидение будущего, использование предыдущего опыта, формирование эмпатии, формирование устойчивого внимания. Для правильной реализации всех этих функций префронтальная кора имеет особый центр поощрения действий, роль которого выполняет орбитофронтальная кора совместно с прилежащим ядром (n. accumbes) и вентральной областью покрышки (ВОП). В целом считается, что префронтальная кора – это та часть головного мозга, которая отслеживает, контролирует, направляет, фокусирует наши действия и управляет ими. Она отвечает за действия, которые помогают оставаться человеку нацеленным на достижение определенного результата, социально ответственным и эффективным. Иначе говоря, именно префронтальная кора отвечает за сложные когнитивные и поведенческие функции. При снижении функций префронтальной коры снижается устойчивость внимания, способность к формированию доминантного очага, проявляется импульсивность поведения, плохое понимание и управление собственным временем, дезорганизация деятельности, прокрастинация (откладывание дел на потом), т. е. проявляются симптомы синдрома дефицита внимания. При поражении префронтальной коры возникает так называемый лобный синдром, при котором утрачена функция контроля за поведением. При употреблении наркотиков снижается способность префронтальной коры противостоять влиянию лимбической системы, влиянию системы «награждения».

Полагают, что в префронтальной коре 5НТ-ергические нейроны ДЯШ (за счет взаимодействия с $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторами) контролируют проявление эмоцио-

нальных реакций и настроения, в том числе эмоциональных реакций на стрессовые воздействия, а также они причастны к регуляции таких когнитивных процессов, как память и внимание, и имеют отношение к управлению двигательными системами и в целом поведением человека. Отмечено, что при старении снижается функциональная активность префронтальной коры, и это коррелирует со снижением активности в ней 5НТ-ергической системы. Следует иметь в виду, что наличие нескольких видов 5НТ-рецепторов в префронтальной коре (как и в других регионах неокортекса) позволяет 5НТ-ергическим нейронам ДЯШ менять состояние нейронов в зависимости от условий. Так, при оценке реакции пирамидных нейронов 5-го слоя медиальной префронтальной коры у мышей установлено [96], что в этом слое наблюдается три различных вида ответа: 1) длительная тормозная реакция, обусловленная активацией $5HT_{1A}$-рецепторов; 2) возбуждающая реакция, обусловленная активацией $5HT_{2A}$-рецепторов, и 3) двухфазная реакция, в которой первый компонент возбуждающий (за счет активации $5HT_{2A}$-рецепторов), а второй – тормозной (за счет активации $5HT_{1A}$-рецепторов). Эти три вида ответов наблюдались соответственно в 84%, 9% и 5% случаев. По данным P. Celada et al. [115], у людей $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы играют ключевую роль. При активации они оказывают противоположное влияние на деятельность пирамидных нейронов в медиальной префронтальной коре: активация $5HT_{1A}$-рецепторов вызывает гиперполяризацию этих нейронов, в то время как активация $5HT_{2A}$-рецепторов приводит к их деполяризации. По данным M. Cano-Colino et al. [320], у людей 5-НТ оказывает влияние на процессы памяти при взаимодействии с $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторами, при активации которых возникают противоположные эффекты. Все это доказывает адаптивные возможности 5НТ-ергических нейронов ДЯШ.

Орбитофронтальная кора (ОФК) – это синоним вентромедиальной префронтальной коры. Полагают, что ОФК участвует в сенсорной интеграции, в представлении подкреплений (прогноз награждения/наказания, т. е. оценка вероятности «награды» или «наказания» в результате собственных действий), в процессе принятия решений («контроль над желаниями»), в реализации критического мышления, в формировании волевых действий и мотиваций, т. е. ОФК реализует процесс адаптивного обучения. ОФК служит тормозом, предотвращающим необдуманные, импульсивные поступки. В целом ОФК определяет личность человека. При нарушении ОФК у человека воз-

никают проблемы с принятием решений, в том числе с использованием полученного опыта для принятия мгновенных решений, проблемы с регулированием эмоций и с прогнозом награды/наказаний. При повреждении ОФК появляются симптомы СДВГ, в том числе рассеянность, дефицит внимания, импульсивность поведения. Кроме того, при повреждении ОФК наблюдаются признаки деменции и обсессивно-компульсивных расстройств, т. е. фобий и навязчивого поведения, и в целом меняется характер личности. Повреждение ОФК, в том числе под влиянием систематического приема наркотиков [159], а также ее возрастная дегенерация приводят к растормаживанию поведения, т. е. появляется чрезмерная ругань, гиперсексуальность (сексуальная распущенность), агрессивность, плохое социальное взаимодействие (асоциальное поведение), игромания, тяга к употреблению наркотиков, алкоголя и табака, низкая способность к сопереживанию, склонность к принятию необдуманных решений, к изменению чувства времени («растяжение» времени). Люди с повреждением ОФК становятся аморальными, бестактными, у них отсутствует чувство вины, стыда и сопереживания, и они склонны к гиперфагии. Это указывает на то, что моральные оценки имеют не только рациональную, но и эмоциональную природу.

Полагают, что в орбитофронтальной коре 5НТ-ергические нейроны ДЯШ (за счет взаимодействия с $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторами) обеспечивают адекватную работу этого региона новой коры, в том числе участвуют в формировании чувства насыщения, благодаря чему участвуют в регуляции пищевого поведения, в торможении двигательных и других ненужных в данный момент времени актов.

Височная, или слуховая, или темпоральная, кора, или височная доля (lobus parietalis), с функциональной точки зрения является первичными и вторичными корковыми центрами слухового (поле 22) и вестибулярного (поле 20) анализаторов. Здесь также имеется несколько зрительных областей, расположенных в нижней височной извилине, в которых осуществляется корковый анализ зрительной информации, позволяющий, в частности, распознавать лица. В височной коре находится также речевой центр Вернике, способный распознавать устную речь. При поражении височной коры, в том числе поля 22 по Бродману, возникает сенсорная афазия, или афазия Вернике. Полагают, что поле 20 по Бродману, локализованное в нижней височной извилине, является корковым центром вестибулярного анали-

затора. Полагают, что в височной коре 5НТ-ергические нейроны ДЯШ (за счет взаимодействия с $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторами) причастны к работе слухового анализатора и к торможению ненужных в данный момент времени актов.

Теменная (париетальная) кора содержит постцентральную, или заднюю центральную, извилину (gyrus postcenralis), т. е. участок коры, в котором находятся корковые центры таких анализаторов, как проприоцептивный, вестибулярный, тактильный, температурный, вкусовой и висцеральный (поля по Бродману 1, 2, 3 и 43). Постцентральная извилина представляет собой первичную сенсорную зону анализаторов. Поэтому ее называют соматосенсорной корой. В состав теменной коры входят верхняя теменная долька и нижняя теменная долька, в пределах которой выделяют надкраевую (gyrus supramarginalis) и угловую (gyrus angularis) извилины. Обе дольки представляют собой ассоциативную теменную кору. В верхней дольке интегрируются сенсорные потоки из первичной соматосенсорной коры, т. е. от нейронов постцентральной извилины, что является важным для реализации таких высших психических функций, как внимание и мотивация. В нижней теменной дольке происходит более сложная ассоциация сенсорных потоков, включая зрительные и слуховые потоки, что позволяет сформировать представление о внутреннем и внешнем пространстве, что является основой символического мышления. С участием нижней дольки реализуется процесс внешненаправленного и внутринаправленного внимания. Кроме того, в ангулярной извилине, входящей в состав нижней теменной дольки (поле 39), расположен центр зрительного анализатора письменной речи (часть центра Вернике), а в краевой извилине (поле 40), тоже входящей в состав нижней дольки, расположен центр двигательного анализатора сложных профессиональных, трудовых и бытовых навыков (часть центра Вернике). В теменной коре 5НТ-ергические нейроны ДЯШ (за счет взаимодействия с $5HT_{1A}$-рецепторами) причастны к анализу сенсорной информации и к торможению ненужных в данный момент времени актов.

Затылочная доля (lobus occipitalis), или затылочная кора, представлена несколькими извилинами (верхняя, боковая, язычная, клин). Основная функция затылочной доли – обработка зрительной информации. Это осуществляется в первичной зрительной коре, или в стриарной коре (поле 17 по Бродману), и во вторичной зрительной коре, или экстрастриарной коре (поля 18 и 19). Поле 18 также именуется как центр восприятия письменной речи, а поле 19 – как центр оценки

значения увиденного. Вторичные зрительные области (поля 18 и 19) осуществляют ассоциацию зрительной информации с тактильной, проприоцептивной и слуховой информацией, что обеспечивает более полную оценку зрительной информации, дает представление о ее значимости.

Сведения о наличии 5НТ-рецепторов в затылочной коре отсутствуют. Это говорит о том, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ, вероятнее всего, не влияют на функции этой области коры, в том числе они не причастны к обработке зрительной информации.

Обобщение (по нейронам неокортекса). В заключение этого раздела отметим ряд важных моментов, имеющих отношение к участию 5НТ-ергических нейронов ДЯШ к нейронам неокортекса.

1) 5НТ-ергические нейроны ДЯШ влияют на развитие нейронов неокортекса в период внутриутробного и раннего постнатального развития [165, 284, 365]. Эта важнейшая функция реализуется с участием $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторов. Полагают, что $5HT_3$-рецепторы являются ключевым регулятором формирования нейронных сетей, в том числе таких его составляющих, как распространение, миграция и дифференциация нервных и глиальных подтипов клеток. Среди многочисленных факторов, которые регулируют сборку корковых цепей в неокортексе и других отделах мозга в эмбриональном периоде и на первых этапах постнатального развития, 5НТ-ергическй механизм играет ключевую роль. Поэтому нарушение экспрессии $5HT_{3A}$- и $5HT_6$-рецепторов, как и нарушение продукции 5-НТ, – это ведущие причины нарушения развития неокортекса и других отделов мозга [365]. Так, в опытах на мышах показано [284], что нокаут или нокдаун гена триптофангидроксилазы-2, при котором происходит истощение 5-НТ соответственно на 95% или на 75% от обычного уровня, сопровождается послеродовой задержкой роста мозга, степень которой зависит от выраженности снижения уровня 5-НТ. У таких мышей происходит задержка созревания верхних слоев коры больших полушарий. И такие мыши существенно отличались от диких мышей своим поведением.

2) Другим важным аспектом влияния 5НТ-ергических нейронов ядер шва является их участие (за счет активации $5HT_{3A}$-рецепторов) в регуляции кровотока в неокортексе: они способны либо усиливать его, либо снижать, что определяется характером изменения синтеза NO.

3) 5НТ-ергические нейроны ядер шва способны модулировать состояние ГАМК-ергических, глутаматергических и холинергических

нейронов неокортекса. Это осуществляется за счет взаимодействия с $5HT_6$-рецепторами и, вероятно, другими рецепторами. Например, по данным [114,115], 5-НТ может инициировать возбуждение ГАМК-ергических нейронов за счет взаимодействия с $5HT_{2A}$- и $5HT_3$-рецепторами или, наоборот, ингибировать эти нейроны, взаимодействуя с $5HT_{1A}$-рецепторами.

4) В целом можно заключить, что 5НТ-ергические нейроны ядер шва причастны к реализации когнитивных функций неокортекса [114, 115], в том числе за счет взаимодействия с $5HT_6$-рецепторами, а также они имеют прямое отношение к регуляции пищевого поведения, эмоционального состояния и двигательной активности. При этом подчеркивается ведущая роль $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_3$-рецепторов в реализации этих функций 5-НТ.

5) Лобная кора, включая префронтальную и орбитофронтальную кору, является областью, наиболее обогащенной 5НТ-ергическими аксонами и 5НТ-рецепторами. Поэтому селективные агонисты 5НТ-рецепторов могут модулировать возбудимость нейронов коры. В этом процессе ключевую роль играют $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_3$-рецепторы. Такие рецепторы, как $5HT_{2C}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы, экспрессированы умеренно в нейронах коры, а роль их до настоящего времени неясна.

6) Функциональная активность неокортекса, несомненно, зависит от содержания триптофана как предшественника 5-НТ. Так, на крысах показано, что с повышением содержания триптофана в пищевом рационе возрастает и уровень 5-НТ в коре головного мозга. По сравнению с потреблением пищи, лишенной триптофана, это повышение может быть 8-кратным [239].

4.7. Участие 5НТ-ергических механизмов головного мозга в реализации когнитивных процессов, двигательных и сенсорных систем

Общее представление о когнитивных процессах. Когнитивные, или познавательные, процессы человеческой психики – это процессы, обеспечивающие логическое мышление, понимание, воображение, память, внимание, восприятие, ощущение, принятие решения, воздействие. Образно говоря, когнитивные процессы – это компетентность, знания, умения и навыки. Когнитивные процессы подвергаются моделированию, и этим они принципиально отличаются от аффективных процессов, т. е. психических процессов, отражающих эмоционально-

чувственное отношение к жизни (чувства, предчувствия, желания, импульсы, впечатления и переживания), которые не могут быть смоделированы разумным образом. Многими исследованиями показано, что 5НТ-ергические механизмы участвуют в реализации когнитивных процессов (памяти, внимания, воображения, мышления).

Память. Показано, что низкий уровень 5-НТ в нейронах мозга, связанный с недостаточной активностью транспортера 5-НТ или с низким уровнем триптофана как предшественника синтеза 5-НТ, снижает способность к запоминанию, а высокий уровень 5-НТ, наоборот, способствует процессу запоминания и обучения. Действительно, многими авторами в опытах на животных и на добровольцах-испытуемых показано, что истощение триптофана ухудшает консолидацию памяти, например выработку условного рефлекса [167, 317, 302], а повышение его содержания улучшает память [185, 300]. Показано, что снижение уровня 5-НТ – это один из компонентов процесса «забывания» или «стирания» памяти [100, 129]. Полагают, что роль 5-НТ для процессов памяти и обучения состоит в том, что он модулирует активность холинергических, глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов префронтальной коры, гиппокампа и стриатума, модулируя тем самым обработку познавательной информации, осуществляемой в этих структурах. При этом характер влияния 5-НТ может быть двояким: при активации одних рецепторов ($5HT_{2A}$-, $5HT_4$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-) 5-НТ способствует краткосрочному и долгосрочному запоминанию, а при активации других рецепторов ($5HT_{1A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_6$-) тормозит этот процесс. Это означает, что в практическом отношении, вероятно, для повышения эффективности краткосрочной и долгосрочной памяти целесообразно применение агонистов $5HT_{2A}$-, $5HT_4$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторов или антагонистов $5HT_{1A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_6$-рецепторов. Очевидно, что при повышении уровня 5-НТ преимущественно активируются $5HT_{2A}$-, $5HT_4$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы, т. е. именно те рецепторы, с участием которых 5-НТ повышает эффективность запоминания и обучения. Действительно, в опытах на крысах показано, что активация $5HT_6$-рецепторов снижает эффективность запоминания, т. е. «стирает» память, а блокада этого рецептора улучшает ее [79]. Аналогично показано, что активация $5HT_{2C}$-рецепторов снижает способность к обучению, а также краткосрочную и долгосрочную память, т. е. тормозит процесс обучения и запоминания [208], а активация $5HT_{5A}$-рецепторов способствует краткосрочному и долгосрочному закреплению энграммы, в то время как

блокада этих рецепторов нарушает память [185]. В опытах на мышах показано, что активация $5HT_7$-рецепторов способствует пассивному обучению избегания, а активация $5HT_{1A}$-рецепторов препятствует этому [62]. Математическое моделирование процессов запоминания у людей на фоне приема 5НТ-ергических препаратов показывает, что 5-НТ снижает рабочую пространственную память за счет активации $5HT_{1A}$-рецепторов и повышает ее за счет активации $5HT_{2A}$-рецепторов [320]. В целом эти данные позволили предложить использовать антагонисты $5HT_6$-рецепторов для лечения расстройств памяти, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями [65]. Все это говорит о перспективности дальнейшей разработки вопроса о роли 5НТ-ергических механизмов в реализации процессов памяти.

Внимание. Вопрос о влиянии 5-НТ на процессы внимания остается открытым. По одним данным, качество внимания снижается при уменьшении содержания 5-НТ в мозге. Так, у подростков с СДВГ спустя 120 минут после процедуры истощения триптофана существенно возрастало число ошибок при выполнении корректурного теста на внимание при неизменности устойчивости внимания [311]. Аналогично у 30-летних мужчин с СДВГ, у которых исходно отмечалась низкая точность выполнения корректурного теста, истощение триптофана повышало число ошибок, т. е. снижало точность выполнения теста, но повышало скорость его выполнения [346]. Однако, по данным других авторов, снижение содержания 5-НТ, наоборот, повышает качество внимания, так как 5-НТ «мешает» процессу внимания. Это, в частности, выявлено у девочек-подростков при процедуре острого истощения триптофана [174]. Показано, что СДВГ у детей и подростков может протекать на фоне пониженного или, наоборот, повышенного содержания 5-НТ, а ингибиторы обратного захвата 5-НТ (ИОЗС) не во всех случаях улучшают внимание. В то же время отмечено, что СДВГ нередко протекает на фоне сниженной эффективности активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- или $5HT_{1B}$-рецепторов, что объясняется наличием полиморфизма в генах этих рецепторов. Итак, вероятнее всего, 5НТ-ергическая система причастна к формированию процессов внимания, выполняя при этом адаптивную роль, т. е. ликвидируя те недостатки, которые препятствуют формированию оптимального уровня внимания.

Отметим, что СДВГ встречается у 3–30% детей и у 4–9% взрослых. Он относится к состояниям, которые нарушают социальную адаптацию человека. Полагают, что в основе формирования СДВГ

помимо дисфункции 5НТ-ергической системы лежит дисфункция дофаминергической и адренергической систем. Поэтому поиск эффективных средств лечения СДВГ идет по пути восстановления функций этих трех моноаминергических систем.

Восприятие. 5НТ-ергическая система, возможно, способствует процессам зрительного, слухового и других видов восприятия. Так, показано, что снижение содержания триптофана на 74% от исходного уровня путем кормления коллагеновой смесью повышает время узнавания структуры предмета, т. е. снижает скорость зрительного восприятия [154]. Однако, по данным других авторов, например J. Horacek et al. [344], при истощении триптофана (прием АКРЦ-смеси) качество выполнения теста Струпа не меняется (тест Джона Ридли Струпа заключается в оценке скорости чтения текста, написанного разным цветом, при котором цвет не соответствует смыслу, например, слово «красный» пишется зелеными буквами).

Мышление и принятие решений. 5-НТ играет ключевую роль в процессах мышления, в том числе в принятии решений. Показано, что для принятия обоснованного и аргументированного решения необходим оптимальный уровень 5-НТ. Низкий или чрезмерно высокий уровень 5-НТ негативно отражается на принятии решений. Так, показано, что снижение в крови уровня триптофана (искусственное или реальное) нарушает мышление, в частности вызывает бред [361], или формирует маниакальное состояние [105], или приводит к принятию более рискованных решений [314]. 5-НТ способствует торможению действий, направленных на разрушение организма, т. е. курение, прием алкоголя в больших дозах; по этой причине алкоголизм начинает формироваться у людей с низким уровнем 5-НТ, например при генетической недостаточности транспортера 5-НТ [111]. Люди с низким уровнем 5-НТ чаще принимают рискованные решения (например, прием наркотиков, игра в казино), в то время как при оптимальном уровне 5-НТ люди предпочитают избегать рисков или авантюр [230]. Образно говоря, чем меньше 5-НТ, тем безрассудней поведение. Это означает, что существует возможность лечения патологических предпочтений риска при азартных играх и при наркомании за счет повышения уровня 5-НТ в мозге. Принятию социально правильного, взвешенного решения способствует активация $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_4$-рецепторов. Активация $5HT_4$-рецепторов повышает эффективность и других аспектов мышления. Поэтому предлагается использовать лиганды этих рецепторов для лечения пациентов, страдающих слабо-

умием [64]. Показано, что блокада $5HT_{2A}$-рецепторов кетансерином у 20 здоровых мужчин-добровольцев повышает вероятность принятия рискованных решений (рискованного поведения) [329]. Полагают [316, 317], что в процессе принятия решений важную роль играют 5НТ-чувствительные нейроны орбитофронтальной, височной и теменной коры, а также поясной извилины (особенно при эмоционально окрашенных ситуациях) и полосатого тела (стриатума), в том числе его вентральных ядер (нейроны «справедливости») и дорзальных ядер (нейроны «возмездия»). Используя метод нейровизуализации, эти авторы показали, что истощение триптофана снижало ответы нейронов «справедливости» и повышало ответы нейронов «возмездия», судя по тому, что у испытуемых уменьшалась вероятность принятия справедливого решения. Утверждается, что импульсивное поведение, т. е. поведение, возникающее в результате непродуманного решения, в том числе агрессивное поведение, индуцируется тестостероном, который воздействует на миндалину, а 5-НТ (совместно с кортизолом) противодействует тестостерону, уменьшая его последствия за счет формирования процессов торможения [102].

В настоящее время теория Грэя, или теория чувствительности (Reinforcement Sensitivity Theory, RST), является одной из самых признанных теорий личности. Согласно этой теории, у человека существует поведенческая система ингибирования (Behavioral Inhibition System, или BIS) реакции на раздражители, отражающие неприятные события. В основе этой системы лежит 5НТ-ергический механизм, реализуемый с участием нейронов миндалины, септума (перегородки) и гиппокампа. При низком уровне 5-НТ (например, вследствие полиморфизма генов триптофангидроксилазы-2 и транспортера 5-НТ) эта система не способна затормозить реакции человека на неприятные события, что формирует депрессию, тревожные расстройства и ряд других психосоматических заболеваний.

Важными для понимания роли 5-НТ являются представления о патогенезе шизофрении, основным клиническим симптомом которой является нарушение мышления. Имеются две точки зрения на этот вопрос. По мнению одних авторов, шизофрения является следствием 5НТ-дефицитного состояния или следствием низкой эффективности активации $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_6$-рецепторов. Эта точка зрения согласуется с представлением о роли 5-НТ в процедуре принятия решения. Исходя из этой точки зрения, следовало ожидать высокую эффективность лечения шизофрении с помощью ингибиторов обратного

захвата 5-НТ. Однако сведений об этом мы в литературе не нашли. По мнению других авторов, шизофрения является следствием избыточного содержания 5-НТ в мозге или следствием избыточной активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов. Эту точку зрения подтверждают данные о способности блокаторов $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов снижать симптоматику шизофрении [63, 132, 162, 214, 337].

Таким образом, можно констатировать, что для процессов мышления имеет значение оптимальное содержание 5-НТ в мозговой ткани и оптимальная эффективность активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов, играющих ключевую роль в процессах мышления. Очевидно, что дальнейшее изучение роли 5-НТ в процессах мышления – это перспективное направление, которое позволит найти оптимальные методы лечения шизофрении и других проявлений нарушения мышления.

О роли 5-НТ в реализации когнитивных процессов (обобщение). Очевидно, что 5-НТ играет важную роль в реализации когнитивных процессов (памяти, внимания, восприятия и мышления), так как повышение уровня 5-НТ в мозговой ткани повышает их эффективность, что обусловлено изменением активности глутаматергических, ГАМК-ергических, дофаминергических, холинергических и других по химической природе нейронов головного мозга. В основе также лежит способность 5-НТ регулировать развитие мозга, особенно на ранних этапах онтогенеза. Очевидно, что к реализации когнитивных процессов причастны $5HT_{1A}$- (память, внимание, мышление); $5HT_{1B}$- (внимание); $5HT_{2A}$- (память, внимание и мышление); $5HT_{2C}$- (память, мышление); $5HT_3$- (мышление); $5HT_4$- (память, мышление); $5HT_5$- (память); $5HT_6$- (память, мышление) и $5HT_7$-рецепторы (память, мышление). Поэтому лиганды 5НТ-рецепторов ($5HT_{1A}$- $5HT_4$- и $5HT_6$-) могут быть перспективны при лечении расстройств когнитивной сферы. Сообщают об эффективности применения триптофана для повышения когнитивных функций у военнослужащих [226]. Полагают, что лиганды $5HT_6$-рецепторов (т. е. агонисты и антагонисты), представленные преимущественно в ЦНС, могут быть эффективны при лечении когнитивных дисфункций, в том числе возникающих при болезни Альцгеймера [373] и других состояниях [73, 79]. Высокий лечебный эффект атипичных антипсихотических препаратов, действующих в основном через 5НТ-рецепторы, также свидетельствует о роли 5-НТ как медиатора в когнитивных функциях [320]. Одним из веских дока-

зательств участия 5-НТ, действующего через $5HT_{2A}$-рецепторы, в реализации когнитивных функций являются данные о том, что психоделические препараты, в том числе диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), мескалин, псилоцибин, оказывают глубокое воздействие на эти процессы, реализуя свое действие за счет влияния на $5HT_{2A}$-рецепторы [190].

Роль 5НТ-ергическких механизмов головного мозга в деятельности двигательных систем мозга. Двигательные системы представлены альфа- и гамма-мотонейронами спинного мозга и продолговатого мозга, нейронами красного ядра, вестибулярных ядер ретикулярной формации ствола мозга, мозжечка, базальных ганглиев и коры больших полушарий. При этом нейроны лобной коры имеют прямое отношение к регуляции двигательной активности, так как пирамидные нейроны предцентральной извилины непосредственно посылают импульсы к альфа-мотонейронам ствола мозга и спинного мозга по пирамидному пути и тем самым реализуют произвольную деятельность – локомоции. Считается, что префронтальная кора отслеживает, контролирует, направляет, фокусирует наши действия и управляет ими, в том числе осуществляет управление двигательными системами, а орбитофронтальная кора (преимущественно ее медиальная часть), являясь частью префронтальной коры, участвует в принятии решений, в том числе касающихся выполнения локомоций. 5НТ-ергическая система, в том числе 5НТ-ергические нейроны ДЯШ, имеют отношение к регуляции состояния двигательных систем (ДС) мозга. Ниже представлены доказательства этого положения.

1) Почти все компоненты ДС содержат 5НТ-продуцирующие нейроны, судя по наличию обеих изоформ триптофангидроксилазы. Это установлено в отношении альфа-мотонейронов спинного мозга, нейронов мозжечка, базальных ганглиев, черной субстанции, верхней лобной извилины, префронтальной коры и орбитофронтальной коры. Следовательно, в ДС есть собственный 5НТ-ергический механизм, который, возможно, дополняет 5НТ-ергический механизм ДЯШ.

2) Нейроны ДС, в том числе 5НТ-продуцирующие, имеют транспортер 5-НТ, благодаря которому поддерживается оптимальный уровень 5-НТ в межнейрональном пространстве мозга. Транспортер 5-НТ имеют нейроны мозжечка, базальных ганглиев, в том числе хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара, лобной коры, в том числе префронтальной коры и орбитофронтальной коры.

3) Все компоненты ДС содержат 5НТ-чувствительные нейроны, имеющие на своей поверхности 5НТ-рецепторы. В частности, альфа-

мотонейроны ствола и спинного мозга имеют $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_5$- и $5HT_7$-рецепторы; гамма-мотонейроны спинного мозга содержат $5HT_{1D}$-рецепторы; нейроны мозжечка содержат $5HT_1$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторы, в том числе клетки Пуркинье содержат $5HT_1$- и $5HT_2$-рецепторы, а зернистые клетки мозжечка – $5HT_1$-, $5HT_2$- и $5HT_3$-рецепторы; нейроны базальных ганглиев содержат $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_6$-рецепторы, в частности, нейроны бледного шара содержат $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторы; нейроны верхней лобной извилины содержат $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, нейроны префронтальной коры – $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, 5-HT_{2C}-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы, а нейроны орбитофронтальной коры у человека содержат $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторы. Сведения о содержании рецепторов в нейронах ДС мозга представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в нейронах ДС экспрессированы не менее восьми типов (из 15) 5НТ-рецепторов, причем чаще всего экспрессированы $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы. Все это указывает на то, что 5НТ-ергический механизм способен менять состояние всех компонентов ДС мозга.

Таблица 4

5НТ-рецепторы двигательных систем мозга

Компонент двигательных систем мозга	5НТ-рецепторы ($5HT_1$, … $5HT_7$-)													
	Семейство 1						Семейство 2			3	4	5	6	7
	1A	1B	1C	1D	1E	1F	2A	2B	2C					
Альфа-мотонейроны ствола и спинного мозга	■	■	-	■	-	-	■	■	■	-	-	■	-	■
Гамма-мотонейроны	-	-	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Мозжечок	-	-	-	-	-	-	■	-	■	■	-	-	-	-
Базальные ганглии	-	-	-	-	-	-	■	-	■	■	■	-	-	-
Лобная кора	■	-	-	-	-	-	■	-	■	-	■	-	-	-

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

4) Аксоны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ достигают нейронов мозжечка, полосатого тела, хвостатого ядра, бледного шара, черной субстанции и нейронов префронтальной коры. При этом полосатое тело является одной из основных мишеней, на которую направлено

действие 5НТ-ергических нейронов ДЯШ [69]. Полагают [114, 115], что 5НТ-ергические пути, идущие от нижних и срединных ДЯШ, имеют значение для функционирования коры больших полушарий, в том числе префронтальной коры, в частности, 5-НТ, действуя на постсинаптические и пресинаптические рецепторы нейронов коры, участвует в управлении ДС. Из всех областей коры лобные доли являются областью, наиболее обогащенной 5НТ-ергическими аксонами ДЯШ [114, 115]. В условиях in vitro и in vivo показано, что $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы играют ключевую роль и оказывают противоположное влияние на деятельность пирамидных нейронов в медиальной префронтальной коре: активация их $5HT_{1A}$-рецепторов вызывает гиперполяризацию этих нейронов, в то время как активация $5HT_{2A}$-рецепторов приводит к их деполяризации. 5НТ-ергические нейроны ДЯШ могут также возбуждать ГАМК-ергические нейроны за счет взаимодействия с $5HT_{2A}$- и $5HT_3$-рецепторами либо ингибировать эти нейроны, взаимодействуя с $5HT_{1A}$-рецепторами [114, 115]. Сообщают [322], что нейроны бледного шара интенсивно снабжаются аксонами 5НТ-ергических нейронов ДЯШ, при этом активация $5HT_{2C}$-рецепторов тормозит двигательную активность крыс. Установлено [272], что у взрослых животных мозжечок богат 5НТ-ергическими волокнами, которые являются третьими по счету афферентными волокнами мозжечка. Это означает, что ДЯШ принимают участие в регуляции работы мозжечка. Важно, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ, активируя $5HT_1$-, $5HT_2$- и $5HT_3$-рецепторы нейронов мозжечка, контролируют их созревание и организацию в мозжечке нейронных сетей на постнатальном этапе развития [165, 272].

5) 5НТ-ергический механизм выполняет контролирующие функции в отношении ДС, вытормаживая излишние произвольные движения, либо, наоборот, способствует инициации произвольных движений [349]. Эти функции, вероятнее всего, реализуются как с участием 5НТ-ергических нейронов ДЯШ, так и с участием 5НТ-продуцирующих нейронов спинного мозга, мозжечка, базальных ганглиев, черной субстанции, верхней лобной извилины, префронтальной коры, в том числе орбитофронтальной коры.

6) Как известно, важную роль в процессах управления двигательной активностью играют мышечные веретена, чувствительность которых регулируется с участием гамма-мотонейронов. Оказалось, что активность гамма-нейронов, а следовательно, чувствительность проприорецепторов может регулироваться (за счет взаимодействия с

$5HT_{1D}$-рецепторами) 5НТ-ергическими нейронами ДЯШ [309]. На нокаутных мышах показано, что при отсутствии этих рецепторов способность к координации движений нарушается. Следовательно, 5НТ-ергическая система регулирует ДС путем повышения проприочувствительности, что важно для получения точной информации о состоянии двигательного аппарата.

Таким образом, новым в понимании физиологии двигательных систем мозга является преставление о том, что помимо известных механизмов регуляции двигательной системы, т. е. холинергических, ГАМК-ергических и глутаматергических механизмов, важную роль в этом процессе играет 5НТ-ергический механизм.

Роль 5НТ-ергического механизма в деятельности сенсорных систем мозга

Общие моменты. Общеизвестно, что таламус, а также лобная, височная, теменная и затылочная кора играют исключительно важную роль в анализе сенсорной информации. Во всех этих структурах выявляются 5НТ-продуцирующие нейроны, но их физиологическая роль пока окончательно не ясна.

5НТ-чувствительные нейроны выявлены в таламусе ($5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_7$-рецепторы), в префронтальной коре ($5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_6$-рецепторы), в орбитофронтальной коре ($5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_4$-рецепторы), в верхней височной извилине ($5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы), в средней височной извилине ($5HT_{1A}$-рецепторы), в теменной коре ($5HT_{1A}$-рецепторы), и лишь в отношении затылочной коры сведения о наличии в ее нейронах 5НТ-рецепторов отсутствуют. Сообщается, что во всех структурах сенсорных систем (СС) выявляются аксоны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ. Это означает, что нейроны ДЯШ могут вносить коррективы в деятельность нейронов СС. Косвенно об этом свидетельствуют данные том, что некоторые наркотики, взаимодействующие с $5HT_{2A}$-рецепторами неокортекса, способны вызывать слуховые и зрительные галлюцинации, что, например, характерно для психоделических препаратов типа ЛСД, мескалина, псилоцибина [190].

В настоящее время установлено, что 5НТ-ергический механизм принимает участие в функционировании обонятельного, ноцицептивного, висцерального анализаторов, а также проприоцептивного анализатора, о котором уже сообщалось выше в разделе «Двигательные системы».

Обонятельный анализатор. S. Gao et al. [315] в опытах с изолированным обонятельным эпителием мышей показали, что он содер-

жит $5HT_{1A}$- и $5HT_{1B}$-рецепторы, при активации которых его возбудимость снижается. Это означает, что 5-НТ может играть модулирующую роль в отношении обонятельного анализатора.

Ноцицептивный анализатор. Сообщают, что уже более 40 лет назад стало известно: 5-НТ проявляет себя как антиноцицептивный агент (на уровне спинного мозга) и как проноцицептивный агент на периферии [248]. Первоначально полагали, что двойственный эффект 5-НТ обусловлен разными 5НТ-рецепторами, с которыми взаимодействует 5-НТ. Но оказалось, что активация одного и того же подтипа рецептора на уровне ЦНС может вызывать антиноцицептивный эффект, а на периферии – проноцицептивный эффект, т. е. усиливает болевую реакцию. В настоящее время авторы пришли к представлению о том, что 5НТ-ергический механизм выполняет роль антиноцицептивного фактора, воздействующего на «механизм» ворот (по Мелзаку), уменьшая поток ноцицептивной информации от периферии к мозговым болевым центрам. Такую роль выполняют 5НТ-ергические нейроны ДЯШ и околоводопроводного серого вещества среднего мозга, дополняя тем самым антиноцицептивный эффект опиоидергических нейронов перивентрикулярного ядра гипоталамуса, а также ГАМК-ергических и норадренергических нейронов парагигантоклеточного ядра ретикулярной формации продолговатого мозга. Аксоны всех этих нейронов, в том числе 5НТ-ергических, достигают нейронов желатинозной субстанции спинного мозга и блокируют распространение ноцицептивных импульсов к таламусу и коре больших полушарий по афферентным волокнам группы А-дельта и группы С, т. е. реализуют механизм «ворот», представление о котором было предложено Р. Мелзаком. В настоящее время дискутируется вопрос о видах 5НТ-рецепторов, за счет которых реализуется антиноцицептивный эффект 5-НТ. Есть указание на то, что в этом принимают участие $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы. Для снятия боли предложено использовать лиганды $5HT_4$-рецепторов [64], агонист $5HT_{1A}$-рецепторов препарат 19 [263], а также кобратоксин (cobratoxin), который является активатором 5НТ-ергической системы [126]. Все это говорит о перспективности поиска обезболивающих веществ среди линадов 5НТ-рецепторов.

Сенсорные нейроны тройничного нерва. Как известно, тройничный нерв является главным чувствительным нервом лица и ротовой полости. Информация от болевых и тактильных рецепторов лица, а также от проприорецепторов мышц лица проступает к нейронам

тройничного ганглия (ganglion trigeminale, или Гассеров узел). Аксоны этих нейронов передают импульсацию на сенсорные нейроны двух чувствительных ядер тройничного нерва. Одно из них (nucleus tractus spinalis n.trigemini) является ядром болевой и тактильной (или поверхностной), чувствительности, а второе ядро (nucleus sensorius principalis n.trigemini) является ядром проприоцептивной (глубокой) чувствительности. Аксоны нейронов этих ядер посылают импульсы к третьим нейронам, расположенным в таламусе, откуда сенсорная информация (через заднюю ножку внутренней капсулы) достигает нижней трети постцентральной извилины. Установлено, что сенсорные нейроны тройничного нерва содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$- и $5HT_3$-рецепторы. Полагают [127], что первичная афферентация, т. е. болевая, тактильная и проприоцептивная, тормозится в ядрах тройничного нерва за счет воздействия со стороны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ и нейронов околоводопроводного серого вещества вследствие активации $5HT_{1B}$- и $5HT_{1D}$-рецепторов. По мнению M. Okubo et al. [356], 5-НТ может повысить болевую чувствительность, если будет взаимодействовать с $5HT_3$-рецепторами сенсорных нейронов тройничного нерва. Эти авторы полагают, что активация $5HT_3$-рецепторов происходит под влиянием 5НТ-ергических нейронов, расположенных на более высоких этажах ЦНС. Именно таким образом, по мнению авторов, возникает гипералгезия на месте травмы ветвей тройничного нерва.

Таким образом, можно говорить о том, что способность сенсорных нейронов тройничного нерва передавать в высшие отделы ЦНС болевую, тактильную и проприоцептивную импульсацию регулируется с участием 5НТ-ергических нейронов ДЯШ и околоводопроводного серого вещества и, вероятно, других отделов мозга. При активации $5HT_{1B}$- и $5HT_{1D}$-рецепторов эта способность тормозится, а при активации $5HT_3$-рецепторов она возрастает.

Висцеральный анализатор. 5НТ-ергический механизм играет существенную роль в процессе функционирования этого сложного анализатора. Это касается хеморецепции, улавливающей pCO_2- и pH- афферентами с бронхов, а также механорецепции в системе мочевыведения, в формировании потока афферентной информации от пищеварительного тракта, в том числе в формировании чувства тошноты.

Регуляция 5-НТ хеморецепторов в системе дыхания. Установлено, что среди 5НТ-ергических нейронов ДЯШ имеются нейроны, которые регулируют уровень восприятия гипоксического и гиперкапнического состояния от хеморецепторов. В опытах на незрелых кры-

сятах выявлено [128], что при гиперкапнии, т. е. при повышении pCO_2, возрастает частота ритмики диафрагмы, т. е. возникает гиперпноэ, что связано с активацией инспираторных нейронов. Но эти изменения блокировали кетансерин (антагонист $5HT_2$-рецепторов) и препарат 8-OH-DPAT (антагонист $5HT_{1A}$-ауторецепторов). Следовательно, повышение частоты и глубины дыхания при гиперкапнии обусловлено импульсацией, идущей от хеморецепторов в центры дыхания. Эта импульсация модулируется 5НТ-ергическими нейронами ДЯШ.

Афференты бронхов. Показано [363], что при внутривенном введении животным 5-НТ происходит рефлекторная бронходилатация. Это обусловлено тем, что 5-НТ (взаимодействуя с $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторами) активирует афферентные волокна. Импульсы, идущие по этим волокнам в ЦНС, возбуждают нейроны, которые вызывают релаксацию миоцитов бронхов. Эти нейроны тоже содержат 5НТ-рецепторы, в том числе $5HT_{1A}$- (доминирующая популяция) и $5HT_2$-рецепторы. Активируя их, 5-НТ также возбуждает эти нейроны, что усиливает их релаксирующее действие. По мнению этих авторов, ночью продукция 5-НТ снижается, что уменьшает влияние 5-НТ на активность нейронов, релаксирующих бронхи. При значительном ночном снижении продукции 5-НТ это может привести к формированию синдрома ночной обструкции дыхания (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, или OSAHS), т. е. бронхоконстрикции. Исходя из этих представлений, новым направлением в лечении синдрома ночной обструкции, по мнению автора, должно стать применение 5НТ-ергических средств, в том числе ингибиторов обратного захвата 5-НТ, например, флуоксетина или пароксетина.

Афференты мочевого пузыря. Анализ данных литературы позволяет считать, что 5НТ-продуцирующие нейроны спинного мозга вместе с 5НТ-продуцирующими нейронами ДЯШ и других регионов мозга блокируют поток афферентных импульсов, идущих от мочевого пузыря по афферентным волокнам тазового нерва к нейронам центра мочеиспускания, и тем самым снижают активность этого центра, т. е. подавляют рефлекс мочеиспускания. Этот блокирующий эффект реализуется за счет активации $5HT_{1A}$- или $5HT_{2A}$-рецепторов, экспрессированных в нейронах центра мочеиспускания. Тем самым, вероятно, реализуется волевое подавление позывов на мочеиспускание: чем выше содержание в крови 5-НТ, тем успешнее подавляется этот позыв.

Афференты желудочно-кишечного тракта и 5-НТ. Ряд авторов полагает, что 5-НТ, возбуждая специализированные 5НТ-чувстви-

тельные афферентные окончания, несет тем самым определенную информацию о характере и объеме химуса в ЦНС, в том числе в гипоталамические центры пищеварения [183, 209, 312]. Так, M. Gershon [183] показал, что при активации внутренних первичных афферентных нейронов слизистой оболочки кишечника (за счет воздействия на $5HT_4$-рецепторы) возникают местные перистальтические и секреторные рефлексы, а при активации внешних первичных афферентных нейронов слизистой оболочки кишечника (за счет воздействия на $5HT_3$-рецепторы) возникает поток импульсации в ЦНС. J. Zhu et al. [209] в опытах на крысах показали, что находящийся в полости 12-перстной кишки химус вызывает высвобождение 5-НТ из энтерохромаффинных клеток. Это возбуждает специализированные афферентные волокна вагуса. Тем самым в ЦНС посылается информация о состоянии химуса в кишке. Таким образом, 5-НТ выступает в роли активатора афферентных волокон. Это означает, что 5-НТ играет важную роль в реализации обратной связи в пищеварении.

5-НТ играет важную роль в формировании тошноты и в реализации рвоты (о чем детально сообщалось выше). Здесь лишь отметим, что 5-НТ имеет прямое отношение к этому процессу: он повышает чувствительность нейронов центра тошноты к афферентной импульсации со стороны пищеварительного тракта, что связано с взаимодействием 5-НТ с $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторами, содержащимися в нейронах центра тошноты. Блокада этих рецепторов антагонистами $5HT_3$-рецепторов (ондансетроном или палоносетроном) уменьшает проявление тошноты и рвоты.

Обобщение. 5НТ-ергический механизм играет важную роль в анализе сенсорной информации, поступающей в спинной и головной мозг. Многие подтипы 5НТ-рецепторов имеют отношение к этому процессу (табл. 5), особенно $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5PT_3$-, $5HT_4$- и, возможно, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. В практическом плане особенно важно установление роли 5НТ-рецепторов для функционирования антиноцицептивной системы ($5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторы), механорецепции мочевого пузыря ($5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторы) и рецепторов тошноты ($5HT_3$-рецепторы), так как это позволяет более широко использовать лиганды соответствующих рецепторов для проведения обезболивания, лечения дисфункций мочевыведения и борьбы с тошнотой, особенно выраженной при лечении онкологических больных методом химиотерапии.

Таблица 5

Серотониновые рецепторы сенсорных систем мозга

Регион мозга или сенсорные системы	Серотониновые рецепторы ($5HT_1$, … $5HT_7$)													
	Семейство 1						Семейство 2			3	4	5	6	7
	1A	1B	1C	1D	1E	1F	2A	2B	2C					
Таламус	-	-	-	-	-	-	■	-	■	-	-	-	-	■
Верхняя лобная извилина	-	-	-	-	-	-	■	-	■	-	-	-	-	-
Префронтальная кора	■	-	-	-	-	-	■	-	■	■	-	-	■	-
Орбитофронтальная кора	-	-	-	-	-	-	■	-	■	-	■	-	-	-
Височная кора	■	-	-	-	-	-	■	-	■	-	-	-	-	-
Теменная кора	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Затылочная кора	-	-	-	-	-	-	■	-	-	-	-	-	-	-
Обонятельный анализатор	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ноцицепция	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-	-	-	-
Антиноцицепция	■	■		■	-	-	-	-	-	■	■			
Околоводопроводное вещество	■	■	-	■	-	-	■	-	■	-	-	-	-	-
Проприоцепция	-	■	-	■	-	-	-	-	-	■	-	-	-	-
Висцерорецепция														
Хеморецепторы (CO_2/H^+)	■						■							
Механорецепторы бронхов	■						■		■	■				
Механорецепторы мочевого пузыря	■						■							
Механо- и хеморецепторы кишечника										■	■			
Рецепторы «тошноты»										■				

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала. Для регионов указано наличие рецепторов данной струкутры, но это не означает, что доказана их причастность к сенсорному анализу.

4.8. Участие 5НТ-ергических механизмов головного мозга в формировании эмоционального состояния

Терминология. Эмоциональное состояние может проявляться в виде эмоции, аффекта, настроения, чувства и переживания.

Эмоции (от лат. emoveo – потрясаю, волную) – это средний по продолжительности процесс, отражающий субъективное оценочное отношение к существующим или возможным ситуациям. У человека эмоции порождают переживания удовольствия, неудовольствия,

страха, робости и другие состояния. В отличие от чувств, эмоции не имеют объектной привязки, т. е. они возникают не по отношению к кому или чему-либо, а по отношению к ситуации в целом. В отличие от аффектов, эмоции могут практически не иметь внешних проявлений, значительно продолжительнее по времени и слабее по силе. В отличие от настроений, эмоции могут меняться достаточно быстро и протекать более интенсивно.

Аффект (лат. affectus – страсть, душевное волнение) – эмоциональный процесс, характеризующийся кратковременностью и высокой интенсивностью, сопровождающийся резко выраженными двигательными проявлениями и изменениями в работе внутренних органов. Аффекты отличаются от эмоций, чувств и настроений кратковременностью и большой интенсивностью.

Настроение – это достаточно продолжительный эмоциональный процесс невысокой интенсивности, образующий эмоциональный фон для текущих психических процессов. В отличие от понятия «чувство», настроение не имеет объективной привязки, т. е. оно возникает не по отношению к кому или чему-либо, а по отношению к жизненной ситуации в целом. Поэтому настроение, в отличие от чувств, не может быть амбивалентным, т. е. оно не может быть одновременно и плохим, и хорошим. В отличие от аффекта и эмоции, настроение может не иметь внешних проявлений, при этом оно значительно продолжительнее по времени и слабее по силе.

Чувство – это эмоциональный процесс человека, отражающий субъективное (и, как правило, бессознательное) оценочное отношение к реальным или абстрактным объектам, т. е. отражающий смыл реальных событий. Чувство отличается от аффекта, эмоций и настроения тем, что оно привязано к объектам, т. е. оно возникает по отношению к кому или чему-либо, а не в целом к ситуации. Оно более продолжительное, чем эмоции и аффект.

Переживания – это субъективно-психическая сторона эмоциональных процессов, не включающая физиологические составляющие.

Физиологические аспекты эмоций. Считается, что центры регуляции эмоций сосредоточены преимущественно в префронтальной коре и в лимбической системе, в том числе в таких ее структурах, как гиппокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, прилежащее ядро (nucleus accumbens), поясная извилина, а также вентральная область покрышки, или ВОП. Многие авторы указывают, что прямое отношение к формированию эмоций имеют ДЯШ. В целом перечис-

ленные структуры образуют так называемую мезокортиколимбическую систему мозга, в которой межнейрональные связи имеют дофамин-, норадреналин-, 5НТ-, глутамат-, опиоид-, ГАМК- и М-холинергическую природу. Полагают, что именно мезокортиколимбическая система мозга реализует функцию подкрепления условнорефлекторной деятельности человека и животных, а механизмы положительного подкрепления реализуются через активацию так называемой системы вознаграждения (reward system). Центральным звеном системы вознаграждения являются дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки и проекции этих нейронов в прилежащее ядро и в префронтальную кору. Процесс вознаграждения заключается в том, что на нейроны прилежащего ядра через дофаминовые ($Д_1$- и $Д_2$-) рецепторы воздействует дофамин как медиатор аксонов дофаминергических нейронов вентральной области покрышки. Вероятно, на эти же нейроны прилежащего ядра подается возбуждение от норадренергических нейронов голубого пятна и 5НТ-ергических нейронов ДЯШ продолговатого мозга. Центральная роль в системе вознаграждения принадлежит опиоидам и их рецепторам (мю-, дельта- и каппа-), которые расположены на тормозных ГАМК-ергических нейронах, контролирующих состояние дофаминергических нейронов А10 вентральной области покрышки. Опиоиды при активации мю- и дельта-опиоидных рецепторов тормозят ГАМК-интернейроны и тем самым снимают их тормозное влияние на дофаминергические нейроны А10 ВОП. Это усиливает выделение дофамина и возбуждает дофаминергические нейроны прилежащего ядра, которые, в свою очередь, возбуждают дофаминчувствительные нейроны префронтальной коры. Тем самым формируется ощущение награды, или положительные эмоции (наслаждение, удовлетворение, эйфория). При торможении дофаминергических нейронов А10 ВОП, которое, в частности, происходит при активации каппа-опиоидных рецепторов ГАМК-нейронов, продукция дофамина в дофаминергических нейронах прилежащего ядра снижается. Это сопровождается формированием чувства тревоги и дисфории (синдром отмены). Считается, что дофаминергический путь является единой точкой приложения для веществ, влияющих на мотивации (аддиктивные или наркогенные агенты), а выделение дофамина из дофаминергических нейронов прилежащего ядра является основой эйфории, возникающей при воздействии психоактивных веществ. В обычной жизни чувство наслаждения возникает от приема пищи, при сексуальной активности и при выполнении любимых ви-

дов деятельности, необходимой для выживания и продолжения рода, при достижении социального успеха. Ряд веществ, поступающих в организм, также способен активировать систему вознаграждения, но их действие во много раз сильнее естественных активаторов системы вознаграждения, так как возникают приятные ощущения: удовольствие, чувство блаженства, наслаждения, эйфория, хотя при этом формируется потребность в их частом употреблении, что принуждает человека любыми способами достичь этого. Как известно, такими веществами являются наркотики и алкоголь.

Роль 5НТ-ергических механизмов в формировании эмоционального состояния (общие представления). 5НТ-ергические механизмы являются участниками физиологических процессов, лежащих в основе эмоций, т. е. субъективных переживаний. Среди них – 5НТ-ергические механизмы орбитофронтальной коры, ДЯШ, гипоталамуса, прилежащего ядра, миндалины, гиппокампа и поясной извилины. В частности, аксоны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ контактируют с нейронами новой коры, в том числе с нейронами орбитофронтальной коры, а также с нейронами лимбической системы, в том числе с нейронами миндалевидного комплекса, прилежащего ядра, гиппокампа, гипоталамуса. Это означает, что 5НТ-ергические нейроны ядер шва могут изменять состояние 5НТ-чувствительных нейронов тех регионов головного мозга, которые ответственны за формирование эмоций. В свою очередь, продукция 5-НТ в ядрах шва, а следовательно, и состояние 5НТ-ергических механизмов эмоциогенных регионов зависит от таких факторов, как 1) кортиколиберин, который тормозит синтез 5-НТ; 2) поток импульсов от фоторецепторов сетчатки, который существенно повышает синтез 5-НТ; 3) поток импульсов от нейронов латеральной уздечки; 4) поток импульсов от холинергических и ГАМК-ергических нейронов головного мозга. Кроме того, продукция 5-НТ зависит от активации $5HT_{1A}$- и $5HT_{1B}$-рецепторов, которые выполняют функцию ауторецепторов, т. е. по механизму обратной связи регулируют интенсивность выброса 5-НТ в синаптическую щель. В качестве примера можно привести представление о том, что положительные эмоции, возникающие при выкуривании сигареты, обусловлены усилением синтеза 5-НТ в нейронах ядер шва за счет активации их Н-холинорецепторов [196], а также данные о том, что развитие сезонной депрессии в условиях полярной ночи обусловлено снижением продукции 5-НТ в нейронах ядер шва вследствие уменьшения потока импульсов от сетчатки глаза [142].

Считается, что 5НТ-ергические нейроны ядер шва участвуют в обработке эмоционально значимой информации, регулируя тем самым настроение, т. е. эмоциональное состояние. Это реализуется за счет взаимодействия 5НТ-ергических нейронов ядер шва с нейронами префронтальной коры, прилежащего ядра, миндалины и гиппокампа. Префронтальная кора (в том числе и орбитофронтальная кора) содержит 5НТ-чувствительные нейроны, в которых экспрессированы $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$- и $5HT_6$-рецепторы. Показано, что 5НТ-чувствительные нейроны префронтальной коры участвуют в регуляции эмоционального состояния, в том числе в регуляции эмоциональных реакций на стрессовые воздействия. Так как аксоны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ контактируют с 5НТ-чувствительными нейронами префронтальной коры, то это означает, что нейроны ДЯШ могут вносить коррективы в деятельность этих нейронов, а тем самым корректировать эмоциональное состояние. Полагают [114, 115], что 5-НТ, выделяемый из аксонов нейронов ДЯШ, воздействует на постсинаптические и пресинаптические рецепторы нейронов префронтальной коры и тем самым участвует в формировании настроения. При этом активация $5HT_{1A}$-рецепторов нейронов медиальной префронтальной коры вызывает гиперполяризацию этих нейронов, в то время как активация $5HT_{2A}$-рецепторов приводит к деполяризации нейронов. В префронтальной коре 5-НТ может также инициировать возбуждение ГАМК-нейронов (за счет взаимодействия с $5HT_{2A}$- и $5HT_3$-рецепторами) или ингибировать эти нейроны (за счет взаимодействия с $5HT_{1A}$-рецепторами). Это означает, что настроение будет меняться за счет того, на какие рецепторы и на какие нейроны будет направлено воздействие 5НТ-ергических нейронов ДЯШ. При низком содержании 5-НТ в этих окончаниях формируется агрессивное состояние, тревожность, депрессия, а при высоком содержании – блаженство [130, 255]. Не случайно ингибиторы обратного захвата 5-НТ в ряде случаев способны снимать указанные выше негативные состояния. Предполагают, что в процессе 5НТ-ергических воздействий со стороны нейронов ДЯШ на нейроны префронтальной коры имеется посредник в виде эндоканнабиноида как компонента анандамид-сигнализации [286].

Считается, что миндалина, или миндалевидный комплекс, наряду с префронтальной корой является основной структурой, в которой происходит обработка эмоционально значимой информации, что в итоге отражается на формировании различных эмоций, в том числе

тревоги, страха, агрессивности. Показано, что аксоны 5НТ-ергических нейронов ДЯШ активируют $5HT_{2A}$-рецепторы, расположенные на глутаматергических пирамидных нейронах и на ГАМК-ергических интернейронах миндалины, и тем самым участвуют в регуляции их активности, что отражается на эмоциональном состоянии. Это происходит за счет того, что при активации $5HT_{2A}$-рецепторов возрастает выброс глутамата как возбуждающего медиатора и выброс ГАМК как тормозного медиатора. От соотношения этих медиаторов, вероятно, и зависит характер формируемых эмоций.

Важную роль в формировании эмоций играют потоки импульсов от 5НТ-ергических нейронов ДЯШ к 5НТ-чувствительным нейронам прилежащего ядра, одной из центральных структур системы вознаграждения. Нейроны прилежащего ядра содержат $5HT_{1B}$-, $5HT_3$- $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. Вероятно, с участием этих рецепторов 5НТ-ергические нейроны ДЯШ вызывают появление положительных эмоций. Полагают [123], что 5НТ-чувствительные нейроны прилежащего ядра являются по своей природе М-холинергическими нейронами, т. е. на мембране этих нейронов содержатся указанные виды 5НТ-рецепторов. Их активация приводит к торможению М-холинергических нейронов прилежащего ядра, что снимает их тормозное влияние на активность дофаминергических нейронов прилежащего ядра. Это приводит к активации дофаминергических нейронов прилежащего ядра и дофаминергических нейронов префронтальной коры. Помимо 5НТ-ергических воздействий тормозное влияние на М-холинергические нейроны прилежащего ядра оказывает также белок шаперон 11. Когда его содержание снижено, то М-холинергические нейроны возбуждены и тем самым блокируют выделение дофамина дофаминергическими нейронами прилежащего ядра. Итак, при торможении М-холинергических нейронов под влиянием 5НТ-ергических воздействий и/или шаперона 11 возрастает активность дофаминергических нейронов, что формирует положительные эмоции, например чувство приятного. По описанному механизму, вероятно, возникают чувство насыщения, чувство приятного при приеме пищи, при приеме сахара, при сексуальной активности. Все это подкрепляет пищевое и сексуальное поведение. При низком уровне 5-НТ эти тормозные влияния на М-холинергические нейроны ослабляются, следствием чего является снижение активности дофаминергических нейронов прилежащего ядра и префронтальной коры, что приводит к депрессии. Поэтому ингибиторы обратного захвата 5-НТ, по-

вышая содержание 5-НТ в межклеточных пространствах, восстанавливают способность 5НТ-ергических нейронов ДЯШ тормозить М-холинергические нейроны прилежащего ядра и тем самым снимают депрессию.

5НТ-ергические нейроны ядер шва посылают свои нейроны к гиппокампу, 5НТ-чувстивительные нейроны которого содержат $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. Не исключено, что по своей природе эти 5НТ-чувстительные нейроны гиппокампа, так же как и нейроны прилежащего ядра, являются М-холинергическими нейронами, которые под влиянием 5-НТ тормозят свою активность. Если влияние 5НТ-ергических нейронов ДЯШ ослаблено, то М-холинергические нейроны продуцируют ацетилхолин, что повышает агрессивность и тревожность. У мышей такое состояние снимается блокаторами М-холинорецепторов (атропином) либо ингибитором обратного захвата 5-НТ [124]. С этих позиций мы не исключаем, что открытый нами [43, 44, 61] эндогенный блокатор М-холинорецепторов (ЭБМХР) может проявлять антидепрессантный эффект, делает человека устойчивым к формированию депрессивного состояния.

Сведения о прямой связи аксонов 5НТ-ергических нейронов ДЯШ с 5НТ-чувствительными нейронами поясной извилины отсутствуют. Однако вероятность наличия такой связи и участия нейронов поясной извилины в формировании эмоций достаточно велика. Действительно, известно, что поясная извилина содержит 5НТ-чувствительные нейроны, содержащие $5HT_{1A}$-рецепторы, экспрессия которых даже выше, чем в нейронах ДЯШ. Полагают, что у животных и человека функция 5НТ-ергических нейронов поясной извилины (совместно с нейронами правой префронтальной коры) заключается в торможении эмоциональных реакций. Показано [186], что ИОЗС, т. е. ингибиторы обратного захвата 5-НТ (циталопрам, эсциталопрам), повышают активность нейронов задней части поясной извилины. Косвенно это указывает на то, что при взаимодействии 5-НТ с $5HT_{1A}$-рецепторами происходит активация нейронов поясной извилины. Это способствует созданию оптимального уровня настроения.

Известно, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ контактируют с нейронами энторинальной коры, которая является частью гиппокампальной извилины. Не исключено, что нейроны этой структуры также имеют отношение к формированию эмоций, коррекцию которых осуществляют нейроны ДЯШ.

Важным для понимания формирования различных видов эмоционального состояния, настроения, аффективного состояния является

представление о том, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ имеют функциональную организацию и определенную топографию. Так, часть 5НТ-ергических нейронов ДЯШ способствует формированию тревоги (это нейроны кроватного ядра, или bed nucleus, а также дорзальная и каудальная часть ДЯШ). Вторая часть нейронов ДЯШ (нейроны вентролатеральной части ДЯШ совместно с нейронами серого околоводопроводного вещества), наоборот, ингибируют тревожно-панические или подобные им реакции. Третий вид нейронов ДЯШ (нейроны межпучковой части ДЯШ) обеспечивают антидепрессантный эффект, который, однако, резко уменьшается при снижении уровня 5-НТ в нейронах ДЯШ, что приводит к формированию депрессии, которая может быть снята под влиянием ИОЗС.

Палитра эмоциональных состояний человека. Представленные выше данные убедительно свидетельствуют о важной роли 5НТ-ергических нейронов ДЯШ, а также префронтальной коры и структур лимбической системы в формировании эмоций. Однако остается во многом неясно, каким образом у человека и животных формируется вся многочисленная палитра эмоциональных состояний. Основная задача продолжения последующих разделов заключается в попытке оценить конкретную роль 5НТ-ергических механизмов соответствующих структур мозга в формировании тех или иных эмоций, характерных для здорового человека, находящегося в различных жизненных ситуациях, т. е. при обычном эмоциональном состоянии (эутимия), при повышенном эмоциональном состоянии (гипертимия, эйфория, экстаз) или при пониженном (гипотимия, дисфория, тревога, страх) эмоциональном состоянии. Так как многие эмоциональные состояния здорового человека носят кратковременный характер, например вспышка агрессии или возникновение чувства тревоги при нахождении в ночное время на улице города, то при обсуждении этих вопросов, вероятно, целесообразно опираться на данные, полученные при изучении нарушений эмоционального статуса, имеющих длительный, затяжной характер. Согласно современной классификации нарушений эмоционального состояния человека [40, 58], известны такие отклонения от нормы, как повышенное настроение и пониженное настроение. При характеристике повышенного настроения выделяют как минимум четыре варианта, а именно: 1) гипертимию – болезненно повышенное настроение, сопровождающееся чувством радости, силы, энергетического подъема, в результате чего снижается глубина и направленность познавательных процессов, что является

основным симптом маниакальных синдромов; 2) эйфорию – болезненно повышенное настроение, сопровождающееся чувством удовольствия, комфорта, благополучия, расслабленности, что препятствует познавательным процессам (эйфория, как известно, встречается при интоксикациях инфекционного, алкогольного или наркотического характера); 3) морию – веселое возбуждение с дурашливостью, детскостью, паясничанием, склонностью к плоским и грубым шуткам; всегда сопровождается симптомами интеллектуального снижения при глобальной деменции; 4) экстаз – гипертимия с преобладанием восторга, вплоть до исступленного восхищения, чувства прозрения, озарения; экстаз часто сочетается с растерянностью, кататоническими проявлениями, онейроидным (грезоподобным) помрачением сознания.

При характеристике пониженного настроения выделяют как минимум четыре варианта: 1) гипотимию – болезненно пониженное настроение, переживаемое как грусть, печаль, уныние, угнетенность, подавленность, скорбь, щемление, чувство безысходности, сопровождающееся чувством физического неблагополучия, пассивности, беспомощности, суицидными мыслями и поступками; гипотимия характерна для депрессивных синдромов; 2) дисфорию – болезненно пониженное настроение, сопровождающееся раздражительно-тоскливо-злобным, мрачным чувством; оно может возникать и оканчиваться внезапно и может длиться часами или днями, и во время дисфории нередко возникает агрессивное поведение; 3) тревогу, т. е. пониженное настроение (гипотимия) в сочетании с ожиданием несчастья и чувством внутреннего напряжения, внутренним волнением, беспокойством, напряжением, чувством томительного ожидания грядущей беды, отчаянием, опасениями за судьбу родных; нередко при этом состоянии возникает зуд или внутренняя дрожь, а также психомоторное возбуждение; тревога встречается при многих острых психозах, при тревожной депрессии, в пожилом и старческом возрасте; 4) страх, т. е. переживание сиюминутной опасности с ощущением непосредственной угрозы жизни, благополучию, вызванное болезненным психическим состоянием без реального основания; встречается в рамках острых психозов или при неврозах навязчивых состояний в рамках фобий.

Различают также депрессивный синдром, основу которого составляет депрессивная триада, включающая: а) болезненно пониженное настроение (гипотимию); б) идеаторные нарушения, т. е. фикси-

рованность переживаний на определенной тематике; в) психомоторные нарушения в виде общей заторможенности, снижения поведенческой и волевой активности.

К патологическим состояниям эмоциональной сферы относят также агрессивность, т. е. предрасположенность человека к поведению, целью которого является причинение вреда окружающему либо подобное аффективное состояние (гнев, злость). Чаще всего агрессивность рассматривается как вариант патологического аффективного состояния, т. е. патологического аффекта. Под агрессивностью также понимают свойство личности, выраженное в предпочтении использования насильственных методов для достижения своих целей. Иначе говоря, агрессивность – это готовность проявлять агрессию, т. е. насильственный захват так называемых ресурсов, к которым относят еду, полового партнёра, власть, доход, престиж, территорию, психологический комфорт. К патологическим состояниям эмоциональной сферы относят также наркоманию и алкоголизм.

Полагают, что с участием 5-НТ, очевидно, регулируется и характер настроения в условиях нормы, т. е. в различных условиях у человека может быть повышенное настроение, например при общении с любимой женщиной, при прослушивании музыкального произведения, при просмотре кино, театральных постановок, спортивных игр, при чтении художественных книг, при участии в спортивных играх и т. п. и, наоборот, у человека может снижаться настроение – печаль при известии о трагических событиях или о смерти близких людей, при неудачах в работе. Следовательно, все эти изменения в настроении здорового человека должны иметь конкретные механизмы, в которые вовлечены 5-НТ и 5НТ-рецепторы. Ниже приводятся данные, касающиеся возможного участия 5-НТ в формировании эутизма, гипотимии, гипертимии, агрессивности и других нарушений эмоционального состояния человека.

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании «нормального» настроения, или эутимии. Считается, что именно 5-НТ как наиболее древняя сигнальная молекула причастен к формированию «нормального» настроения, или эутимии. Так, полагают, что способность человека эффективно реагировать на эмоциональную информацию, содержащуюся в человеческом голосе, зависит от уровня 5-НТ в мозге [164]. Используя методику вызванных потенциалов (ВП), эти авторы показали, что младенцы различают эмоции на ранней стадии обработки сенсорной информации, а взрослые – на более поздних

этапах обработки семантической информации, при этом у взрослых различия в ВП на положительные и на отрицательные эмоции зависят от наличия полиморфизма гена транспортера 5-НТ. Основным аргументом в пользу серотониновой гипотезы эутимии являются многочисленные данные о том, что острое истощение триптофана (the acute tryptophan depletion, ATD) у здоровых людей, как правило, снижает настроение, а повышение содержания триптофана в пищевом рационе, или усиление освещенности сетчатки, наоборот, улучшает настроение. Предполагается [120], что способность музыки повышать настроение обусловлена тем, что под ее влиянием возрастает содержание 5-НТ в головном мозге. Снижение содержания триптофана и связанное с этим снижение настроения отмечено при активации кинуренинового пути метаболизма триптофана, т. е. при повышении активности ИДО и/или ТДО, что характерно для женщин при физиологически протекающей беременности и в послеродовом периоде, а также у пациентов, имеющих воспалительные заболевания или раковую опухоль.

Считается, что 5-НТ формирует «нормальное» настроение с участием $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторов. Полагают [120], что $5HT_{1A}$-рецепторы играют ключевую роль в формировании настроения, а их дисфункция вызывает расстройства настроения. Поэтому лиганды $5HT_{1A}$-рецепторов, могут использоваться как стабилизаторы настроения. Показано также, что экспрессия $5HT_{1A}$-рецепторов снижается под влиянием стресса (у экспериментальных животных), что вызывает снижение у них настроения, а хлористый литий повышает экспрессию $5HT_{1A}$-рецепторов и эффективность их активации, что и лежит в основе лечебного эффекта хлористого лития при маниакально-депрессивных состояниях.

Итак, в основе механизма формирования «нормального» настроения, или эутимии, лежит активность 5НТ-ергических нейронов ДЯШ, в том числе специализирующихся на антидепрессантной и анксиолитической активности, а также активность нейронов прилежащего ядра, префронтальной коры и гипоталамуса. Показано, что участию 5-НТ в формировании эутимии способствуют окситоцин и кортиколиберин. Окситоцин (как награда за социальное поведение) повышает выделение 5-НТ в нейронах прилежащего ядра [332], а кортиколиберин повышает продукцию 5-НТ в нейронах ДЯШ [358].

В то же время отдельные авторы отрицают роль 5-НТ в формировании эутимии, полагая, что ключевую роль играют кинуренины, в том числе кинуреновая кислота [211, 372].

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании пищевого насыщения и пищевого поведения. Как уже отмечалось выше, прием пищи должен вызывать удовольствие, т. е. положительное эмоциональное состояние (пищевое насыщение), которое помимо формирования положительных эмоций заставляет человека прекращать прием пищи. В основе пищевого насыщения, как уже отмечалось выше, лежит функционирование «системы вознаграждения» (reward system). Ее центральным звеном являются дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП), дофаминергические нейроны прилежащего ядра и дофаминергические нейроны префронтальной коры. Общепризнано, что отсутствие сенсорного пищевого насыщения является одной из основных причин переедания, приводящего к ожирению. Многие авторы полагают, что определенную роль в формировании удовольствия от приема пищи, а следовательно, и в формировании пищевого насыщения играет 5НТ-ергическая система. Предполагается, что это участие проявляется в том, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ воздействуют на 5НТ-чувствительные нейроны гипоталамуса и нейронов, входящих в систему вознаграждения. Полагают, что вероятность формирования удовольствия от принятой пищи, а следовательно, и вероятность формирования сенсорного пищевого насыщения тем выше, чем выше уровень 5-НТ в мозге, а в реализации этого влияния 5-НТ участвуют $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{4}$-, $5HT_{6}$- и $5HT_{7}$-рецепторы. При недостаточности 5НТ-ергического влияния вследствие низкого уровня 5-НТ или вследствие низкой эффективности активации 5НТ-рецепторов имеет место низкий уровень сенсорного насыщения, что и приводит к формированию булемии и ожирения.

Маниакальная фаза биполярного расстройства как отражение существования механизмов, формирующих повышенное настроение (гипертимию). Биполярное расстройство, или маниакально-депрессивный синдром, встречается у 0,4–1,6% людей. Он протекает преимущественно в виде маниакального состояния, на смену которому может приходить депрессивное состояние. Ряд авторов считает, что в основе биполярного расстройства лежит гипофункция 5НТ-ергического механизма, которая обусловлена снижением уровня 5-НТ, в том числе вследствие низкой активности транспортера 5-НТ (из-за наличия полиморфизма его гена), либо вследствие низкой активности триптофангидроксилазы, либо вследствие повышенной (за счет полиморфизма гена) активности альдегиддегидрогеназы-2, принимаю-

щей участие в метаболизме 5-НТ. Другой причиной может быть низкая эффективность активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов, которая возникает в результате снижения экспрессии этих рецепторов (вследствие наличия полиморфизма в их генах или под влиянием избыточной продукции кортизола). Представление о снижении эффективности активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов подтверждается почти 50-летней практикой использования при биполярном расстройстве хлористого лития, который, как стало недавно известно [246], повышает экспрессию $5HT_{1A}$-рецепторов и тем самым снижает маниакальные и депрессивные компоненты биполярного расстройства.

Все эти данные позволяют нам предположить, что гипертимия, т. е. повышенное, веселое настроение, может быть следствием временного снижения экспрессии $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов или снижения эффективности их активации, а склонность к экстравагантным выходкам, к розыгрышам, к рискованному поведению является результатом снижения уровня 5-НТ. Можно также предположить, что в головном мозге продуцируются эндогенные блокаторы 5НТ-рецепторов, при высоком уровне содержания которых формируется гипертимия, т. е. повышенное настроение.

Действие 5НТ-зависимых наркотиков как отражение наличия механизмов, формирующих повышенное настроение (гипертимию). При приеме наркотиков, как известно, повышается настроение, т. е. формируется гипертимия, эйфория, мория, т. е. веселое возбуждение, экстаз. В основу современного взгляда на механизм действия наркотиков положено представление о существовании системы вознаграждения, в которую входят дофаминергические нейроны вентральной области покрышки (ВОП), прилежащего ядра и префронтальной коры. Полагают, что наркотики влияют на деятельность системы вознаграждения, в том числе повышают высвобождение аксонами нейронов ВОП дофамина, который воздействует на дофаминовые рецепторы нейронов прилежащего ядра и префронтальной коры. Все это доставляет человеку приятные ощущения: удовольствие, чувство блаженства, наслаждения, эйфорию – и принуждает человека в дальнейшем повторять поведение, которое содействовало бы достижению этого уровня настроения. При этом отмечается, что действие наркотических веществ на систему вознаграждения во много раз превышает действие секса, приема пищи, социального успеха и других естественных активаторов системы вознаграждения. Приём всех наркотиков, независимо от их природы и механизма действия, вызывает уси-

ленный приток дофамина к нейронам прилежащего ядра, хотя способ этого повышения определяется природой наркотика. Например, кокаин и амфетамины блокируют работу транспортера дофамина, повышая тем самым содержание дофамина, а героин, морфий и другие опиаты угнетают активность тормозных ГАМК-ергических нейронов ВОП и тем самым активируют дофаминергические нейроны ВОП и выделение из них дофамина [258]. Отметим, что опиоиды тормозят ГАМК-ергические нейроны за счет активации мю- и дельта-рецепторов, но усиливают тормозное действие ГАМК-нейронов при активации их каппа-рецепторов, в результате чего продукция дофамина в дофаминергических нейронах прилежащего ядра снижается. Это сопровождается формированием чувства тревоги и дисфории (синдром отмены). Кроме того, опиаты способны непосредственно возбуждать дофаминергические нейроны прилежащего ядра и тем самым порождать мощнейший сигнал вознаграждения [258]. Именно подобный сигнал вознаграждения порождает стремление повторять прием наркотического вещества и в конечном итоге формирует навязчивое влечение к наркотическим веществам, т. е. наркоманию. Многие авторы полагают, что 5НТ-ергическая система также имеет прямое отношение к действию наркотиков, в том числе кокаина, героина, амфетамина, апоморфина, метилендиоксиметамфетамина, или «экстази», ЛСД, мескалина, псилоцибина, ибогаина и никотина. Дело в том, что часть из указанных наркотиков являются ингибиторами обратного захвата (ИОЗ) 5-НТ (например, «экстази»), часть – ИОЗ 5-НТ и дофамина (галлюциноген ибогаин), часть – ИОЗ 5-НТ и норадреналина (метамфетамин), а часть – ИОЗ 5-НТ, дофамина и норадреналина (кокаин), хотя, по данным других авторов, кокаин является преимущественно ИОЗ 5-НТ. В целом при действии указанных наркотиков в мозге повышается содержание 5-НТ, что и рассматривается как один из основных механизмов действия наркотиков. При этом показано, что повышение уровня 5-НТ приводит к активации $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{5A}$- и $5HT_{5B}$-рецепторов, т. е. к активации шести видов рецепторов из 15 известных на сегодня 5НТ-рецепторов. Отдельные авторы полагают, что ряд наркотиков являются не активаторами указанных рецепторов, а их обратными агонистами, т. е., присоединяясь к сайту рецептора, они аллостерически снижают эффективность активации этих рецепторов, т. е. действуют подобно эндогенному блокатору М-холинорецепторов (ЭБМХР). В частности, такой эффект установлен в отношении галлюциногена ибогаина. В це-

лом полагают, что активация 5НТ-рецепторов или торможение некоторых из них повышает работу дофаминергических нейронов системы вознаграждения, что и вызывает все варианты проявления повышения настроения. При этом прилежащее ядро является одним из важнейших компонентов системы вознаграждения: при появлении «приятных сигналов» дофаминергические нейроны этого ядра за счет активации $Д_1$- и $Д_2$-рецепторов получают возбуждающее воздействие от дофаминергических нейронов вентральной области покрышки (ВОП). Если это возбуждение достаточно выражено, то дофаминергические нейроны прилежащего ядра передают возбуждение на дофаминчувствительные нейроны префронтальной коры и тем самым формируют ощущение награды, или положительные эмоции (наслаждение, удовлетворение, эйфория). На эти же дофаминергические нейроны прилежащего ядра подается возбуждение от норадренергических нейронов голубого пятна и от 5НТ-ергических нейронов ДЯШ, а также от ГАМК-ергических нейронов прилежащего ядра. Это означает, что 5НТ-ергические нейроны ДЯШ способны модулировать реакцию нейронов прилежащего ядра на импульсы, поступающие к ним от дофаминергических нейронов А10 ВОП. Пока остается неясным, за счет какого механизма 5-НТ усиливает выделение дофамина: за счет активации дофаминергических нейронов прилежащего ядра либо за счет торможения ГАМК-ергических нейронов прилежащего ядра, которые в отсутствии 5-НТ оказывают тормозное влияние на дофаминергические нейроны. Важно отметить, что часть наркотиков сами по себе являются агонистами 5НТ-рецепторов. Например, галлюциноген ЛСД рассматривается как частичный агонист $5НТ_{2А}$- или $5НТ_{5А}$-рецепторов, а галлюциногены мескалин и псилоцибин являются частичными агонистами $5НТ_{2А}$-рецепторов [190].

Известно, что каждый наркотик вызывает свои, характерные для него психические изменения. К этому добавим, что героин действует через $5НТ_{1В}$-рецепторы, но при условии, что ген этих рецепторов имеет одиночные нуклеотидные полиморфизмы. ЛСД, а также мескалин и псилоцибин являются частичными агонистами $5НТ_{2В}$- и $5НТ_{5А}$-рецепторов. Амфетамин, вероятнее всего, активирует $5НТ_{1А}$- и $5НТ_{1В}$-рецепторы, а никотин активирует $5НТ_{2С}$- или $5НТ_{2А}$-рецепторы. Таким образом, повышение настроения возможно при увеличении содержания 5-НТ в мозге и при активации шести типов 5НТ-рецепторов системы вознаграждения ($5НТ_{1В}$-, $5НТ_{2А}$-, $5НТ_{2В}$-, $5НТ_{2С}$-, $5НТ_{5А}$- и

$5HT_{5B}$-рецепторы) из 15 известных либо при модуляции эффективности их активации.

Отметим, что формирование наркомании, т. е. состояния навязчивого влечения к наркотическим веществам, формируется очень быстро – после нескольких приемов наркотических веществ, независимо от механизма их действия. Это связано с формированием стойких биохимических, физиологических и структурных изменений в нейронах системы вознаграждения, которые сохраняются долгие годы даже после прекращения потребления препаратов, т. е. обусловлено явлением патологической пластичности мозга. В обычных условиях пластичность обеспечивает процессы памяти и мышления, но при приеме наркотических средств именно пластичность формирует непреодолимое влечение к наркотику. Пластичность проявляется в том, что на дендритах нейронов прилежащего ядра появляются дополнительные шипики, новые синапсы, меняется число дофаминовых рецепторов, что, кстати, отражается на плотности Д-рецепторов лимфоцитов крови. Также меняются свойства ионных каналов нейронов прилежащего ядра, интенсивность обратного захвата дофамина и, вероятно, эффективность проведения сигнала от дофаминовых рецепторов к внутриклеточным эффекторам нейронов, что в конечном итоге и повышает восприятие дофамина. Полагают, что в основе всех этих перестроек, наблюдаемых в нейронах системы вознаграждения, лежит изменение синтеза белковых молекул вследствие экспрессии ряда генов под влиянием транскрипционных факторов, которые активируются при повторном приеме наркотиков. Транскрипционные факторы также имеют белковую природу. Они, воздействуя на промоторы соответствующих генов, вызывают экспрессию этих генов. Известно, что транскрипционные факторы предсуществуют внутри нейронов (в зависимости от наследственности их может быть мало или, наоборот, много), но, как правило, они находятся в неактивной форме. Под влиянием наркотиков эти факторы активируются на длительное время, что и формирует годами существующее влечение к наркотику. К факторам транскрипции относятся фактор CREB, или cAMP response element-binding protein, или цАМФ-зависимый элемент-связывающий белок, фактор CART, или фактор транскрипции, регулируемый кокаином и амфетамином, фактор delta-fosB и транскрипционный ядерный фактор каппа В, или NF-kappa B, или nuclear factor kappa B. Наиболее изученным является фактор delta-fosB. Его активация происходит за счет фосфорилирования остатка серина

27 (Ser27). Считается, что благодаря этому фактору повышается чувствительность нейронов прилежащего ядра к дофамину, увеличивается эффективность действия дофамина на эти нейроны, повышается число шипиков на нейронах. Все это заставляет наркоманов активно искать наркотик. Полагают, что чем выше содержание этого фактора в нейронах прилежащего ядра, тем выше вероятность формирования влечения к наркотику, алкоголю, никотину. По мнению ряда авторов, при получении удовольствия от естественных действий (прием пищи, секс, выполнение социально значимых действий) также изменяется содержание транскрипционных факторов; это обучает человека повторять такие приятные и полезные действия, но степень этих изменений во много раз слабее, чем при действии наркотиков. Полагают, что при формировании влечения к наркотикам пластичность затрагивает и другие нейроны, участвующие в функционировании системы вознаграждения, в том числе глутаматергические и опиоидергические нейроны. Однако ключевой эффект – это изменение дофаминергических нейронов системы вознаграждения.

Участие 5НТ-ергической системы в механизме формирования наркомании, т. е. пристрастия к употреблению наркотиков, действие которых связано с 5НТ-ергической системой, пока остается неясным. Известно, что вероятность формирования пристрастия к табаку у людей с высоким уровнем 5-НТ в плазме крови выше, чем у людей с низким уровнем 5-НТ. Наличие полиморфизма гена $5HT_{1B}$-рецептора повышает вероятность формирования кокаиновой и героиновой зависимости, а также вероятность формирования алкоголизма. Все эти вопросы, так же как и вопросы целесообразности применения 5НТ-ергических средств для профилактики и лечения наркомании, остаются пока нерешенными. При этом главным направлением профилактики является создание условий для принятия правильных (нерисковых) решений, т. е. поддержание оптимального содержания 5-НТ в мозге.

Алкоголь и настроение. Общеизвестно действие алкоголя как вещества, вызывающего анксиолитический эффект, повышающего настроение и вызывающего веселость. Оказалось, что при приеме алкоголя уровень 5-НТ не возрастает, а наоборот, снижается [121, 148]. Вероятнее всего, это вызвано тем, что алкоголь в определенной дозе активирует ТДО, что снижает образование 5-НТ и повышает образование кинуренина и продуктов его метаболизма, которые и вызывают указанные эффекты, т. е. анксиолитический эффект, гипертимию, веселость и дурашливость, и, следовательно, эффект алкоголя не связан с рецепторами 5-НТ [121].

В то же время к формированию алкоголизма, т. е. непреодолимой тяги к приему алкоголя, причастны $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{3A}$- и $5HT_{3B}$-рецепторы [92], а низкий уровень 5-НТ в крови повышает вероятность формирования алкоголизма [92, 121], что согласуется с представлением о влиянии уровня 5-НТ на принятие правильного решения. Показано, что тягу к алкоголю снижают антагонисты $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторов, а также повышение уровня 5-НТ в мозге за счет введения триптофана с пищей. Однако прием ИОЗС дал неоднозначные результаты. В целом все это указывает на возможность создания новых методов лечения хронического алкоголизма.

Депрессивное состояние как отражение временного снижения настроения. Как известно [233, 360], депрессия представляет собой психическое расстройство, которое характеризуется «депрессивной триадой»: снижением настроения и утратой способности переживать радость (ангедония), нарушениями мышления (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее и т. д.) и двигательной заторможенностью. При депрессии снижена самооценка, потерян интерес к жизни и привычной деятельности. Гиппократ называл это состояние «меланхолией». Депрессией страдают около 5% детей и подростков в возрасте от 10 до 16 лет, около 10% людей в возрасте от 40 до 65 лет и около 30% – в возрасте старше 65 лет (преимущественно женщины). Депрессия развивается во время беременности (у 2,5–24,0% женщин) и в послеродовом периоде (у 10–15%), послеродовый блюз – у 25–30% женщин. Депрессия развивается при многих инфекционных заболеваниях, опухолевых процессах и при других ситуациях, при которых активированы ферменты кинуренинового метаболизма триптофана, т. е. ИДО и/или ТДО.

В основе современного представления о патогенезе депрессии лежит серотониновая гипотеза, согласно которой основной причиной развития депрессии является снижение уровня 5-НТ в головном мозге, в том числе в нейронах лимбической системы и префронтальной коры, приводящее к снижению эффективности активации 5НТ-рецепторов нейронов, ответственных за формирование эмоций; при этом снижение эффективности активации рецепторов может быть самостоятельной причиной депрессии даже при нормальном содержании 5-НТ [69, 142, 235]. В рамках серотониновой гипотезы ключевыми являются: 1) вопрос о причинах снижения содержания 5-НТ в головном мозге; 2) вопрос о видах 5НТ-рецепторов, причастных к формированию депрессии, а также о причинах снижения эффективности

их активации при депрессии; 3) вопрос о методах коррекции и лечения депрессии с позиций серотониновой гипотезы. В рамках серотониновой гипотезы было постулировано, что снижение содержания 5-НТ в головном мозге при депрессии может быть результатом уменьшения его синтеза, в том числе: а) в результате уменьшения экспрессии триптофангидроксилазы, б) вследствие низкого содержания триптофана как предшественника синтеза 5-НТ, в том числе по причине превращения триптофана не в 5-НТ, а в кинуренин за счет активации ИДО и /или ТДО, а также вследствие неспособности триптофана пройти через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, снижение содержания 5-НТ в нейронах может быть следствием низкой активности транспортера 5-НТ в 5НТ-ергических нейронах, т. е. недостаточного потока возвращаемого в синапс 5-НТ, а низкое содержание 5-НТ в межнейрональном пространстве – как результат избыточной активности транспортера 5-НТ. Наконец, низкое содержание 5-НТ в головном мозге может быть результатом избыточной активности ферментов, разрушающих 5-НТ (КОМТ, МАО-1 и МАО-2). Все эти предположения были подтверждены многочисленными исследованиями, в том числе данными о развитии депрессий при ситуациях, связанных со снижением уровня 5-НТ, в том числе при использовании метода истощения триптофана, при естественной активации ИДО и ТДО (воспаление, беременность, послеродовое состояние), при наличии полиморфизма гена триптофангидроксилазы либо при нокауте генов триптофангидроксилазы-1 и 2 (в эксперименте), а также данными о повышении уровня 5-НТ (при котором уменьшается симптоматика депрессий) за счет использования ингибиторов обратного захвата 5-НТ (ИОЗС), либо за счет повышения экспрессии триптофангидроксилазы-2 под влиянием эстрогенов или хлористого лития, либо за счет усиления освещенности сетчатки. Пока остается спорным вопрос о роли транспортера 5-НТ в генезе депрессии, так как, согласно серотониновой гипотезе, активность транспортера должна быть избыточной, учитывая эффективность ингибиторов обратного захвата 5-НТ при лечении депрессии. Но исследования показали, что у людей с депрессией экспрессия транспортера 5-НТ не повышена, а, наоборот, снижена. Это указывает на то, что серотониновая гипотеза депрессии нуждается в определенной коррекции и уточнении, в том числе относительно роли транспортера 5-НТ. Дискуссионным является и вопрос о видах 5НТ-рецепторов, причастных к формированию депрессии, и о причинах снижения эффективности их активации при

депрессии. Первоначально считалось, что «виновниками» депрессии являются $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы. Но детальные исследования показали, что депрессия развивается при недостаточной активации постсинаптических $5HT_{1A}$-рецепторов, которая обусловлена низкой аффинностью этих рецепторов к 5-НТ под влиянием гиперсекреции кортизола, либо при наличии полиморфизма в гене этого рецептора, либо вследствие дисфункции этих рецепторов, развивающейся на ранних этапах онтогенеза под влиянием стресса. Кроме того, было показано, что депрессия развивается при недостаточной активации $5HT_{1B}$-рецепторов и/или при избыточной активации $5HT_{1D}$-рецепторов, в то время как данные о роли остальных 5НТ-рецепторов в формировании депрессии оказались противоречивыми или единичными, так же как и сведения об эффективности применения лигандов этих рецепторов при лечении депрессии.

При изучении вопроса о методах коррекции и лечения депрессивных состояний был получен еще ряд важных фактов в пользу серотониновой гипотезы происхождения депрессивных состояний. В частности, многими авторами показана эффективность лечения депрессии с помощью таких лекарственных средств, как 1) ИОЗ 5-НТ (пароксетин, серталин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, вилазодон и дапоксетин); 2) ИОЗ 5-НТ и норадреналина (венлафаксин, десвенлафаксин сукцинат, дулоксетин, метилфенидат, миртазапин); 3) ИОЗ 5-НТ и дофамина (аминорекс); 4) ИОЗ 5-НТ, дофамина и норадреналина (сибутрамин и модафинил); 5) агонисты $5HT_{1A}$-рецепторов (тандоспирон, буспирон), агонисты $5HT_{1B}$-рецепторов; 6) антагонисты $5HT_{1D}$-рецепторов; 7) препараты комплексного действия, в том числе вортиоксетин (агонист $5HT_{1A}$-рецепторов, частичный агонист $5HT_{1B}$-рецепторов, антагонист $5HT_3$-, $5HT_7$- и $5HT_{1D}$-рецепторов и ингибитор транспортера 5-НТ) и вилазодон (частичный агонист $5HT_{1A}$-рецепторов и ингибитор обратного захвата 5-НТ); 8) ингибиторы ИДО (1-метил-триптофан, триптофан, митомицин С; прополис, препарат INCB024360) или ингибиторы ТДО; 9) препараты, повышающие экспрессию триптофангидроксилазы-2 (хлористый литий, эстрогены); 10) триптофан как биологически активная добавка или как компонент пищевого рациона; 11) физические методы, в основе которых лежит повышение уровня 5-НТ, в том числе стимуляция блуждающего нерва, электросудорожная терапия, или электрошок, транскраниальная магнитная стимуляция, или магнито-

терапия, иглорефлексотерапия, светотерапия, ионизация воздуха отрицательными ионами, ароматерапия и музыкотерапия. Многими авторами показано, что восстановление содержания 5-НТ в мозговой ткани до необходимого уровня уменьшает проявление депрессии. Это, в частности, отмечено при приеме ИОЗ 5-НТ, а также при приеме экзогенного триптофана или при усилении освещенности сетчатки глаза.

В то же время в рамках серотониновой гипотезы высказаны положения, дополняющие или расширяющие ее. Так, полагают, что к патогенезу депрессий причастны и другие нейромедиаторы, среди которых – норадреналин, дофамин, ГАМК, глутамат, ацетилхолин, оксид азота (NO), окситоцин, кортиколиберин, холестерин, кинуренин и его метаболиты, нейротрофин, проназа-чувствительный пептид, белок шаперон p11. И лишь в отдельных работах серотониновая гипотеза подвергается существенной критике. Например, Catena-Dell'Osso M. et al. [204] отмечают, что данные, подтверждающие серотониновую гипотезу депрессии, неубедительны, а использование антидепрессантов моноаминергического характера не принесло ожидаемых результатов. Тем не менее в настоящее время серотониновая гипотеза происхождения депрессивного состояния является наиболее обоснованной, и именно благодаря этой гипотезе сформирована современная терапия депрессии.

Итак, с нашей точки зрения, очевидно, можно выделить три варианта патогенеза депрессии: 1) депрессия, обусловленная снижением уровня 5-НТ вследствие активации кинуренинового метаболизма триптофана (кинуренинзависимая депрессия); 2) депрессия, обусловленная снижением уровня 5-НТ вследствие низкой активности триптофангидроксилазы или избыточной активности МАО или транспортера 5-НТ; 3) депрессия, обусловленная дисфункцией 5НТ-рецепторов, т. е. снижением эффективности активации 5НТ-рецепторов. Независимо от причин, вызывающих депрессию, очевидно, что 5-НТ причастен к формированию гипотимии.

Исходя из серотониновой гипотезы формирования депрессий, можно полагать, что хорошее настроение (эунастроение, эутимия) – это результат совместного возбуждения всех 5НТ-чувствительных нейронов лимбической системы и префронтальной коры, которое происходит с участием таких рецепторов, как $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$- и, вероятно, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов, при условии оптимального содержания 5-НТ в этих структурах и в

нейронах ДЯШ и оптимальной эффективности активации указанных рецепторов 5-НТ. Очевидно также, что многие нюансы эунастроения создаются за счет модуляции работы указанных нейронов с участием норадреналина, дофамина, ацетилхолина, глицина, глутамина, ГАМК, опиодных пептидов и других нейромедиаторов и БАВ. Палитра настроения от эунастроения (эутимии) до гипертимии или от эутимии до гипотимии – это пространство огромных размеров, т. е. тончайшая палитра различных чувств и настроений.

Предменструальный синдром, или синдром предменструального напряжения (предменструальная болезнь, циклический синдром, предменструальное дисфорическое расстройство), возникает у части женщин за 2–10 дней до менструации и характеризуется психоэмоциональными (развитие депрессии), вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Они обусловлены блокирующим влиянием метаболитов прогестерона на тормозные ГАМК-ергические нейроны. Эта ситуация усиливается на фоне низкого содержания 5-НТ, при котором формируется депрессия. Поэтому ингибиторы обратного захвата 5-НТ (флуоксетин, пароксетин, сертралин, эсциталопрам, циталопрам) оказались эффективными при данном синдроме. Вопрос о видах 5НТ-рецепторов и механизме участия 5-НТ при данном синдроме не изучен.

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании тревожности и страха (на примере патогенеза тревожных равсстройств). У здоровых людей в повседневной жизни нередко возникает тревожное состояние, т. е. временное снижение настроения, связанное с ожиданием несчастья, с предчувствием беды, с беспокойством за свою судьбу и близких людей. Такое состояние, очевидно, мобилизует человека, повышает его внимание, бдительность, память, мыслительные способности, повышает энергообеспечение организма, в том числе за счет активации симпатической системы. Следовательно, существуют механизмы, обеспечивающие в условиях нормы переход настроения в состояние тревоги, и, судя по данным литературы, 5-НТ играет в этом процессе не последнюю роль, в частности нейроны ДЯШ. Среди 5НТ-ергических нейронов ДЯШ имеются специальные нейроны, возбуждение которых вызывает тревожное состояние. Эти нейроны локализуются в кроватном ядре (bed nucleus), которое находится в составе пути «стриаттерминальная полоска – ДЯШ». Активность этих нейронов управляется по механизму обратной связи с участием ауторецепторов этих нейронов, функцию которых выполняют $5HT_{1A}$-ре-

цепторы, а также с участием кортиколиберина, окситоцина, эстрогенов и агонистов альфа$_1$-адренорецепторов, т. е. веществ, препятствующих развитию тревожности.

Очевидно, что, помимо специализированных нейронов ДЯШ, существуют и другие нейронные пулы, имеющие отношение к формированию тревожности. Так, полагают, что миндалина является основным компонентом нейронных цепей, которые обеспечивают обработку информации, инициирующей тревогу и страх, и в этом важную роль играет 5-НТ, который доставляется в миндалину аксонами нейронов ДЯШ. Кроме того, имеются нейроны, основная функция которых состоит в том, чтобы препятствовать формированию тревожности. Эти нейроны находятся в вентральной области покрышки (ВОП), прилежащем ядре и в префронтальной коре. Так, полагают, что активация пресинаптических и постсинаптических 5НТ$_{1А}$-рецепторов нейронов префронтальной коры приводит к активации мезокортикальных путей и к увеличенному освобождению дофамина в префронтальной коре, что снимает тревожность.

В целом очевидно, что формирование состояния тревожности определяется уровнем 5-НТ в мозге и эффективностью активации определенных видов 5НТ-рецепторов. В частности, по одним данным, тревожное состояние вызывается снижением содержания 5-НТ в мозговой ткани. Это, например, показано при искусственном снижении 5-НТ методом истощения триптофана. Косвенным доказательством этому являются сведения об эффективности применения ингибиторов обратного захвата 5-НТ (ИОЗС) при хронически протекающих тревожных состояниях. Однако, по данным других авторов, тревожное состояние может быть вызвано, наоборот, избыточным содержанием 5-НТ. Таким образом, очевидно, что тревожное состояние может появляться при любом характере изменения уровня 5-НТ в мозге, т. е. и при его снижении, и при его повышении. Полагают, что к развитию тревожного состояния могут быть причастны 5НТ$_{1А}$-, 5НТ$_{2А}$-, 5Н$_{Т3}$- и 5НТ$_7$-рецепторы. Для моделирования тревожного состояния можно использовать агонисты 5НТ$_{1А}$-рецепторов и 5НТ$_7$-рецепторов, а для снятия тревожного состояния можно использовать антагонисты 5НТ$_{1А}$- и 5НТ$_{2А}$-рецепторов. Важным представляются данные о том, что дипептиды тирозин-лейцин, фенилаланин-лейцин, триптофан-лейцин обладают мощной анксиолитической активностью, которая у мышей сопоставима с эффектом диазепама. Эффекты этих дипептидов блокировались антагонистом 5НТ$_{1А}$-рецепторов

препаратом WAY100135, а также антагонистом дофаминовых рецепторов D_1 препаратом SCH-23390 и антагонистом ГАМК-ергических рецепторов препаратом бикукуллином. Это означает, что эффект дипептидов обусловлен активацией соответствующих рецепторов, в том числе $5HT_{1A}$-рецепторов. Таким образом, результаты исследования подтверждают причастность 5-НТ и его $5HT_{1A}$-рецепторов к формированию настроения.

В целом можно заключить, что 5НТ-ергический механизм причастен к формированию тревожного состояния, которое может возникать в повседневной жизни. Вероятнее всего, при тревожном состоянии активируются специализированные 5НТ-ергические нейроны ДЯШ и префронтальной коры, которые с участием $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторов формируют настроение, субъективно расцениваемое как тревожное состояние.

Тревожные расстройства представляют собой психические расстройства, среди которых выделяют тревожно-фобическое расстройство, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (невроз навязчивых состояний), реакция на тяжелый стресс, расстройство адаптации, в том числе посттравматическое стрессовое расстройство. Тревожные расстройства являются наиболее распространенными психическими расстройствами. Согласно серотониновой гипотезе формирования тревожных расстройств, они связаны с особенностями состояния 5НТ-ергической системы, в том числе с недостатком или, наоборот, избыточной продукцией 5-НТ нейронами ДЯШ. Полагают, что тревожность является следствием дисфункции $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$-, $5HT_7$-рецепторов. Вопрос о характере дисфункции (недостаточная активация или избыточная активация) остается открытым. В то же время показана эффектность ИОЗ 5-НТ (например, циталопрама), а также антагонистов $5HT_{1A}$- (препарат WAY-100635), антагониста $5HT_{2A}$- (кетансерин) и антагониста $5HT_3$-рецепторов (ондансетрон).

Имеется ряд работ, в которых утверждается, что к формированию чувства страха также причастен 5-НТ, который оказывает свой эффект с участием $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{5A}$-рецепторов, а из структур мозга прямое отношение к формированию чувства страха имеют орбитофронтальная кора и миндалина. Так, B. Hornboll et al. [76], исследуя здоровых добровольцев с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), показали, что блокада $5HT_{2A}$-ре-

цепторов (кетансерином) снижает ответ нейронов на страшные лица в медиальной орбитофронтальной коре.

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании агрессивного состояния (на примере патогенеза агрессивности). В психиатрии рассматривают агрессивность (лат. aggressio – нападать) как одно из патологических состояний эмоциональной сферы, являющееся вариантом патологического аффективного состояния. Агрессивность – это устойчивая характеристика субъекта, отражающая его предрасположенность к поведению, целью которого является причинение вреда окружающему либо подобное аффективное состояние (гнев, злость). Под агрессивностью также понимают свойство личности, выраженное в предпочтении использования насильственных методов для достижения своих целей. При этом полагают, что 5НТ-ергическая система имеет прямое отношение к формированию агрессивности. В основе этих представлений лежит гипотеза нейроэндокринной триады [364], согласно которой агрессивность обусловлена тем, что тестостерон активизирует те области мозга, благодаря которым формируется агрессия (миндалина), в том числе он возбуждает ее глутаматергические пирамидные нейроны и ГАМК-ергические интернейроны, а кортизол и 5-НТ противодействуют этому эффекту тестостерона. Тормозное влияние на нейроны миндалины оказывают 5НТ-ергические нейроны медиальной орбитофронтальной коры и, вероятно, нейроны ДЯШ. При этом не исключают, что противодействуют эффекту тестостерона кортиколиберин, аргинин-вазопрессин, окситоцин, нейропептид Y, опиоидные гормоны, но и в этом случае роль 5-НТ в сдерживании агрессивности остается ключевой. Первоначально считалось, что агрессивность формируется вследствие дефицита 5-НТ в мозговых структурах, но в последующем появились данные об избыточности содержания 5-НТ как причине агрессивности, а в настоящее время говорят о снижении эффективности активации 5НТ-рецепторов ($5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, или $5HT_{2A}$-). Чтобы разрешить некоторые противоречия, была предложена модификация серотониновой гипотезы агрессивности, согласно которой агрессивность развивается в зависимости от того, в каких структурах мозга снижается уровень 5-НТ. Например, дефицит 5-НТ в передней части поясной извилины и вентромедиальной префронтальной коре повышает вероятность развития суицидального поведения, а снижение уровня 5-НТ в других отделах мозга способствует проявлению импульсивной агрессивности [235]. Доказательством участия 5-НТ в генезе агрессивности яв-

ляются данные о том, что истощение триптофана повышает импульсивность и агрессивность у подростков с СДВГ, а повышение уровня 5-НТ в мозге (за счет введения триптофана) снижает ее. Показано, что 5НТ-ергические нейроны, подавляющие агрессивность, оказывают свой тормозной эффект за счет взаимодействия с $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$- и $5HT_{2A}$-рецепторами, экспрессированными на глутаматергических и ГАМК-ергических нейронах миндалины. Поэтому при низкой эффективности активации этих рецепторов 5-НТ не будет тормозить развитие агрессивного состояния. Очевидно, что у здорового человека состояние агрессивности и гнева в стрессовых ситуациях формируется по описанному выше механизму, т. е. с участием нейронов миндалины, активность которых контролируется 5НТ-ергическими нейронами медальной орбитофронтальной коры и ДЯШ. При этом агрессивность является результатом чрезмерной активности глутаматергических пирамидных нейронов и ГАМК-ергических интернейронов миндалины вследствие недостаточной активации $5HT_{2A}$-рецепторов. Исходя из этого, вытекает, что умение сдерживать агрессивность, ярость, гнев – это и есть одна из основных функций 5-НТ, который продуцируется в нейронах медиальной орбитофронтальной коры и в нейронах ДЯШ.

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании суицидального поведения. Самоубийство является одной из ведущих причин смерти в мире. Депрессивное состояние, которое характерно почти для 15% населения планеты, является основной причиной суицидального состояния. Среди подростков самоубийство является второй по значимости причиной смерти. Суицидальное поведение, как правило, возникает на фоне глубокой и затяжной депрессии или на фоне депрессивной стадии биполярного заболевания. Суицидальное поведение можно расценивать как сочетание глубокой гипотимии (депрессии), на фоне которой человек принимает решение, исполнение которого приводит к прекращению жизни.

Считается, что суицидальное поведение является следствием 5НТ-ергической дисфункции, которая протекает на фоне сниженного содержания 5-НТ в мозге. При этом считается, что в основе лежит низкая эффективность активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, или $5HT_{2C}$-рецепторов. Однако применение ИОЗС, т. е. ингибиторов обратного захвата 5-НТ (флуоксетина, эсциталопрама и пароксетина), с целью купирования суицидального состояния дало противоречивые результаты: по одним данным, ИОЗС снижают риск суицида, а по другим –

повышает его. Остается неясным различие в изменении уровня 5-НТ и 5НТ-рецепторов между депрессией и биполярным расстройством, с одной стороны, и суицидальным поведением, с другой стороны, так как направленность изменения 5НТ-ергической системы при депрессии и биполярном расстройстве примерно такая же, как при суицидальном поведении. Не исключено, что дело либо в количественных изменениях, либо в селективном изменении функциональной активности тех или иных 5НТ-рецепторов. Не исключается также, что помимо 5-НТ в формировании суицидального состояния дополнительно принимают участие те нейромедиаторы, которые не играют подобной роли при депрессии и биполярном расстройстве. Вариантом суицидального поведения является несуицидальное членовредительство, которое также возникает на фоне низкого уровня 5-НТ.

В повседневной жизни ситуация, в которой человек, временно находящийся в состоянии депрессии или другого состояния настроения, может принять решение, наносящее вред его здоровью (например, некурящий человек в этот момент начинает курить или впервые пробует наркотик) или его социальному положению (например, выступить с критикой руководства предприятия, учреждения), встречается достаточно часто. Скорее всего, 5НТ-ергический механизм также причастен к формированию этого состояния. Моделью таких ситуаций может быть рассмотренное выше суицидальное состояние. В целом можно заключить, что низкий уровень 5-НТ в мозге и/или низкая эффективность активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов повышает вероятность того, что здоровый человек, временно находящийся в состоянии депрессии или состоянии аффекта, может принять решение, наносящее необратимый вред его здоровью или его социальному положению.

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании психозов и аверсий. Полагают, что в основе психопатологии (психопатии, психозов) лежит дисфункция 5НТ-ергической системы, которая обусловлена нарушением генов основных компонентов этой системы (генов триптофангидроксилазы, гена транспортера 5-НТ, а также генов $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторов). Пока отсутствуют четкие представления о том, эффективность каких 5НТ-рецепторов избыточна, а каких – недостаточна. Например, эпмпирическим путем найдено, что при лечении психозов эффективны антагонисты (блокаторы) $5HT_{2A}$-рецепторов и агонисты $5HT_{2C}$-рецепторов.

Аверсии (отвращения). Вопрос о вкладе 5НТ-ергической системы в формирование мотиваций, в том числе антимотиваций, т. е. от-

вращений (например, пищевое отвращение, половое отвращение), остается открытым. По одной версии, 5-НТ причастен к формированию отвращения, по другой – 5-НТ не играет какой-либо роли. При исследовании добровольцев было показано [131], что при остром истощении триптофана выработать отвращение не удается. Это означает, что 5-НТ действительно участвует в процессе торможения поведения и тем самым участвует в формировании мотиваций и антимотиваций.

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании чувства усталости при выполнении физической работы. Предполагается, что формирование чувства усталости и развитие утомления при физической нагрузке обусловлено повышением содержания 5-НТ в головном мозге. Основным доказательством являются данные о повышении при физической нагрузке содержания в крови 5-НТ и триптофана, о повышении поглощения триптофана мозгом, а также данные о снижении утомления, т. е. о повышении физической работоспособности при торможении всасывания триптофана под влиянием смеси аминокислот, конкурентно тормозящих транспорт триптофана, т. е. АКРЦ (лейцина, изолейцина, валина) или больших нейтральных аминокислот – тирозина и фенилаланина. В частности, эти положения доказаны в опытах на крысах: при введении крысам раствора АКРЦ, L-аргинина и L-глютамина повышается отношение АКРЦ /триптофан, а также повышается выносливость животных, снижается выброс 5-НТ в латеральном гипоталамусе и миндалине после бега по сравнению с контрольными группами [330]. Показано [173], что при снижении 5-НТ за счет истощения триптофана улучшается физическая работоспособность, т. е. уменьшается симптоматика утомления, хотя этот эффект, как правило, невыраженный. Полагают, что при синдроме хронической усталости содержание в крови триптофана (и, следовательно, синтез 5-НТ в мозге) выше, чем у людей контрольной группы, хотя эта точка зрения оспаривается. Возможно, что в формировании чувства усталости участвуют продукты кинуренинового пути метаболизма триптофана, в том числе кинуреновая и квинолиновая кислоты [371].

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании чувства одиночества. E. van Roekel et al. [273] отмечают, что одиночество как характерная проблема в подростковом возрасте может, согласно данным литературы, иметь генетическую основу, в том числе особенности генов, контролирующих синтез транспортеров, рецепторов и

ферментов 5НТ-ергической и дофаминергической систем. Авторы данной работы, однако, не выявили связь между мутантными генами транспортера 5-НТ и выраженностью чувства одиночества у подростков (девочек и мальчиков), хотя обнаружили ее в отношении гена окситоцина у девочек.

Обобщение по разделу «Участие 5НТ-ергического механизма в формировании эмоционального состояния». В целом можно утверждать:

1. 5НТ-ергический механизм играет ключевую роль в формировании нормального настроения, т. е. эутимии, в формировании пищевого насыщения.

2. 5НТ-ергический механизм имеет отношение к формированию маниакальной фазы биполярного расстройства.

3. 5-НТ играет основную роль в реализации эффектов наркотиков «5НТ-ергического» ряда (кокаина, героина, амфетамина, апоморфина, метамфетамина, «экстази», ЛСД, мескалина, псилоцибина, ибогаина, никотина). Частично это связано с тем, что часть из них являются ингибиторами обратного захвата (ИОЗ) 5-НТ («экстази»), либо ИОЗ 5-НТ и дофамина (ибогаин), либо ИОЗ 5-НТ и норадреналина (метамфетамин), либо ИОЗ 5-НТ, дофамина и норадреналина (кокаин).

4. При приеме алкоголя 5-НТ не играет существенной роли в формировании веселости, дурашливости и анксиолитического эффекта (эти процессы возникают, вероятно, под влиянием кинуренинов), но 5-НТ причастен к формированию алкоголизма, т. е. тяги к приему алкоголя.

5. 5НТ-ергический механизм, в частности его недостаточность, является основной причиной развития депрессии, тревожности, чувства страха, агрессивности и суицидального поведения.

6. Избыточное повышение содержания в мозге 5-НТ причастно к развитию физического утомления и формированию чувства физической усталости.

7. Во всех случаях к формированию эмоций (см. табл. 6) причастны, прежде всего, $5HT_{2A}$-, $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы. Остальные рецепторы ($5HT_{1D}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-, $5HT_5$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-), вероятно, играют менее важную роль при формировании эмоций, а в отношении участия остальных известных 5НТ-рецепторов ($5HT_{1C}$-, $5HT_{1E}$- и $5HT_{1F}$-) в реализации эмоций сведений нет. Вопрос о том, в каком состоянии рецептор принимает участие в формировании эмоций, т. е. будучи активирован, или, наоборот, будучи заблокирован, остается открытым (возможны оба варианта).

8. Имеется связь между уровнем 5-НТ и эмоциями. Нормальное настроение, или эутимия, протекает на фоне оптимального содержания 5-НТ. Вероятность формирования сенсорного пищевого насыщения тем выше, чем выше уровень 5-НТ в мозге. Уровень 5-НТ снижен при маниакальной фазе биполярного расстройства; при депрессии, при тревожных состояниях (но может быть и повышен), при агрессивном состоянии (но может быть и повышен), при суицидальных состояниях, при приеме алкоголя, при формировании алкоголизма. Уровень 5-НТ повышен при приеме наркотиков, при физическом утомлении, при тревожных состояниях (но может быть и снижен), при агрессивном состоянии (но может быть и снижен).

9. Прием ингибиторов обратного захвата 5-НТ (ИОЗС) эффективен при регуляции эмоционального состояния, в том числе при депрессиях (пароксетин, серталин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, вилазодон и дапоксетин), при хронически протекающих тревожных состояниях, при суицидальных состояниях (флуоксетин, эсциталопрам, пароксетин, но данные противоречивы). Сведения об эффективности применения ИОЗС при маниакальной фазе биполярного расстройства, при алкоголизме, при страхе, при агрессивном состоянии отсутствуют.

Таблица 6

Участие 5НТ-рецепторов в формировании эмоций.

Вид эмоционального состояния	5НТ-рецепторы ($5HT_1$, … $5HT_7$)													
	Семейство 1						Семейство 2			3	4	5	6	7
	1A	1B	1C	1D	1E	1F	2A	2B	2C					
«Норма»	■	■	-	-	-	-	■	-	■	■	-	-	-	■
Пищевое насыщение	-	■	-	-	-	-	■	■	■	-	■	-	■	■
Биполярное расстройство	■	-	-	-	-	-	■	-	■	-	-	-	-	-
Наркотики	-	■	-	-	-	-	■	■	■	-	-	■	-	-
Алкоголизм	-	■	-	-	-	-	■	-	■	■	-	-	-	-
Депрессии	■	■	-	■	-	-	■	-	■	■	-	-	■	■
Тревожность	■	-	-	-	-	-	■	-	-	■	-	-	-	■
Страх	-	■	-	-	-	-	■	-	-	-	-	■	-	-
Агрессивность	■	■	-	-	-	-	■	-	-	-	-	-	-	-
Суицидальное состояние	■	■	-	-	-	-	■	-	■	-	-	-	-	

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

4.9. Роль 5НТ-ергического механизма в реализации стресса и других процессов

5НТ-ергический механизм, как определено [35, 259, 286, 343, 358], повышает устойчивость организма к действию стрессора (чем выше уровень 5-НТ, тем выше устойчивость к стрессу), т. е. он является компонентом стресс-лимитирующей системы. Устойчивость к стрессу определяется состоянием 5НТ-ергических нейронов ДЯШ, которые во время стресса находятся под контролем анандамид-сигнализации, или эндоканнабиноидной системы префронтальной коры. Как известно, анандамид, или этаноламид арахидоновой кислоты, или эндогенный каннабиноид, во время стресса продуцируется в медиальной префронтальной коре. Он повышает синтез 5-НТ в нейронах ДЯШ, что повышает способность 5-НТ противостоять действию стрессора, т. е. повышает стрессоустойчивость. Полагают, что с участием нейронов ДЯШ и нейронов префронтальной коры происходит так называемый копинг, т. е. формирование поведения, направленного на противостояние стрессу. Предполагается, что среди 5НТ-ергических нейронов ДЯШ имеется специализация в комплексной реакции на стресс [313]. В выработке копинга, вероятно, участвуют 5НТ-чувствительные нейроны миндалины [89] и гиппокампа [156]. Не исключено, что способность 5НТ-ергического механизма повышать устойчивость к стрессу реализуется за счет взаимодействия 5-НТ с $5HT_{1A}$-рецепторами нейронов, расположенных в структурах, участвующих в реализации стресс-реакции. Одним из механизмов, благодаря которым 5НТ-ергическая система повышает устойчивость к стрессу, является повышение под его влиянием продукции таких гормонов, как кортиколиберин, АКГТ, кортизол и, вероятно, окситоцин, и снижение вовлеченности в реакцию симпатической нервной системы. Так, J. van Veen et al. [357] полагают, что в норме у человека 5-НТ тормозит активацию симпатической нервной системы, в том числе сдерживает эту активацию во время стресса. Эта способность 5-НТ тормозить активность симпатической системы снижается при уменьшении уровня 5-НТ в мозге (например, за счет уменьшения содержания триптофана путем его истощения). Любопытно, что среди долгожителей Северо-Запада России уровень 5-НТ в крови выше, чем у пожилых людей, и это объясняется наличием у долгожителей полиморфизма промоторной зоны гена транспортера 5-НТ [35]. Косвенно это означает, что эти люди более устойчивы к стрессу (вследствие повышенного уровня 5-НТ в мозге) и лучше адаптируются к реаль-

ным условиям жизни. По мнению N. Goel, T. Bale [184], способность 5-НТ повышать устойчивость к стрессу связана с тем, что он увеличивает продукцию кортикостерона в ответ на воздействие стрессора. Действительно, в опытах на самцах и самках мышей авторы показали, что ингибитор обратного захвата 5-НТ циталопрам повышает продукцию кортикостерона (особенно у самок) и тем самым повышает устойчивость к стрессу. Эти авторы [184] отмечают, что независимо от 5-НТ у самок выше устойчивость к стрессу, так как у них выше подъем уровня кортикостерона при действии стрессора.

При беременности у женщин возрастает стрессоустойчивость, и это, как показали в опытах на овцах M. Lingis et al. [310], связано с тем, что прогестерон снижает способность 5-НТ повышать выброс АКТГ и кортизола в ответ на стрессор, т. е. прогестерон заставляет организм уходить от ответа на стрессор. Если во время беременности у матери в крови низкий уровень 5-НТ, то потомство утрачивает способность приспосабливаться к действию стресса [236]. Полагают, что 5-НТ повышает устойчивость к стрессу совместно с окситоцином [203], поэтому характер реакции на стресс у человека и животных зависит от уровня и 5-НТ, и окситоцина. По мнению этих авторов [203], в начале формирования стрессорной ситуации меняется активность системы окситоцина, которая модулирует другие системы, включая серотониновую. Это может свести к минимуму негативные последствия стресса. Иначе говоря, 5-НТ вместе с окситоцином повышает стрессоустойчивость, а индивидуальные особенности реакции человека на стресс во многом зависят от уровня и окситоцина, и 5-НТ. Это чрезвычайно важное наблюдение, так как оно демонстрирует еще один аспект участия окситоцина и 5-НТ в индукции родовой деятельности как утеростимуляторов и как факторов, повышающих устойчивость матери и плода к стрессу.

Повышают устойчивость к стрессу прием L-триптофана [139, 157], а также физические нагрузки, при которых возрастает уровень 5-НТ в крови и в мозге и повышается экспрессия $5HT_{1A}$-рецепторов [156]. Полагаем, что более глубокое изучение роли 5НТ-ергического механизма в повышении стрессоустойчивости – одно из перспективных направлений по увеличению продолжительности жизни человека.

Роль 5НТ-ергических механизмов головного мозга в развитии мозга в пренатальный и постнатальный период. 5НТ-ергический механизм играет важную роль в развитии мозга в пренатальный и постнатальный период, в том числе он оказывает положитель-

ное влияние на развитие новой коры, лимбической системы, в том числе гиппокампа, на развитие мозжечка, гипоталамуса и других регионов мозга. Это влияние реализуется с участием $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_2$-, $5HT_{3A}$-, $5HT_4$-, 5-HT_6- и $5HT_7$-рецепторов нейронов развивающегося мозга. При этом физиологическое значение соответствующего типа рецепторов может изменяться на определенных этапах онтогенеза. Например, у крысы на первой неделе после рождения основную роль в реализации эффекта 5-НТ как регулятора созревания мозжечка играют $5HT_1$-рецепторы, затем $5HT_3$-, а потом – $5HT_2$-рецепторы [272]. Низкое содержание 5-НТ в мозге, например, за счет выбивания гена триптофангидроксилазы, как и избыточное содержание 5-НТ, например, за счет применения во время беременности матерью ингибиторов обратного захвата 5-НТ, либо за счет наличия у плода полиморфизма в гене транспортера 5-НТ либо по другим причинам может нарушать развитие мозга. Нарушение развития мозга вызывает стресс у матери или прием ею алкоголя. И во взрослом состоянии 5-НТ играет важную роль в поддержании структуры мозга, в частности, активируя нейрогенез, т. е. процесс пролиферации предшественников нейронов гиппокампа, тем самым поддерживая содержание нейронов в этой области мозга. Важно отметить, что 5-НТ выполняет эту функцию за счет усиления продукции эритропоэтина в этих клетках-предшественниках.

Роль 5-НТ в развитии мозга особенно наглядно демонстрируют данные, касающиеся патогенеза аутизма и расстройств аутистического спектра (синдром Аспергера, синдром Ретта, детское дезинтегративное расстройство). Аутизм встречается у 1–2 детей на 1000, причем у мальчиков в четыре раза чаще, чем у девочек. Частота его в последние годы катастрофически растет, что объясняется приемом матерью ингибиторов обратного захвата 5-НТ. Аутизм характеризуется задержкой развития, выраженным и всесторонним дефицитом социальных умений и коммуникаций, т. е. взаимодействия и общения, нежеланием идти на контакт с окружающими, а также ограниченными интересами, нарушением когнитивной сферы. Для аутизма характерно наличие повторяющихся действий, компульсивное поведение, т. е. намеренное соблюдение неких правил; потребность в однообразии и сопротивление переменам, т. е. строгая ритуальность поведения; узкосфокусированное поведение, агрессивность. Для аутизма также характерны генерализованная недостаточная обучаемость, гиперактивность, дефицит концентрации внимания, гневливость. При аутизме

имеет место избыток нейронов, ведущий к избытку локальных связей в ключевых участках мозга, нарушение нейромиграции на ранней стадии развития, разбалансировка возбудительно-тормозных нейросетей, нарушение формирования синапсов и дендритных шипиков. При аутизме нарушена работа системы зеркальных нейронов, т. е. система имитаций, что вызывает характерную для аутизма социальную дисфункцию и коммуникативные проблемы. При аутизме изменена продукция глутамата, дофамина, ацетилхолина, ГАМК, катехоламинов, цитокинов, инсулин-подобного фактора роста, анти-основного белка миелина (anti-myelin basic protein), снижено содержание в крови нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста гепатоцитов, а также снижено содержание полиненасыщенных жирных кислот, в том числе арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. При аутизме изменена продукция синаптических белков, в том числе неврексина, нейролигина и SHANK/ProSAP, повышен уровень окислительного стресса, но снижено содержание антиоксидантов и повышена активность нейроиммунных процессов. С учетом того что 5-НТ играет важную роль в развитии мозга, многие авторы полагают, что основным «виновником» развития аутизма является 5-НТ, а точнее – его избыточное содержание в головном мозге во внутриутробном периоде и на ранних этапах онтогенеза, т. е. в период интенсивного формирования головного мозга. Серотониновая гипотеза аутизма была предложена 50 лет назад, и на сегодня она является наиболее признанной, хотя до конца патогенез аутизма неясен и нет эффективных способов его лечения. Полагают, что одной из причин высокого содержания 5-НТ в мозге является низкий уровень продукции окситоцина, который в норме тормозит образование 5-НТ в нейронах ДЯШ [168, 169]. Так, в опытах на беременных мышах показано, что при снижении уровня окситоцина возрастает продукция 5-НТ, и это повышает риск развития аутизма [169]. В последние годы для лечения аутизма предложено интраназальное введение окситоцина, которое снижает синтез 5-НТ и уменьшает симптоматику аутизма у ребенка [169].

Существуют и другие причины избыточного накопления 5-НТ во время беременности, среди которых – высокая интенсивность образования 5-НТ из триптофана, избыточная активность серотонинового транспортера, низкий уровень деградации 5-НТ под влиянием МАО и КОМПТ, низкий уровень сульфатирования и метилирования 5-НТ. Предполагается [150], что при снижении метилирования и

сульфатирования 5-НТ компенсаторно может возрастать активность МАО, которая у лиц женского пола контролируется генами, локализованными в Х-хромосоме. Возможно, по этой причине вероятность развития аутизма среди девочек ниже, чем среди мальчиков. Важную роль в регулировании уровня 5-НТ во время беременности играют амниоциты – клетки, находящиеся в околоплодных водах. Они способы поглощать из околоплодных вод избыток 5-НТ и разрушать его. Тем самым они способствуют сохранению уровня 5-НТ, оптимального для развития мозга. Очевидно, что при аутизме эти клетки не выполняют свои функции. Предполагается, что при аутизме может быть повышена и эффективность активации $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторов, играющих ключевую роль в развитии мозга. Однако прием селективных блокаторов, в частности блокатора $5HT_{2A}$-рецепторов, не дал положительного результата. В то же время положительный эффект при аутизме дают ингибиторы обратного захвата 5-НТ, что противоречит серотониновой гипотезе аутизма. В связи с недостаточным представлением об этиологии и патогенезе аутизма до настоящего времени нет эффективных методов лечения этого заболевания. Полагают, что диагностическими критериями аутизма (биомаркерами) является наличие в тромбоцитах высокого уровня 5-НТ, наличие в крови высокого уровня 5-НТ, низкого уровня триптофана и низкого уровня окситоцина.

Роль 5НТ-ергических механизмов в регуляции биоритмов, в том числе цикла «сон-бодрствование». Сообщается, что 5НТ-ергический механизм причастен к регуляции сезонных биоритмов, циркадианных ритмов, в том числе и ритма «сон-бодрствование» [74, 119, 136, 141, 206], а также к регуляции ультрадианных ритмов, т. е. более коротких, чем циркадианный ритм.

Считается, что 5НТ-ергический механизм как филогенетически древний механизм регуляции адаптации организма к постоянно меняющимся условиям среды участвует в регуляции сезонных изменений состояния организма у здоровых людей и у пациентов с психическими расстройствами [285].

Установлено, что 5-НТ участвует в регуляции циркадианного ритма, и, вероятнее всего, это участие реализуется за счет активации $5HT_{2A}$- и $5HT_7$-рецепторов [367].

По мнению R. Salomon, R. Cowan [305], 5-НТ причастен к формированию ультрадианных, или быстрых, ритмов, т. е. колебаний с периодами от минут до часов, что имеет значение для нормального

поведения и настроения, а их нарушение может приводить к депрессии. Эти ритмы создаются за счет ультрадианных колебаний содержания 5-НТ в крови и ликворе. Эти ритмы авторы выявили, исследуя каждые 10 минут на протяжении суток содержание 5-НТ и его метаболитов в ликворе людей. Они также показали, что на фоне приема антидепрессантов (в том числе ингибиторов обратного захвата 5-НТ) наблюдался рост амплитуды этих ритмов. Методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) эти авторы показали, что содержание 5-НТ в нейронах ДЯШ также имеет колебательный характер, близкий к ультрадианному, а амплитуда этих колебаний возрастает при истощении запасов триптофана как предшественника 5-НТ. Авторы также показали, что хроническое употребление людьми «экстази» меняет характер ультрадианного цикла. Авторы заключают, что от характера ультрадианных колебаний в 5НТ-ергической системе зависит настроение и характер поведения. Если ритмы этой системы становятся неблагополучными, то наступает депрессия.

Относительно участия 5НТ-ергического механизма в регуляции цикла «сон-бодрствование» полагают [206], что это участие осуществляется опосредованно, через орексинергические нейроны гипоталамуса, которые являются гипногенными структурами, вызывающими медленный сон; 5НТ-ергические нейроны ДЯШ подавляют (с участием $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов) активность орексинергических нейронов и тем самым формируют бодрствование либо фазу быстрого (парадоксального, фаза REM) сна. Показано, что повышение уровня 5-НТ в мозге, например, за счет применения ингибиторов обратного захвата 5-НТ, так же как и снижение уровня 5-НТ, например, за счет снижения запасов триптофана под влиянием фермента, разрушающего триптофан (оксидаза боковой цепи триптофана, или tryptophan side chain oxidase I, или TSOI), или блокада $5HT_6$- или $5HT_7$-рецепторов – все это нарушает структуру сна, уменьшая длительность парадоксальной фазы сна и общую продолжительность сна, и в конечном итоге приводит к бессоннице. Нарушение цикла «сон-бодрствование» нередко сочетается с формированием агрессивности, раздражительности и враждебности, т. е. симптомами, которые характерны для снижения уровня 5-НТ в мозге [283]. Сообщается [293] о положительном эффекте при лечении бессонницы приема триптофана либо обезжиренных семян тыквы, которые содержат полипептид, чрезвычайно богатый триптофаном (22 мг триптофана/1 г белка). Это подтверждает причастность 5НТ-ергического механизма

к регуляции цикла «сон-бодрствование». Ряд авторов полагает, что участие 5-НТ в регуляции цикла «сон-бодрствование» имеет и прямое отношение к возможности сохранения дыхания во время сна, так как 5-НТ в ночное время способен повышать чувствительность нейронов дыхательного центра к импульсации, идущей от дыхательных путей и хеморецепторов, а тем самым предотвратить ночную обструкцию бронхов и внезапную смерть от ночного апноэ, и именно 5-НТ реализует специальный механизм, который заставляет пробуждаться от сна, чтобы повысить чувствительность нейронов дыхательного центра [119]. В этом плане важно, что 5НТ-ергические препараты делают сон более поверхностным, что, например, важно для профилактики ночной обструкции бронхов или синдрома внезапной ночной смерти [227].

Участие 5-НТ в регуляции мозгового кровотока. Считается, что 5НТ-ергический механизм имеет отношение к регуляции мозгового кровотока, в том числе неокортекса, а его недостаточность или избыточность вызывает мигрень [108, 161, 237, 350]. Установлено, что 5-НТ меняет в эндотелиоцитах сосудов неокортекса продукцию NO (как вазодилататора), а также простагландина и нейропептида Y (как вазоконстрикторов) и тем самым способствует нормализации кровотока в неокортексе. Показано, что 5-НТ повышает тонус миоцитов сонных артерий, и это обусловлено активацией $5HT_{1B}$-рецепторов. Если уровень 5-НТ низкий, то его вазоконстрикторный эффект недостаточен, и это приводит к формированию мигрени. Поэтому при лечении мигрени эффективны триптаны (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан и золмитриптан), которые действуют как агонисты $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$- и $5HT_{1D}$-рецепторов, повышая активность ГМК сонной артерии. Это подтверждает серотониновую гипотезу происхождения мигрени [350], хотя далеко не все авторы поддерживают ее.

4.10. Роль 5НТ-ергического механизма в формировании патологических состояний

Выше неоднократно указывалось на то, что 5-НТ имеет отношение к формированию ряда соматических, нейродегенеративных и психических заболеваний. В этом разделе систематизированы данные по этим заболеваниям с указанием видов 5НТ-рецепторов, дисфункция (недостаточность или избыточность активации) которых рассматривается как один из компонентов патогенеза этих патологий.

Соматическая патология. *Легочная артериальная гипертензия* формируется при избыточной активации $5HT_{1B}$- и $5HT_{2A}$-рецепторов ГМК легочной артерии, при которой повышается (за счет TGF-бета сигнализации) пролиферация ГМК, т. е. возникает ремодулирование легочной артерии и повышается сократительная активность ГМК (см. табл. 7).

Синдром внезапной детской (младенческой) смерти, т. е. внезапная и неожиданная смерть младенца в возрасте до 12 месяцев, которая происходит во время сна как следствие снижения эффективности активации 5НТ-рецепторов инспираторных нейронов, что снижает чувствительность этих нейронов к афферентной импульсации от хеморецепторов.

Синдром обструктивного апноэ во время сна, или синдром ночной обструкции дыхания, ассоциирован со снижением эффективности активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-рецепторов нейронов, вызывающих релаксацию ГМК бронхов.

Гипертрофия миокарда ассоциирована с избыточной активацией $5HT_{2A}$-рецепторов.

Тошнота и рвота, в том числе у беременных или у пациентов при химиотерапии опухолей, обусловлены избыточной активацией $5HT_3$-рецепторов нейронов центра тошноты и рвоты.

Диспепсия обусловлена избыточной активацией $5HT_3$-рецепторов.

Синдром раздраженного кишечника ассоциирован с избыточной активацией $5HT_1$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторов внутренних и внешних афферентных нейронов кишечника.

Гастропарез (задержка опорожнения желудка) ассоциирован со сниженной эффективностью активации $5HT_4$-рецепторов в двенадцатиперстной кишке.

Колики мочеточникового происхождения вызваны избыточной активацией $5HT_{2A}$-рецепторов.

Гиперактивность мочевого пузыря (недержание мочи) обусловлена избыточной активацией $5HT_{1A}$-, $5HT_2$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_4$- или $5HT_7$-рецепторов ГМК пузыря (детрузора).

Гипофункция мочевого пузыря (задержка выведения мочи) является следствием недостаточной активации $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторов.

Преждевременная эякуляция обусловлена недостаточной активацией $5HT_{1B}$-рецепторов нейронов центра эякуляции.

Ожирение обусловлено несформированностью чувства насыщения вследствие низкой эффективности активации $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$- или $5HT_6$-рецепторов.

Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с избыточной экспрессией и активацией $5HT_{2C}$-рецепторов бета-клеток поджелудочной железы, что тормозит выделение инсулина.

Мастоцитоз, т. е. избыточная пролиферация тучных клеток в тканях, в том числе и в коже, вызывающая хроническую крапивницу, ассоциирован с низкой эффективностью активации $5HT_{1A}$-рецепторов этих клеток.

Дерматиты, псориаз (как вариант аллергического состояния) обусловлены недостаточной активностью 5НТ-рецепторов Т-лимфоцитов.

Остеопороз (разрушение кости) обусловлен торможением активности остеобластов (за счет взаимодействия 5-НТ, продуцируемого в двенадцатиперстной кишке, $5HT_{1B}$- и $5HT_{2B}$-рецепторами остеобластов) и активацией остеокластов (за счет взаимодействия 5-НТ с их 5НТ-рецепторами), при этом продукция 5-НТ блокируется фактором LRP5 (трансмембранный низкой плотности липопротеиновый рецептор), который продуцируется костной тканью.

Таблица 7

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании соматических патологических состояний

Виды заболеваний	5НТ-рецепторы	
	Избыточность активации	Недостаточность активации
Легочная артериальная гипертезия	$5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-рецепторов ГМК легочной артерии	
Синдром внезапной детской смерти		5НТ-рецепторов инспираторных нейронов
Синдром обструктивного апноэ во время сна		$5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-рецепторов нейронов, вызывающих релаксацию ГМК бронхов
Гипертрофия миокарда	$5HT_{2A}$-рецепторов	
Тошнота и рвота	$5HT_3$-рецепторов нейронов центра тошноты и рвоты	
Диспепсия	$5HT_3$-рецепторов	
Синдром раздраженного кишечника	$5HT_1$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_3$- и $5HT_4$-рецепторов внутренних и внешних афферентных нейронов кишечника	
Гастропарез		$5HT_4$-рецепторов в двенадцатиперстной кишке
Колики мочеточникого происхождения	$5HT_{2A}$-рецепторов	

Окончание табл. 7

Виды заболеваний	5НТ-рецепторы	
	Избыточность активации	Недостаточность активации
Гиперактивность мочевого пузыря	$5HT_{1A}$-, $5HT_2$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_4$- или $5HT_7$-рецепторов ГМК пузыря	
Гипофункция мочевого пузыря		$5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторов
Преждевременная эякуляция		$5HT_{1B}$-рецепторов нейронов центра эякуляции
Ожирение		$5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_4$- или $5HT_6$-рецепторов
Сахарный диабет 2-го типа	$5HT_{2C}$-рецепторов бета-клеток поджелудочной железы	
Мастоцитоз		$5HT_{1A}$-рецепторов тучных клеток в тканях и коже
Дерматиты, псориаз		5НТ-рецепторов Т-лимфоцитов
Остеопороз		$5HT_{1B}$- и $5HT_{2B}$-рецепторов остеобластов

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

Нейродегенеративные заболевания

Болезнь Альцгеймера ассоциирована с низкой эффективностью активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- или $5HT_6$-рецепторов (см. табл. 8).

Болезнь Паркинсона ассоциирована с избыточной активацией $5HT_6$-рецепторов.

Болезнь Хантингтона ассоциирована со снижением содержания 5-НТ в нейронах ДЯШ.

Болезнь Туретта (синдром Жиля де ля Туретта) ассоциирована со снижением содержания 5-НТ в мозге и с избыточной активностью транспортера 5-НТ.

Множественная системная атрофия (нейродегенеративное заболевание, характеризующееся крайне выраженной вегетативной недостаточностью и внезапной смертью) ассоциирована с низким уровнем 5-НТ (из-за низкой активности триптофангидрокислазы).

Психические заболевания и состояния

Депрессивные состояния обусловлены изменением эффективности активации восьми видов 5НТ-рецепторов из 15, в том числе $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторы (чаще всего

$5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_7$-рецепторы). Наиболее вероятно, что депрессия обусловлена низкой эффективностью активации $5HT_{1A}$-рецепторов или $5HT_{1B}$-рецепторов и при избыточной активации $5HT_{1D}$-рецепторов. Ингибиторы обратного захвата 5-НТ дают положительный эффект.

Биполярное расстройство (маниакально-депрессивный синдром) ассоциировано со снижением эффективности активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- или $5HT_{2C}$-рецепторов.

Тревожность ассоциирована с дисфункцией $5HT_{1A}$-, $5HT_{-2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторов.

Агрессивность ассоциирована со сниженной эффектностью активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, или $5HT_{2A}$-рецепторов.

Суицидальное поведение ассоциировано с низкой эффективностью активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- или $5HT_{2C}$-рецепторов.

Наркотики и наркомания. Считается, что к формированию пристрастия к наркотикам причастны $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{5A}$- и $5HT_{5B}$-рецепторы, т. е. семь видов из 15 известных на сегодня 5НТ-рецепторов. При этом к формированию пристрастия к кокаину причастны $5HT_{1B}$-рецепторы, к героину – $5HT_{1B}$-рецепторы, к амфетамину – $5HT_{1A}$- или $5HT_{1B}$-рецепторы, к ЛСД, мескалину и псилоцибину – $5HT_{2B}$-, $5HT_{5A}$-рецепторы, к табакокурению – $5HT_{2A}$- или $5HT_{2C}$-рецепторы.

Алкоголизм ассоциирован с низкой эффективностью $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{3A}$- или $5HT_{3B}$-рецепторов.

СДВГ ассоциирован со снижением эффективности активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{1B}$-рецепторов, в том числе по причине наличия полиморфизма в генах этих рецепторов.

Аутизм ассоциирован с повышенной эффективностью активации $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторов.

Шизофрения ассоциирована с дисфункцией $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$-, $5HT_7$-рецепторов, в том числе с низкой эффективностью активации $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_6$-рецепторов либо с избыточной активацией $5HT_{1A}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$- и $5HT_7$-рецепторов.

Эпилепсия ассоциирована с дисфункцией $5HT_6$-рецепторов.

Расстройства когнитивных процессов при шизофрении, аутизме, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона ассоциированы с дисфункцией $5HT_{1A}$-, $5HT_4$-, $5HT_6$-рецепторов.

Психозы, психопатия, аверсии (отвращения) ассоциированы с дисфункцией $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- или $5HT_6$-рецепторов, в том числе с избыточной активацией $5HT_{2A}$-рецепторов или с недостаточной активацией $5HT_{2C}$-рецепторов.

Нарушения сна ассоциированы с дисфункцией $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-рецепторов, в том числе с избыточной активацией $5HT_{2A}$-рецепторов.

Повышенная болевая чувствительность (гиперноцицепция) ассоциирована с избыточной активацией $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$- и $5HT_3$-рецепторов сенсорных нейронов ядер тройничного нерва.

Мигрень (головная боль) ассоциирована со сниженной эффективностью активации $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1F}$-рецепторов ГМК сонной артерии.

Таблица 8

Роль 5НТ-ергического механизма в формировании нейродегенеративных и психических заболеваний и состояний

Виды заболеваний	5НТ-рецепторы		
	Дисфункция	Избыточность активации	Недостаточность активации
Болезнь Альцгеймера			$5HT_{1A}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1E}$- , $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- или $5HT_6$- рецепторов
Болезнь Паркинсона		$5HT_6$-рецепторов	
Болезнь Хантингтона	Снижение содержания 5-НТ в нейронах ДЯШ		
Болезнь Туретта	Снижение содержания 5-НТ в мозге	Транспортера 5-НТ	
Множественная системная атрофия	Низкий уровень 5-НТ		Низкая активность триптофангидроксилазы
Депрессивные состояния		$5HT_{1D}$-рецепторов	$5HT_{1A}$- или $5HT_{1B}$-рецепторов
Биполярное расстройство			$5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- или $5HT_{2C}$-рецепторов
Тревожность	$5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_3$- и $5HT_7$-рецепторов		
Агрессивность			$5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$- или $5HT_{2A}$-рецепторов
Суицидальное поведение			$5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$- или $5HT_{2C}$-рецепторов

Окончание табл. 8

Виды заболеваний	5НТ-рецепторы		
	Дисфункция	Избыточность активации	Недостаточность активации
Наркотики и наркомания	$5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{5A}$- и $5HT_{5B}$-рецепторов		
Алкоголизм			$5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{3A}$- или $5HT_{3B}$-рецепторов
СДВГ			$5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{1B}$-рецепторов
Аутизм		$5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторов	
Шизофрения	$5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_{3}$-, $5HT_{6}$-, $5HT_{7}$-рецепторов	$5HT_{1A}$-, $5HT_{3}$-, $5HT_{6}$- и $5HT_{7}$-рецепторов	$5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_{6}$-рецепторов
Эпилепсия	$5HT_{6}$-рецепторов		
Расстройства когнитивных процессов при шизофрении, аутизме, болезни Альцгеймера и Паркинсона	$5HT_{1A}$-, $5HT_{4}$-, $5HT_{6}$-рецепторов		
Психозы, психопатия, аверсии	$5HT_{1A}$-, 5 HT_{1B}-, $5HT_{2A}$-рецепторов	$5HT_{2A}$-рецепторов	$5HT_{2C}$-рецепторов
Нарушения сна	$5HT_{1A}$-, 5 HT_{1B}-, $5HT_{2A}$-рецепторов	$5HT_{2A}$-рецепторов	
Повышенная болевая чувствительность		$5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$- и $5HT_{3}$-рецепторов сенсорных нейронов ядер тройничного нерва	
Мигрень			$5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{1F}$-рецепторов ГМК сонной артерии

Примечание. Таблица составлена авторами монографии на основе обобщения материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в монографии сведения о структуре и функциях холинергической, адренергической, дофаминергической и серотонинергической трансмиттерных систем в условиях нормы и патологии демонстрируют их важность в деятельности мозга человека и висцеральных органов. Эти сведения показывают сложность устройства трансмиттерных систем, многообразие рецепторов, с участием которых реализуются физиологические эффекты ацетилхолина, адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина, множество сигнальных систем, запускаемых при активации рецепторов, а также роль мутации генов рецепторов и ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме трансмиттера, в формировании патологии. Монография отражает современное представление об этих системах и демонстрирует огромную перспективность создания селективных аллостерических положительных и отрицательных модуляторов соответствующих рецепторов. В этом отношении очевидно еще одно направление – поиск эндогенных положительных и отрицательных модуляторов рецепторов для каждой трансмиттерной системы. Начало этому поиску уже положено, о чем говорят сведения о существовании эндогенного сенсибилизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР), эндогенного сенсибилизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР), эндогенного сенсибилизатора гистаминовых рецепторов (ЭСГР), эндогенного блокатора бета-адренорецепторов (ЭББАР) и эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР), полученные в нашей лаборатории. Публикация статьи «Эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов (ЭСБАР) как компонент гуморального звена автономной нервной системы и его аналоги (обзор литературы)» (авторы: В. И. Циркин, А. Д. Ноздрачев, Е. Н. Сизова, Т. В. Полежаева, С. В. Хлыбова) в таком престижном журнале, как «Успехи физиологических наук» (2016. Т. 47. № 4. С. 18–42), говорит о важности и признании проблемы. Это подтверждает и публикация нашей статьи “Endogenous sensitizer of Beta-Adrenergicreceptors (ESBAR) and its analogs (Review)” (авторы: V. Tsirkin, A. Nozdrachev, E. Sizova, T. Polezhaeva, S. Khlybova, M. Morozova, A. Trukhin, J. Korotaeva, G. Khodyrev) в американском журнале “J. Cardiol Cardiovasc Med.” (2018. № 3. P. 064–078). Полагаем, что дальнейшие исследования в этом направлении (при расширении числа исследуемых трансмиттеров и при использовании современных технологий идентификации биологически активного

вещества, оказывающего модулирующий эффект) открывают новую страницу в физиологии и медицине. Доказательством этого положения являются сведения о роли экзогенных аллостерических модуляторов в деятельности других нейротрансмиттерных систем (глутаматергической, глицинергической, гистаминергической, пуринергической, пептидергической, липидергической), которые планируется изложить в следующих монографиях из серии «Нейротрансмиттеры».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. α-Адреномодулирующая активность сыворотки крови небеременных и беременных женщин / Е. О. Самоделкина др. // Вестник НГУ. 2010. Т. 8. Вып. 3. С. 52–58.

2. Авакян О. М. Физиологическая регуляция функций адренорецепторов. М. : Медицина, 1988. 256 с.

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

4. Адрено- и М-холинореактивность эритроцитов женщин на протяжении репродуктивного процесса / В. И. Циркин др. // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки». 2014. № 2. С. 78–90.

5. Алипов Н. Н., Дьяконова И. Н., Кузнецова Т. Е. Основы функциональной диагностики. М. : Практика, 2019. 152 с.

6. Биологическая химия / Е. С. Северин и др. М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 364 с.

7. Бузников Г. А. Нейротрасмиттеры в эмбриогенезе. М. : Наука, 1987. 232 с.

8. Власова О. В., Попова Г. А., Циркин В. И. Изменение вариабельности сердечного ритма и артериального давления у студентов при курении // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008. Т. 6. Вып. 1. С. 38–44.

9. Власова О. В., Попова Г. А., Циркин В. И. Компоненты механизма избегания курения у студентов // Вопросы наркологии. 2009. № 5. С. 30–38.

10. Влияние осложненного течения антенатального периода развития на успеваемость детей в общеобразовательной школе / С. И. Трухина и др. // Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 49–53.

11. Влияние тирозина, гистидина, триптофана, милдроната и сыворотки крови человека на амплитуду вызванных сокращений кардиомиоцитов человека и инотропный эффект адреналина / К. Н. Коротаева и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология). 2011. Вып. 2. С. 45–57.

12. Вышковский Г. Л. Энциклопедия лекарств: Регистр лекарственных средств России : Ежегодный сборник. М. : ООО «РЛС-2004», 2004. 1503 с.

13. Гринкевич Л. Н. Исследование метилирования гистона Н3 при формировании долговременной памяти // Российский физиологический журнал. 2012. Т. 98. № 9. С. 1111–1118.

14. Дофаминергическая передача в стриатуме крыс in vivo в условиях фармакологической модуляции / К. С. Раевский и др. // Российский физиологический журнал. 2000. Т. 86. № 9. С. 1152–1159.

15. Дуда И. В. Нарушения сократительной деятельности матки. Минск : Беларусь, 1989. 224 с.

16. Ершов П. В., Угрюмов М. В., Калас А. Количественная оценка популяций нейронов, экспрессирующих ферменты синтеза дофамина в нейронах аркуатного ядра у крыс в онтогенезе // Изв. РАН. Сер. биол. 2001. № 1. С. 74–81.

17. Изучение связи между содержанием в организме эндогенных модуляторов хемореактивности и уровнем психического и физического развития у первоклассников / Т. Н. Кононова и др. // Вестник Вятского государственного гуманитарного университета. 2006. № 14. С. 173–182.

18. Изучение физиологических свойств эндогенного сенсибилизатора β-адренрецепторов (ЭСБАР) и его возможных компонентов / В. И. Циркин др. // Доклады РАН. 2004. Т. 398. № 4. С. 563–566.

19. Исследование прямого влияния ацетилхолина на сократительную активность миометрия / В. И. Циркин др. // Физиология человека. 1980. Т. 6. № 2. С. 292–298.

20. Кашин Р. Ю., Ноздрачев А. Д., Циркин В. И. Модуляция сократительных ответов гладких мышц почечной артерии коровы на адренергические, холинергические и деполяризующие воздействия // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология). 2010. Вып. 1. С. 55–71.

21. Коротаева Ю. В., Ноздрачев А. Д., Циркин В. И. Влияние адреналина на сократимость и возбудимость миокарда правого желудочка крысы в зависимости от фаз эстрального цикла и наличия беременности // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2016. Т. Серия 3. С. 76–98.

22. Коротаева Ю. В., Циркин В. И. Альфа2-адренорецепторы миокарда (обзор литературы) // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2015. № 22, вып. 2. С. 57–64.

23. Коротаева Ю. В., Циркин В. И. Отрицательный инотропный эффект адреналина не связан с активацией бета1-, бета2-, альфа1- и альфа2-адренорецепторов // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского (Биология). 2014. № 4 (1). С. 193–197.

24. Куншин А. А., Проказова Н. В., Трухина С. И. Влияние фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина на М-холинореактивность

гладких мышц фундального отдела желудка крысы // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике : Тезисы докладов V молодежной научной конференции. Сыктывкар : ИФ Коми НЦ УрО РАН, 2006. С. 75–76.

25. Лобзин С. Г., Соколова М. Г., Налькин С. А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017. Т. 9. № 4. С. 53–58.

26. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева. СПб. : Нордмед-издат, 1998. 688 с.

27. Негеномное и геномное влияния дидрогестерона на адренореактивность нейтрофилов рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов / И. Г. Патурова и др. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2018. № 4. С. 506–514.

28. Ноздрачев А. Д., Маслюков П. М. Нормальная физиология : Учебник для вузов. М. : «ГЭОТАР-Медиа», 2019. 1088 с.

29. Ноздрачев А. Д., Циркин В. И., Коротаева Ю. В. Роль альфа1-адренорецепторов в деятельности сердца человека и животных. Часть 2 (Обзор литературы) // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 3. С. 262–275.

30. Ноздрачев А. Д., Циркин В. И., Коротаева Ю. В. Роль альфа1-адренорецепторов в деятельности сердца человека и животных. Часть 1 (Обзор литературы) // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 2. С. 130–145.

31. Нормальная физиология : Учебник / Под ред. Л. З. Теля, Н. А. Агаджаняна. М. : Литтерра, 2015. 768 с.

32. Персианинов Л. С., Железнов Б. И., Богоявленская Н. В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. М. : Медицина, 1975. 360 с.

33. Проказова Н. В., Звездина Н. Д., Коротаева А. А. Влияние лизофосфатидилхолина на передачу трансмембранного сигнала внутрь клетки. Обзор // Биохимия. 1998. Т. 63. № 1. С. 38–46.

34. Психиатрия и наркология : Учебник / Н. Н. Иванец и др. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 832 с.

35. Распределение полиморфизма гена серотонинового транспортера 5-HTTLPR в популяции Северо-Запада России / Е. Ю. Смирнова и др. // Adv. Gerontol. 2012. Т. 25. № 1. С. 29–34.

36. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград : Изд-во «Семь ветров», 1999. 640 с.

37. Сергутина А. В., Герштейн Л. М. Влияние L-ДОФА на мозг в зависимости от индивидуальных особенностей поведения // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. № 12. С. 56–59.

38. Сизова Е. Н., Циркин В. И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров : Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с.

39. Смирнов В. М., Свешников Д. С., Циркин В. И. Серотонинергические нервы. М. : МИА, 2015. 376 с.

40. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей. М. : Медицинское информационное агентство, 2007. 256 с.

41. Способность эндогенного сенсибилизатора β-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналогов – гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната – уменьшать β-адреноблокирующий эффект озона / В. И. Циркин и др. // Успехи современного естествознания. 2003. № 4. С. 60–61.

42. Торопов А. Л., Циркин В. И. Влияние адреналина и гистидина на ответ изолированных гладких мышц матки крысы, вызванный заменой раствора Кребса на дистиллированную воду // Вестник Нижегородского государственного университета им. Лобачевского. Серия биология. 2010. № 2 (2). С. 682–685.

43. Трухин А. Н., Куншин А. А. Аналитический обзор по эндогенным модуляторам М-холинорецепторов как компонентов гуморального звена автономной нервной системы (часть 1) // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки». 2016. № 2. С. 37–50.

44. Трухин А. Н., Куншин А. А. Аналитический обзор по эндогенным модуляторам М-холинорецепторов как компонентов гуморального звена автономной нервной системы (часть 2) // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки». 2016. № 3. С. 45–58.

45. Успешность обучения детей 1–8 классов, рожденных у матерей с анемией беременности / С. И. Трухина и др. // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2018. Т. 8. № 1. С. 190–204.

46. Успешность обучения школьников 1–11 классов в зависимости от пола и массы тела при рождении / С. И. Трухина и др. // Вест-

ник Новосибирского государственного педагогического университета. 2016. Т. 5. № 33. С. 49–63.

47. Федорова Н. В. Лечение болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. 2001. Спецвыпуск. С. 24–33.

48. Физическое развитие и успешность обучения школьников в зависимости от массы тела при рождении / С. И. Трухина и др. // Здоровье семьи – 21 век. 2015. № 4 (4). С. 163–188.

49. Харкевич Д. А. Фармакология. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 908 с.

50. Циркин В. И., Анисимов К. Ю., Хлыбова С. В. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 5–14.

51. Циркин В. И., Багаев В. И., Бейн Б. Н. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2010. № 1. С. 7–18.

52. Циркин В. И., Дворянский С. А. Сократительная активность матки (механизмы регуляции). Киров : КГМИ, 1997.

53. Циркин В. И., Хлыбова С. В., Сизова Е. Н. Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови и ее изменения при беременности и в родах // Вятский медицинский вестник. 2007. № 2–3. С. 48–56.

54. Циркин В. И., Сизова Е. Н. Серотонинергическая система человека и животных как фактор адаптации : Монография. Киров : ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2018. 86 с.

55. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. М. : Изд. дом «Русский врач», 2001. 144 с.

56. Шабалина В. В. Психология зависимого поведения: На примере поведения, связанного с употреблением наркотиков и других психоактивных веществ. СПб. : Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2004. 336 с.

57. Шабанов П .Д. Наркология : Практическое руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. 560 с.

58. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Бычков Е. Р. Влияние этанола на созревание моноаминергической системы мозга крыс во время беременности // Рос. физиолог. журнал им. И. М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 2. С. 202–211.

59. Шишкина Г. Т., Дыгало Н. Н. Подтип-специфические клинически важные эффекты α_2-адренорецепторов // Успехи физиологических наук. 2002. Т. 33. № 2. С. 30–40.

60. Эндогенный активатор сократимости миоцитов и артериальная гипертензия / В. И. Циркин др. // Вятский медицинский вестник. 2008. № 1. С. 55–66.

61. Эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов (ЭСБАР) как компонент гуморального звена автономной нервной системы и его аналоги (обзор литературы) / В. И. Циркин др. // Успехи физиологических наук. 2016. Т. 47. № 4. С. 18–42.

62. 5-HT1A and 5-HT7 receptor crosstalk in the regulation of emotional memory: implications for effects of selective serotonin reuptake inhibitors / T. Eriksson et al. // Neuropharmacology. 2012. Vol. 63. № 6. P. 1150–1160.

63. 5-HT1A and 5-HT7 receptors contribute to lurasidone-induced dopamine efflux / M. Huang et al. // Neuroreport. 2012. Vol. 23. № 7. P. 436–440.

64. 5-HT4 receptors / J. Bockaert et al. // Curr. Drug. Targets. CNS Neurol. Disord. 2004. Vol. 3. № 1. P. 39–51.

65. 5-HT6 receptor blockade differentially affects scopolamine-induced deficits of working memory, recognition memory and aversive learning in mice / V. Da Silva Costa-Aze et al. // Psychopharmacology (Berl). 2012. Vol. 222. № 1. P. 99–115.

66. 5-HT7R/G12 signaling regulates neuronal morphology and function in an age-dependent manner / F. Kobe et al. // J. Neurosci. 2012. Vol. 32. № 9. P. 2915–2930.

67. 5-HTT SS genotype is associated with the pro-nociceptive sensation by alcoholic sting / J. Nan et al. // Cell. Biochem. Biophys. 2014. Vol. 68. № 3. P. 629–633.

68. A genetic study of ADHD and activity level in infancy / N. Ilott et al. // Genes. Brain. Behav. 2009. Vol. 9. № 3. P. 296–304

69. A link between oxytocin and serotonin in humans: supporting evidence from peripheral markers / D. Marazziti et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22. № 8. P. 578–583.

70. A serotonin-induced N-glycan switch regulates platelet aggregation / C. Mercado et al. // Sci. Rep. 2013. Vol. 3. P. 2795.

71. A unique dual activity amino acid hydroxylase in Toxoplasma gondii / E. Gaskell et al. // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 3. P. E4801.

72. Aantaa R., Marjamäki A., Scheinin M. Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes // Ann. Med. 1995. Vol. 27. № 4. P. 439–49.

73. Abdul Aziz N., Kendall D., Pardon M. Prenatal exposure to chronic mild stress increases corticosterone levels in the amniotic fluid and

induces cognitive deficits in female offspring, improved by treatment with the antidepressant drug amitriptyline // Behav. Brain. Res. 2012. Vol. 231. № 1. P. 29–39.

74. Activation of 5-HT6 receptors modulates sleep-wake activity and hippocampal theta oscillation / S. Ly et al. // CS Chem. Neurosci. 2013. Vol. 4. № 1. P. 191–199.

75. Acute neural effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus noradrenaline reuptake inhibitors on emotion processing: Implications for differential treatment efficacy / T. Outhred et al. // Neurosci. Biobehav. Rev. 2013. Vol. 37. № 8. P. 1786–1800.

76. Acute serotonin 2A receptor blocking alters the processing of fearful faces in the orbitofrontal cortex and amygdala / B. Hornboll et al. // J. Psychopharmacol. 2013. Vol. 27. № 10. P. 903–914.

77. Adenosine mechanisms and hypersensitive corticostriatal terminals in restless legs syndrome. Rationale for the use of inhibitors of adenosine transport / S. Ferré et al. // Adv. Pharmacol. 2019. Vol. 84. P. 3–19.

78. ADHD candidate gene (DRD_4 exon III) affects inhibitory control in a healthy sample / U. Krämer et al. // BMC Neurosci. 2009. Vol. 10. P. 150.

79. Age-related declines in delayed non-match-to-sample performance (DNMS) are reversed by the novel 5HT6 receptor antagonist SB742457 / C. Callaghan et al. // Neuropharmacology. 2012. Vol. 63. № 5. P. 890–897.

80. Akiyama K., Sutoo D. Rectifying effect of exercise on hypertension in spontaneously hypertensive rats via a calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain // Brain Res. 1999. Vol. 823. № 1-2. P. 154–160.

81. Allaway K., Machold R. Developmental specification of forebrain cholinergic neurons // Developmental Biology. 2017. Vol. 421. № 1. P. 1–7.

82. Allosteric interactions between the oxytocin receptor and the β2-adrenergic receptor in the modulation of ERK1/2 activation are mediated by heterodimerization / P. K.Wrzal et al. // Cell. Signal. 2012. Vol. 24. № 1. P. 342–350.

83. Alterations in the Serotonin and Dopamine Pathways by Cystathionine Beta Synthase Overexpression in Murine Brain / J. London et al. // Mol. Neurobiol. 2019. Vol. 56. № 6. P. 3958–3971.

84. Amphetamine selectively blocks inhibitory glutamate transmission in dopamine neurons / C. Paladini et al. // Nature Neurosci. 2001. Vol. 4. № 3. P. 275–281.

85. Annotating the Plasmodium genome and the enigma of the shikimate pathway / G. McConkey et al. // Trends Parasitol. 2004. Vol. 20. № 2. P. 60–65.

86. Apicella P. The role of the intrinsic cholinergic system of the striatum: What have we learned from TAN recordings in behaving animals? // Neuroscience. 2017. Vol. 360. P. 81–94.

87. Apud J. The extraction, isolation and purification of an endogenous regulator for the 5-HT2 receptor // Pharmacol. Res. 2011. Vol. 64. № 4. P. 312–313.

88. Arneth B. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis // J. Neuroinflammation. 2019. Vol. 16. № 1. P. 128.

89. Asan E., Steinke M., Lesch K. Serotonergic innervation of the amygdala: targets, receptors, and implications for stress and anxiety // Histochem. Cell. Biol. 2013. Vol. 139. № 6. P. 785–813.

90. Assessment of renal dopaminergic system activity in normotensive, chronic hypertensive and preeclamptic pregnant women / F. Cardoso et al. // Clin. and Exp. Hypertens. 1997. Vol. 19. № 1–2. P. 233.

91. Association between dopamine D_4 receptor gene polymorphism and scores on a continuous performance test in korean children with attention deficit hyperactivity disorder / B. Kim et al. // Psychiatry Investig. 2009. Vol. 6. № 3. P. 216–221.

92. Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence / C. Seneviratne et al. // Hum. Genet. 2013. Vol. 132. № 10. P. 1165–1176.

93. Ault D., Werling L. Phencyclidine and dizocilpine modulate dopamine release from rat nucleus accumbens via sigma receptors // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 386. № 2–3. P. 145–153.

94. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment / W. Kaufmann et al. // Pediatrics. 2017. Vol. 139, Suppl. 3. P. S194–S206.

95. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology / O. Howes et al. // J. Psychopharmacol. 2018. Vol. 32. № 1. P. 3–29.

96. Avesar D., Gulledge A. Selective serotonergic excitation of callosal projection neurons // Front. Neural. Circuits. 2012. Vol. 6. P. 12.

97. Bakowska J., Morrell J. Quantitative autoradiographic analysis of D_1 and D_2 dopamine receptors in rat brain in early and late pregnancy // Brain Res. 1995. Vol. 703. № 1–2. P. 191–200.

98. Balkan B., Pogun S. Nicotinic Cholinergic System in the Hypothalamus Modulates the Activity of the Hypothalamic Neuropeptides During the Stress Response // Curr Neuropharmacol. 2018. Vol. 16. № 4. P. 371–387.

99. Baranowska U., Wiśniewska R. The α7-nACh nicotinic receptor and its role in memory and selected diseases of the central nervous system // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2017. Vol. 71. № 0. P. 633–648.

100. Bari A., Robbins T. Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control // Prog. Neurobiol. 2013. Vol. 108. P. 44–79.

101. Basal Forebrain Cholinergic System and Orexin Neurons: Effects on Attention / I. Villano et al. // Front. Behav. Neurosci. 2017. Vol. 11. P. 10.

102. Batrinos M. Testosterone and aggressive behavior in man // Int. J. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 10. № 3. P. 563–568.

103. Benarroch E. E. Locus coeruleus // Cell Tissue Res. 2018. Vol. 373. № 1. P. 221–232.

104. Beta2- and beta3-adrenoreceptor agonists: human myometrial selectivity and effects on umbilical artery tone / M. C. Dennedy et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. № 3. P. 641–647.

105. Bipolar mania and plasma amino acids: increased levels of glycine / R. Hoekstra et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2006. Vol. 16. № 1. P. 71–77.

106. Blake M., Boccia M. Basal Forebrain Cholinergic System and Memory // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2018. Vol. 37. P. 253–273.

107. Bonvicini C., Faraone S., Scassellati C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder // World J. Biol. Psychiatry. 2018. Vol. 19. № 2. P. 80–100.

108. Borgdorff P., Tangelder G. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release // Headache. 2012. Vol. 52. № 8. P. 1298–1318.

109. Borodovitsyna O., Flamini M., Chandler D. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease // Neural. Plast. 2017. Vol. 2017. P. 6031478.

110. Cadoni C., Di Chiara G. Reciprocal changes in dopamine responsiveness in the nucleus accumbens shell and core and in the dorsal caudate-putamen in rats sensitized to morphine // Neuroscience. 1999. Vol. 90. № 2. P. 447–455.

111. Can serotonin transporter genotype predict craving in alcoholism? / N. Ait-Daoud et al. // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2009. Vol. 33. № 8. P. 1329–1335.

112. Castagnola S., Bardoni B., Maurin T. The Search for an Effective Therapy to Treat Fragile X Syndrome: Dream or Reality? // Front. Synaptic. Neurosci. 2017. Vol. 9. P. 15.

113. Catecholamine-induced reverse takotsubo cardiomyopathyolume / S. Bhat et al. // Proc (Bayl Univ Med Cent). 2019. Vol. 32. № 4. P. 567–569.

114. Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT1A Receptors as Targets for Agents to Treat Psychiatric Disorders: Rationale and Current Status of Research // CNS Drugs. 2013. Vol. 27. № 9. P. 703–716.

115. Celada P., Puig M., Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks // Front. Integr. Neurosci. 2013. Vol. 7. P. 25.

116. Celiprolol induces β(3)-adrenoceptors-dependent relaxation in isolated porcine coronary arteries / M. A. Abdelkrim et al. // Can J Physiol Pharmacol. 2013. Vol. 91. № 10. P. 791–796.

117. Cellular mechanisms underlying burst firing in substantia nigra dopamine neurons / S. Blythe et al. // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 49. P. 15531–15541.

118. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6) / M. Mesulam et al. // Neuroscience. 1983. Vol. 10. № 4. P. 1185–1201.

119. Chamberlin N. Brain circuitry mediating arousal from obstructive sleep apnea // Curr. Opin. Neurobiol. 2013. Vol. 23. № 5. P. 774–779.

120. Chanda M., Levitin D. The neurochemistry of music // Trends. Cogn. Sci. 2013. Vol. 17. № 4. P. 179–193.

121. Characterization of functional polymorphisms and glucocorticoid-responsive elements in the promoter of TDO2, a candidate gene for ethanol-induced behavioural disorders / M. Soichot et al. // Alcohol. Alcohol. 2013. Vol. 48. № 4. P. 415–425.

122. Characterization of α[2]-adrenoceptor subtypes in pregnant human myometrium / P. Adolfsson et al. // Gynecol. and Obstet. Invest. 1998. Vol. 45. № 3. P. 145–150.

123. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior / J. Warner-Schmidt et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. № 28. P. 11360–11365.

124. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior / Y. Mineur et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. № 9. P. 3573–3578.

125. Clewett D., Murty V. Echoes of Emotions Past: How Neuromodulators Determine What We Recollect // eNeuro. 2019. Vol. 6. № 2. P. ENEURO.

126. Cobratoxin inhibits pain-evoked discharge of neurons in thalamic parafascicular nucleus in rats: involvement of cholinergic and serotonergic systems / B. Cheng et al. // Toxicon. 2009. Vol. 54. № 3. P. 224–232.

127. Connor M. What would 5-HT do? Regional diversity of 5-HT(1) receptor modulation of primary afferent neurotransmission // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 167. № 2. P. 353–355.

128. Corcoran A., Richerson G., Harris M. Serotonergic mechanisms are necessary for central respiratory chemoresponsiveness in situ // Respir. Physiol. Neurobiol. 2013. Vol. 186. № 2. P. 214–220.

129. Cowen P., Sherwood A. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression // J. Psychopharmacol. 2013. Vol. 27. № 7. P. 575–583.

130. Crawford L., Rahman S., Beck S. Social stress alters inhibitory synaptic input to distinct subpopulations of raphe serotonin neurons // ACS Chem. Neurosci. 2013. Vol. 4. № 1. P. 200–209.

131. Crockett M., Clark L., Robbins T. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 38. P. 11993–11999.

132. Croxtall J. Aripiprazole: a review of its use in the management of schizophrenia in adults // CNS Drugs. 2012. Vol. 26. № 2. P. 155–183.

133. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder / N. Eissa et al. // Front. Neurosci. 2018. № 12. Art. 304.

134. D'Amelio M., Nisticò R. Unlocking the secrets of dopamine in Alzheimer's Disease // Pharmacol Res. 2018. Vol. 128. P. 399.

135. Dauvilliers Y., Tafti M., Landolt H. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation // Sleep. Med. Rev. 2015. Vol. 22. P. 47–53.

136. Day-night differences in neural activation in histaminergic and serotonergic areas with putative projections to the cerebrospinal fluid in a diurnal brain / A. Castillo-Ruiz et al. // Neuroscience. 2013. Vol. 250. P. 352–363.

137. Deletion of the β2-adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice / G. Fajardo et al. // Mol. Cell. Cardiol. 2013. Vol. 63. P. 155–164.

138. Delta FosB overexpression in the nucleus accumbens enhances sexual reward in female Syrian hamsters / V. Hedges et al. // Genes. Brain. Behav. 2009. Vol. 8. № 4. P. 442–449.

139. Dietary L-tryptophan supplementation with reduced large neutral amino acids enhances feed efficiency and decreases stress hormone secretion in nursery pigs under social-mixing stress / Y. Shen et al. // J. Nutr. 2012. Vol. 142. № 8. P. 1540–1546.

140. Differences in the effects of beta2- and beta3-adrenoceptor agonists on spontaneous contractions of human nonpregnant myometrium / A. Pedzinska-Betiuk et al. // Ginekol Pol. 2011. Vol. 82. № 12. P. 918–924.

141. Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment / S. Vas et al. // J. Neural. Transm. 2013. Vol. 120. № 1. P. 169–176.

142. Direct retino-raphe projection alters serotonergic tone and affective behavior / C. Ren et al. // Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 38. № 7. P. 1163–1175.

143. Disorder in the serotonergic system due to tryptophan hydroxylation impairment: a cause of hypothalamic syndrome? / D. Schott et al. // Horm. Res. Paediatr. 2010. Vol. 73. № 1. P. 68–73.

144. Dopamine receptors in human peripheral blood lymphocytes: changes in mRNA expression in opioid addiction / A. Goodarzi et al. // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 615. № 1–3. P. 218–222.

145. Dopamine transporter availability reflects gastrointestinal dysautonomia in early Parkinson disease. / J. Hinkle et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2018. Vol. 55. P. 8–14.

146. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. / A. Bédard et al. // Neuroimage. 2009. Vol. 53. № 3. P. 935–942.

147. Dual contributions of noradrenaline to behavioural flexibility and motivation / C. Jahn et al. // Psychopharmacology (Berl). 2018. Vol. 235. № 9. P. 2687–2702.

148. Duncan J., Johnson S., Ou X. Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism // Drug. Discov. Ther. 2012. Vol. 6. № 3. P. 112–122.

149. Dunn G., Nigg J., Sullivan E. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder // Pharmacol. Biochem. Behav. 2019. Vol. 182. P. 22–34.

150. Early infant exposure to excess multivitamin: a risk factor for autism? / S. Zhou et al. // Autism. Res. Treat. 2013. Vol. 2013. P. 963697.

151. Effect of Estradiol on Neurotrophin Receptors in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Relevance for Alzheimer's Disease / A. Kwakowsky et al. // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17. № 12. P. E2122.

152. Effect of serotonin on paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex / G. Batsikadze et al. // Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 38. № 11. P. 2260–2267.

153. Effects and selectivity of CL 316243, beta-3-adrenoceptor agonist, in term-pregnant rat myometrium / T. Kaya et al. // Gynecol. Obstet. Invest. 2012. Vol. 73. № 1. P. 63–69.

154. Effects of a novel method of acute tryptophan depletion on plasma tryptophan and cognitive performance in healthy volunteers / E. Evers et al. // Psychopharmacology. (Berl). 2005. Vol. 178. № 1. P. 92–99.

155. Effects of acute tryptophan depletion in serotonin reuptake inhibitor-remitted patients with generalized anxiety disorder / S. Hood et al. // Psychopharmacology (Berl). 2010. Vol. 208. № 2. P. 223–232.

156. Effects of Exercise on Stress-Induced Changes of Norepinephrine and Serotonin in Rat Hippocampus / J. Wang et al. // Chin. J. Physiol. 2013. Vol. 56. № 5. P. CJP.

157. Effects of increasing tryptophan intake on growth and physiological changes in nursery pigs / Y. Shen et al. // J. Anim. Sci. 2012. Vol. 90. № 7. P. 2264–2275.

158. Effects of local administration of L-, N-, and P/Q-type calcium channel blockers on spontaneous dopamine release in the striatum and the substantia nigra: A microdialysis study in rat / F. Bergquist et al. // J. Neurochem. 1998. Vol. 70. № 4. P. 1532–1540.

159. Effects of orbitofrontal cortex lesions on cocaine self-administration / I. Grakalic et al. // Neuroscience. 2010. Vol. 165. № 2. P. 313–324.

160. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on plasma oxytocin and cortisol in major depressive disorder / C. Keating et al. // BMC Psychiatry. 2013. Vol. 13. P. 124.

161. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study / M. Färkkilä et al. // Lancet. Neurol. 2012. Vol. 11. № 5. P. 405–413.

162. Eggers A. A serotonin hypothesis of schizophrenia // Med. Hypotheses. 2013. Vol. 80. № 6. P. 791–794.

163. Emotional regulation of pain: the role of noradrenaline in the amygdala / C. Strobel et al. // Sci. China Life Sci. 2014. Vol. 57. № 4. P. 384–390.

164. Emotional voice processing: investigating the role of genetic variation in the serotonin transporter across development / T. Grossmann et al. // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. P. e68377.

165. Engel M., Smidt M., van Hooft J. The serotonin 5-HT3 receptor: a novel neurodevelopmental target // Front. Cell. Neurosci. 2013. Vol. 7. P. 76.

166. España R. A., Schmeichel B. E., Berridge C. W. Norepinephrine at the nexus of arousal, motivation and relapse // Brain Res. 2016. Vol. 1641, Pt. B. P. 207–216.

167. Estradiol and tryptophan depletion interact to modulate cognition in menopausal women / Z. Amin et al. // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. № 11. P. 2489–2497.

168. Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice / M. Yoshida et al. // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 7. P. 2259–2271.

169. Examining autism spectrum disorders by biomarkers: example from the oxytocin and serotonin systems / E. Hammock et al. // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2012. Vol. 51. № 7. P. 712–721.

170. Expression profiling of G-protein-coupled receptors in human urothelium and related cell lines / P. Ochodnický et al. // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 6, Pt. B. P. E293–300.

171. Fan X., Xu M., Hess E. D_2 dopamine receptor subtype-mediated hyperactivity and amphetamine responses in a model of ADHD // Neurobiol. Dis. 2010. Vol. 37. № 1. P. 228–236.

172. Feki A., Hibaoui Y. DYRK1A Protein, A Promising Therapeutic Target to Improve Cognitive Deficits in Down Syndrome // Brain Sci. 2018. Vol. 8. № 10. P. E187.

173. Fernstrom J. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function // Amino Acids. 2013. Vol. 45. № 3. P. 419–430.

174. Fikke L., Melinder A., Landrø N. The effects of acute tryptophan depletion on impulsivity and mood in adolescents engaging in non-suicidal self-injury // Hum. Psychopharmacol. 2013. Vol. 28. № 1. P. 61–71.

175. Fitzgerald P. Whose side are you on: does serotonin preferentially activate the right hemisphere and norepinephrine the left? // Med. Hypotheses. 2012. Vol. 79. № 2. P. 250–254.

176. Foster D., Conn P. Allosteric Modulation of GPCRs: New Insights and Potential Utility for Treatment of Schizophrenia and Other CNS Disorders // Neuron. 2017. Vol. 94. № 3. P. 431–446.

177. Foucault-Fruchard L., Antier D. Therapeutic potential of α7 nicotinic receptor agonists to regulate neuroinflammation in neurodegenerative diseases // Neural Regen es. 2017. Vol. 12. № 9. P. 1418–1421.

178. Fuenzalida M., Pérez M., Arias H. Role of Nicotinic and Muscarinic Receptors on Synaptic Plasticity and Neurological Diseases // Curr. Pharm. Des. 2016. Vol. 22. № 14. P. 2004–2014.

179. Functional coupling of beta3-adrenoceptors and large conductance calcium-activated potassium channels in human uterine myocytes / H. C. Doheny et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 10. P. 5786–5796.

180. GABA, glutamate, dopamine and serotonin transporters expression on forgetting / R. Tellez et al. // Neurobiol. Learn. Mem. 2012. Vol. 98. № 1. P. 66–77.

181. Gaddum J., Picarelli Z. Two kinds of tryptamine receptor // Br. J. Pharmacol. Chemother. 1957. Vo1. 2. № 3. P. 323–328.

182. Generation of a whole-brain atlas for the cholinergic system and mesoscopic projectome analysis of basal forebrain cholinergic neurons / X. Li et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115. № 2. P. 415–420.

183. Gershon M. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs // Curr. Opin. Gastroenterol. 2000. Vol. 16. № 2. P. 113–120.

184. Goel N., Bale T. Sex differences in the serotonergic influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis // Endocrinology. 2010. Vol. 151. № 4. P. 1784–1794.

185. Gonzalez R., Chávez-Pascacio K., Meneses A. Role of 5-HT5A receptors in the consolidation of memory // Behav. Brain. Res. 2013. Vol. 252. P. 246–251.

186. Gray matter and intrinsic network changes in the posterior cingulate cortex after selective serotonin reuptake inhibitor intake / C. Kraus et al. // Neuroimage. 2013. Vol. 84C. P. 236–244.

187. Grippo R., Güler A. Dopamine Signaling in Circadian Photoentrainment: Consequences of Desynchrony // Yale. J. Biol. Med. 2019. Vol. 92. № 2. P. 271–281.

188. Gs protein-coupled serotonin receptors: receptor isoforms and functional differences / M. Hamblin et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 861. P. 31–37.

189. Hallett M. Tourette Syndrome: Update // Brain Dev. 2015. Vol. 37. № 7. P. 651–655.

190. Hanks J., González-Maeso J. Animal models of serotonergic psychedelics // ACS Chem. Neurosci. 2013. Vol. 4. № 1. P. 33–42.

191. Hansen N. The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System // Neural. Plast. 2017. Vol. 2017. P. 2727602.

192. Haram K., Mortensen J., Morrison J. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2015. Vol. 28. № 4. P. 371–378.

193. Heal D., Cheetham S., Smith S. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety // Neuropharmacology. 2009. Vol. 57. № 7-8. P. 608–618.

194. Hellings J., Arnold L., Han J. Dopamine antagonists for treatment resistance in autism spectrum disorders: review and focus on BDNF stimulators loxapine and amitriptyline // Expert. Opin. Pharmacother. 2017. Vol. 18. № 6. P. 581–588.

195. Hernandez L., Gregerson K., Horseman N. Mammary gland serotonin regulates parathyroid hormone-related protein and other bone-related signals // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 302. № 8. P. e1009.

196. Hernandez-Lopez S., Garduño J., Mihailescu S. Nicotinic modulation of serotonergic activity in the dorsal raphe nucleus // Rev. Neurosci. 2013. Vol. 24. № 5. P. 455–469.

197. Hoover D. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation // Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 179. P. 1–16.

198. Hormonal regulation myometrial adrenergic responses: the receptor and beyond / J. M. Roberts et al. // J. Dev. Physiol. 1989. Vol. 11. № 3. P. 125–134.

199. Hypofunctional Dopamine Uptake and Antipsychotic Treatment-Resistant Schizophrenia / D. Amato et al. // Front Psychiatry. 2019. Vol. 10. P. 14.

200. Impact of elevated plasma serotonin on global gene expression of murine megakaryocytes / C. Mercado et al. // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 8. P. e72580.

201. In vitro and in vivo pharmacological characterization of ethyl-4-[trans-4-[((2S)-2-hydroxy-3-[4-hydroxy-3[(methylsulfonyl)amino]-phenoxy]propyl) amino]cyclohexyl]benzoate hydrochloride (SAR150640), a new potent and selective human beta3-adrenoceptor agonist for the treatment of preterm labor / T. Croci et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 321. № 3. P. 1118–1126.

202. Increased sensitivity of monoamine release in the supraoptic nucleus in late pregnancy: region- and stimulus-dependent responses / V. A. Tobin et al. // Neuroendocrinol. 2010. Vol. 22. № 5. P. 430–437.

203. Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system / F. Buisman-Pijlman et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2014. Vol. 119. P. 22–38.

204. Inflammation, serotonin and major depression / M. Catena-Dell'Osso et al. // Curr. Drug. Targets. 2013. Vol. 14. № 5. P. 571–577.

205. Influence of histamine on dopaminergic transmission in the nucleus accumbens: In vivo microdialysis study in anaesthetised rats / R. Galosi et al. // J. Physiol. Proc. 2000. Vol. 526. P. 68P–69P.

206. Influence of inhibitory serotonergic inputs to orexin/hypocretin neurons on the diurnal rhythm of sleep and wakefulness / S. Tabuchi et al. // Sleep. 2013. Vol. 36. № 9. P. 1391–1404.

207. Influence of potent and selective beta-adrenoceptor agonist, CL 316243, on the contractile response of non-pregnant human myometrium / A. Pedzinska-Betiuk et al. // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59, Suppl. 9. P. 43–54.

208. Influence of serotonergic 5-HT2C receptor antagonist mesulergine in the reversal of memory deficits induced by mCPP / S. Khaliq et al. // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2012. Vol. 22. № 2. P. 75–79.

209. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat / J. Zhu et al. // J. Physiol. 2001. Vol. 530. № 3. P. 431–442.

210. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation / N. Paulmann et al. // PLoS Biol. 2009. Vol. 7. № 10. P. e1000229.

211. Intracerebroventricular injection of kynurenic acid attenuates corticotrophin-releasing hormone-augmented stress responses in neonatal chicks / J. Yoshida et al. // Neuroscience. 2012. Vol. 220. P. 142–148.

212. Involvement of 5-HT3 receptors in pudendal inhibition of bladder overactivity in cats / Z. Schwen et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013. Vol. 305. № 5. P. F663–671.

213. Is the beta3-adrenoceptor (ADRB3) a potential target for uterorelaxant drugs? / M. Bardou et al. // BMC Pregnancy Childbirth. 2007. Vol. 7. Suppl. 1. P. S14.

214. Ivachtchenko A. V., Ivanenkov Y. A., Skorenko A. V. 5-HT_6 receptor modulators: a patent update. Part 2. Diversity in heterocyclic scaffolds // Expert. Opin. Ther. Pat. 2012. Vol. 22. № 10. P. 1123–11268.

215. Kafkas A., Montaldi D. How do memory systems detect and respond to novelty? // Neurosci. Lett. 2018. Vol. 680. P. 60–68.

216. Kamkwalala A., Newhouse P. Beyond Acetylcholinesterase Inhibitors: Novel Cholinergic Treatments for Alzheimer's Disease // Curr. Alzheimer. Res. 2017. Vol. 14. № 4. P. 377–392.

217. Kara E., Lin H., Strange P. Cooperativity in agonist binding at the D_2 dopamine receptor: evidence from agonist dissociation kinetics // J. Neurochem. 2010. Vol. 112. № 6. P. 1442–1453.

218. Koneczny I., Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture // Cells. 2019. Vol. 8. № 7. P. E671.

219. Kopec A., Smith C., Bilbo S. Neuro-Immune Mechanisms Regulating Social Behavior: Dopamine as Mediator? // Trends. Neurosci. 2019. Vol. 42. № 5. P. 337–348.

220. Kostadinov I., Delev D., Kostadinova I. Antinociceptive effect of clomipramine through interaction with serotonin 5-HT2 and 5-HT3 receptor subtypes // Folia. Med. (Plovdiv). 2012. Vol. 54. № 4. P. 69–77.

221. Krishnan V., Nestler E. The molecular neurobiology of depression // Nature. 2008. Vol. 455. № 7215. P. 894–902.

222. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation / S. Barry et al. // J. Psychopharmacol. 2009. Vol. 23. № 3. P. 287–294.

223. Lamont C. D., Jørgensen J. S., Lamont R. F. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour // Expert. Opin. Drug. Saf. 2016. Vol. 15. № 9. P. 1163–1173.

224. Leopoldo M. Serotonin$_7$ receptors (5-HT_7Rs) and their ligands // Curr. Med. Chem. 2004. Vol. 11. № 5. P. 629–661.

225. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings / L. Brunetti et al. // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 372. № 3. P. 237–240.

226. Lieberman H. Nutrition, brain function and cognitive performance. // Appetite. 2003. Vol. 40. № 3. P. 245–254.

227. Lin C., Huang Y., Guilleminault C. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea // Expert. Opin. Pharmacother. 2012. Vol. 13. № 6. P. 841–857.

228. Lincoln G., Clarke I. Noradrenaline and dopamine regulation of prolactin secretion in sheep: Role in prolactin homeostasis but not photoperiodism // J. Neuroendocrinol. 2002. Vol. l14. № 1. P. 36–44.

229. Liu Y. L., Nwosu U. C., Rice P. J. Relaxation of isolated human myometrial muscle by beta2-adrenergic receptors but not beta1-adrenergicreceptors // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 179. № 4. P. 895–898.

230. Long A., Kuhn C., Platt M. Serotonin shapes risky decision making in monkeys // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2009. Vol. 4. № 4. P. 346–356.

231. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum / V. Yadav et al. // Cell. 2008. Vol. 135. № 5. P. 825–837.

232. Luman M., Tripp G., Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda // Neurosci. Biobehav. Rev. 2010. Vol. 34. № 5. P. 744–754.

233. Lutz P. Multiple serotonergic paths to antidepressant efficacy // J. Neurophysiol. 2013. Vol. 109. № 9. P. 2245–2249.

234. Maksymetz J., Moran S., Conn P. Targeting metabotropic glutamate receptors for novel treatments of schizophrenia // Mol. Brain. 2017. Vol. 10. № 1. P. 15.

235. Mann J. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behavior // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2013. Vol. 368. № 1615. P. 20120537.

236. Maternal serotonin influences cardiac function in adult offspring / C. Fligny et al. // FASEB J. 2008. Vol. 22. № 7. P. 2340–2349.

237. Mauskop A., Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium // J. Neural. Transm. 2012. Vol. 119. № 5. P. 575–579.

238. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders // Rocz. Panstw. Zakl. Hig. 2015. Vol. 66. № 3. P. 189–194.

239. Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates / S. Choi et al. // Physiol. Behav. 2009. Vol. 98. № 1–2. P. 156–162.

240. Mechanism and time course of cocaine-induced long-term potentiation in the ventral tegmental area / E. Argilli et al. // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. № 37. P. 9092–9100.

241. Memory monitoring performance and PFC activity are associated with 5-HTTLPR genotype in older adults / J. Pacheco et al. // Neuropsychologia. 2012. Vol. 50. № 9. P. 2257–2270.

242. Modulation of the platelet serotonin transporter by thermal balneotherapy: a study in healthy subjects / S. Baroni et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2012. Vol. 16. № 5. P. 589–593.

243. Modzelewska B. Beta-adrenoceptors in obstetrics and gynecology // Dev. Period. Med. 2016 Vol. 20. № 2. P. 93–98.

244. Molecular Mechanisms of Action of M5 Muscarinic Acetylcholine Receptor Allosteric Modulators / A. Berizzi et al. // Mol. Pharmacol. 2016. Vol. 90. № 4. P. 427–436.

245. Molecular mechanisms of psychostimulant-induced structural plasticity / D. Dietz et al. // Pharmacopsychiatry. 2009. Vol. 42, Suppl. 1. P. S69–S78.

246. Mood stabilizer treatment increases serotonin type 1A receptor binding in bipolar depression / A. Nugent et al. // J. Psychopharmacol. 2013. Vol. 27. № 10. P. 894–902.

247. Müllges W., Stoll G. [Myasthenia gravis] // Nervenarzt. 2019. Vol. 90. № 10. P. 1055–1066.

248. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms - Implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types / F. Viguier et al. // Eur. J. Pharmacol. 2013. Vol. 716. № 1–3. P. 8–16.

249. Muscarinic agonists exhibit functional dopamine antagonism in unilaterally 6-OHDA lesioned rats / A. Fink-Jensen et al. // NeuroReport. 1998. Vol. 9. № 15. P. 3481–3486.

250. Muscarinic M4 Receptors on Cholinergic and Dopamine D1 Receptor-Expressing Neurons Have Opposing Functionality for Positive Reinforcement and Influence Impulsivity / A. Klawonn et al. // Front. Mol. Neurosci. 2018. Vol. 11. P. 139.

251. Muscarinic M5 receptors modulate ethanol seeking in rats / A. Berizzi et al. // Neuropsychopharmacology. 2018. Vol. 43. № 7. P. 1510–1517.

252. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease / E. Lebois et al. // Neuropharmacology. 2018. Vol. 136, Pt. C. P. 362–373.

253. Myslivecek J., Farar V., Valuskova P. M(4) muscarinic receptors and locomotor activity regulation // Physiol. Res. 2017. Vol. 66. № 4. P. S443–S455.

254. Naser P., Kuner R. Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain // Molecular. euroscience. 2018. Vol. 387. P. 135–148.

255. Natarajan D., de Boer S., Koolhaas J. Lack of differential serotonin biosynthesis capacity in genetically selected low and high aggressive mice // Physiol. Behav. 2009. Vol. 98. № 4. P. 411–415.

256. Navarra R., Waterhouse B. Considering noradrenergically mediated facilitation of sensory signal processing as a component of psychostimulant-induced performance enhancement // Brain Res. 2019. Vol. 1709. P. 67–80.

257. Nees F. The nicotinic cholinergic system function in the human brain // Neuropharmacology. 2015. Vol. 96, Pt. B. P. 289–301.

258. Nestler E. Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2008. Vol. 363. № 1507. P. 3245–3255.

259. Neural mechanisms underlying 5-HTTLPR-related sensitivity to acute stress / E. Drabant et al. // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. № 4. P. 397–405.

260. Neurogenetics of dopaminergic receptor supersensitivity in activation of brain reward circuitry and relapse: proposing "deprivation-amplification relapse therapy" (DART) / K. Blum et al. // Postgrad. Med. 2009. Vol. 121. № 6. P. 176–196.

261. Neuroimmune Interactions in Schizophrenia: Focus on Vagus Nerve Stimulation and Activation of the Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor / F. Corsi-Zuelli et al. // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. P. 618.

262. Neurophysiological correlates of Avolition-apathy in schizophrenia: A resting-EEG microstates study / G. Giordano et al. // Neuroimage Clin. 2018. Vol. 20. P. 627–636.

263. New Serotonin 5-HT1A Receptor Agonists Endowed with Antinociceptive Activity in Vivo / M. Valhondo et al. // Med. Chem. 2013. Vol. 56. № 20. P. 7851–7861.

264. Noradrenaline Modulates Visual Perception and Late Visually Evoked Activity / H. Gelbard-Sagiv et al. // Curr. Biol. 2018. Vol. 28. № 14. P. 2239–2249.

265. Novelty and Dopaminergic Modulation of Memory Persistence: A Tale of Two Systems / A. Duszkiewicz et al. // Trends Neurosci. 2019. Vol. 42. № 2. P. 102–114.

266. Nuclear factor kappa B signaling regulates neuronal morphology and cocaine reward / S. Russo et al. // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 11. P. 3529–3537.

267. Nucleus accumbens dopamine mediates amphetamine-induced impairment of social bonding in a monogamous rodent species / Y. Liu et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. № 3. P. 1217–1222.

268. Oberlander T. Fetal serotonin signaling: setting pathways for early childhood development and behavior // J. Adolesc. Health. 2012. Vol. 51. № 2. P. 9–16.

269. Obesity and Metabolic Syndrome Affect the Cholinergic Transmission and Cognitive Functions / I. Martinelli et al. // CNS Neurol. Disord. Drug. Targets. 2017. Vol. 16. № 6. P. 664–676.

270. Oishi Y., Lazarus M. The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems // Neurosci. Res. 2017. Vol. 118. P. 66–73.

271. Okada M., Mizuno K., Kaneko S. Adenosine A1 and A2 receptors modulate extracellular dopamine levels in rat striatum // Neurosci. Lett. 1996. Vol. 212. № 1. P. 53–56.

272. Oostland M., van Hooft J. The role of serotonin in cerebellar development // Neuroscience. 2013. Vol. 248C. P. 201–212.

273. Oxytocin receptor gene (OXTR) in relation to loneliness in adolescence: interactions with sex, parental support, and DRD2 and 5-HTTLPR genotypes / E. van Roekel et al. // Psychiatr. Genet. 2013. Vol. 23. № 5. P. 204–213.

274. Palumbo M., McDougle C. Pharmacotherapy of Down syndrome // Expert. Opin. Pharmacother. 2018. Vol. 19. № 17. P. 1875–1889.

275. Pepeu G., Grazia Giovannini M. The fate of the brain cholinergic neurons in neurodegenerative diseases // Brain Res. 2017. Vol. 1670. P. 173–184.

276. Perinatal effects on in vivo measures of human brain serotonin synthesis in adulthood: a 27-year longitudinal study / L. Booij et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22. № 6. P. 419–423.

277. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I. Giannopoulou et al. // Hormones (Athens). 2018. Vol. 17. № 1. P. 25–32.

278. Phencyclidine-induced dysregulation of dopamine response to amphetamine in prefrontal cortex and striatum / A. Balla et al. // Neurochem. Res. 2001. Vol. 26. № 8–9. P. 1001–1006.

279. Phillippe M. Fetal catecholamines // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1983. Vol. 146. № 7. P. 840–855.

280. Phosphorylation of DARPP-32 by Cdk5 modulates dopamine signalling in neurons / J. Bibb et al. // Nature. 1999. Vol. 402. № 6762. P. 669–671.

281. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses / D. Scott et al. // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. Vol. 65. № 2. P. 220–231.

282. Poe G.R. Sleep Is for Forgetting // J. Neurosci. 2017. Vol. 37. № 3. P. 464–473.

283. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence / J. Kamphuis et al. // Sleep. Med. 2012. Vol. 13. № 4. P. 327–334.

284. Postnatal growth defects in mice with constitutive depletion of central serotonin / N. Narboux-Nême et al. // ACS Chem. Neurosci. 2013. Vol. 4. № 1. P. 171–181.

285. Praschak-Rieder N., Willeit M. Imaging of seasonal affective disorder and seasonality effects on serotonin and dopamine function in the human brain // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2012. Vol. 11. P. 149–167.

286. Prefrontal cortical anandamide signaling coordinates coping responses to stress through a serotonergic pathway / R. McLaughlin et al. // Eur. Neurosychopharmacol. 2012. Vol .22. № 9. P. 664–671.

287. Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies / S. Kaar et al. // J. Neural. Transm. (Vienna). 2019. Vol. 126. № 12. P. 1637–1651.

288. Pre-gestational stress reduces the ratio of 5-HIAA to 5-HT and the expression of 5-HT1A receptor and serotonin transporter in the brain of foetal rat / Y. Huang et al. // BMC Neurosci. 2012. Vol. 13. P. 22.

289. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study / M. Kjaersgaard et al. // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 8. P. e72095.

290. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype / R. Neuman et al. // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 61. № 12. P. 1320–1328.

291. Progesterone decreases the relaxing effect of the beta3-adrenergic receptor agonist BRL 37344 in the pregnant rat myometrium / R. Minorics et al. // Reproduction. 2009. Vol. 138. № 2. P. 383–390.

292. Programming social behavior by the maternal fragile X protein / B. Zupan et al. // Genes. Brain. Behav. 2016. Vol. 15. № 6. P. 578–587.

293. Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan as an efficacious treatment for chronic insomnia / C. Hudson et al. // Nutr. Neurosci. 2005. Vol. 8. № 2. P. 121–127.

294. Puglisi-Allegra S., Ventura R. Prefrontal/accumbal catecholamine system processes emotionally driven attribution of motivational salience // Rev. Neurosci. 2012. Vol. 23. № 5–6. P. 509–526.

295. Quantitative changes in intracellular calcium and extracellular-regulated kinase activation measured in parallel in CHO cells stably expressing serotonin (5-HT) 5-HT2A or 5-HT2C receptors / P. Seitz et al. // BMC Neurosci. 2012. Vol. 13. P. 25.

296. Radwan B., Liu H., Chaudhury D. The role of dopamine in mood disorders and the associated changes in circadian rhythms and sleep-wake cycle // Brain Res. 2019. Vol. 1713. P. 42–51.

297. Recent Progress in the Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease / R. Khoury et al. // Drugs. Aging. 2017. Vol. 34. № 11. P. 811–820.

298. Regulation of central noradrenergic activity by 5-HT(3) receptors located in the locus coeruleus of the rat / J. Ortega et al. // Neuropharmacology. 2012. Vol. 62. № 8. P. 2472–2479.

299. Regulation of fosB and DeltafosB mRNA expression: in vivo and in vitro studies / I. Alibhai et al. // Brain Res. 2007. Vol. 1143. P. 22–33.

300. Relationship of brain tryptophan and serotonin in improving cognitive performance in rats / S. Khaliq et al. //Pak. J. Pharm. Sci. 2006. Vol. 19. № 1. P. 11–15.

301. Revisiting nicotine's role in the ageing brain and cognitive impairment / A. Majdi et al. // Rev. Neurosci. 2017. Vol. 28. № 7. P. 767–781.

302. Riedel W., Sobczak S., Schmitt J. Tryptophan modulation and cognition // Adv. Exp. Med. Biol. 2003. Vol. 527. № 2. P. 207–213.

303. Robinson J., Gradinaru V. Dopaminergic dysfunction in neurodevelopmental disorders: recent advances and synergistic technologies to aid basic research // Curr. Opin. Neurobiol. 2018. Vol. 48. P. 17–29.

304. Role of tramadol in premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis / L. Yang et al. // Urol. Int. 2013. Vol. 91. № 2. P. 197–205.

305. Salomon R., Cowan R. Oscillatory serotonin function in depression // Synapse. 2013. Vol. 67. № 11. P. 801–820.

306. Satoh A., Iijima K. M. Roles of tau pathology in the locus coeruleus (LC) i nage-associated pathophysiology and Alzheimer's disease pathogenesis: Potential strategies to protect the LC against aging // Brain Res. 2019. Vol. 1702. P. 17–28.

307. Scranton R., Cincotta A. Bromocriptine-unique formulation of a dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes // Expert. Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. № 2. P. 269–279.

308. Seki K., Yoshida S., Jaiswal M. Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder // Neural. Regen. Res. 2018. Vol. 13. № 7. P. 1159–1169.

309. Sensorimotor function is modulated by the serotonin receptor 1d, a novel marker for gamma motor neurons / A. Enjin et al. // Mol. Cell. Neurosci. 2012. Vol. 49. № 3. P. 322–332.

310. Serotonergic effects on feeding, but not hypothalamus-pituitary-adrenal secretion, are altered in ovine pregnancy / M. Lingis et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 302. № 10. P. E1231–E1238.

311. Serotonergic neurotransmission and lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: availability of tryptophan influences attentional performance / F. Zepf et al. // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 13. № 7. P. 933–941.

312. Serotonergic signalling in the stomach and duodenum of patients with gastroparesis / N. van Lelyveld et al. // Neurogastroenterol. Motil. 2008. Vol. 20. № 5. P. 448–455.

313. Serotonergic systems, anxiety, and affective disorder: focus on the dorsomedial part of the dorsal raphe nucleus / C. A. Lowry et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. Vol. 1148. P. 86–94.

314. Serotonin affects association of aversive oucomes to past actions / S. Tanaka et al. // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 50. P. 15669–15674.

315. Serotonin modulates outward potassium currents in mouse olfactory receptor neurons / S. Gao et al. // Physiol. Res. 2013. Vol. 62. № 4. P. 455–462.

316. Serotonin modulates striatal responses to fairness and retaliation in humans / M. Crockett et al. // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. № 8. P. 3505–3513.

317. Serotonin modulates the effects of pavlovian aversive predictions on response vigor / M. Crockett et al. // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. № 10. P. 2244–2252.

318. Serotonin receptors in hippocampus / L. Berumen et al. // ScientificWorld Journal. 2012. Vol. 2012.P. 823493.

319. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop / M. Matsuda et al. // Dev. Cell. 2004. Vol. 6. № 2. P. 193–203.

320. Serotonin Regulates Performance Nonmonotonically in a Spatial Working Memory Network / M. Cano-Colino et al. // Cereb. Cortex. 2014. Vol. 24. № 9. P. 2449–2463.

321. Serotonin transporter deficiency in rats contributes to impaired object memory / J. Olivier et al. // Genes. Brain. Behav. 2009. Vol. 8. № 8. P. 829–834.

322. Serotonin-2C receptors in the ventral pallidum regulate motor function in rats / S. Graves et al. // Neuroreport. 2013. Vol. 24. № 11. P. 605–608.

323. Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders / P. Pinares-Garcia et al. // Brain Sci. 2018. Vol. 8. № 8. P. E154.

324. Sharp B. Basolateral amygdala, nicotinic cholinergic receptors, and nicotine: Pharmacological effects and addiction in animal models and humans // Eur. J. Neurosci. 2019. Vol. 50. № 3. P. 2247–2254.

325. Sharp S., McQuillin A., Gurling H. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // Neuropharmacology. 2009. Vol. 57. № 7–8. P. 590–600.

326. Shetty D., Pathak S. Correlation between plasma neurotransmitters and memory loss in pregnancy // J. Reprod. Med. 2002. Vol. 47. № 6. P. 494–496.

327. Shih J., Chen K., Ridd M. Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior // Pol. J. Pharmacol. 1999. Vol. 51. № 1. P. 25–29.

328. Short communication: Circulating serotonin (5-HT) concentrations on day 1 of lactation as a potential predictor of transition-related disorders / J. Laporta et al. // J. Dairy. Sci. 2013. Vol. 96. № 8. P. 5146–5150.

329. Siebner Serotonin 2A receptors contribute to the regulation of risk-averse decisions / J. Macoveanu et al. // Neuroimage. 2013. Vol. 83C. P. 35–44.

330. Smriga M., Kameishi M., Torii K. Exercise-dependent preference for a mixture of branched-chain amino acids and homeostatic control of brain serotonin in exercising rats // J. Nutr. 2006. Vol. 136. № 2. P. 548S–552S.

331. Social and nonsocial visual prediction errors in autism spectrum disorder / R. Greene et al. // Autism Res. 2019. Vol. 12. № 6. P. 878–883.

332. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin / G. Dölen et al. // Nature. 2013. Vol. 501. № 7466. P. 179–184.

333. Specific interactions between Epac1, β-arrestin2 and PDE4D5 regulate β-adrenergic receptor subtype differential effects on cardiac hypertrophic signaling / M. Berthouze-Duquesnes et al. // Cell Signal. 2013. Vol. 25. № 4. P. 970–980.

334. Stress Response, Brain Noradrenergic System and Cognition / P. J. Winklewski et al. // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 980. P. 67–74.

335. Sum Ch., Park P., Wells J. Effects of N-ethylmaleimide on conformational equilibria in purified cardiac muscarinic receptors // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. № 39. P. 36188–36203.

336. Sumaily K., Mujamammi A. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies // Int. J. Health. Sci. (Qassim). 2017. Vol. 11. № 5. P. 63–70.

337. Suzuki H., Gen K., Inoue Y. Comparison of the anti-dopamine D_2 and anti-serotonin 5-HT_{2A} activities of chlorpromazine, bromperidol, haloperidol and second-generation antipsychotics parent compounds and metabolites thereof // J. Psychopharmacol. 2013. Vol. 27. № 4. P. 396–400.

338. Sympathetic alpha(2)-adrenoceptors prevent cardiac hypertrophy and fibrosis in mice at baseline but not after chronic pressure overload / R. Gilsbach et al. // Cardiovasc. Res. 2010. Vol. 86. № 3. P. 432–442.

339. Tam See-Ying, Roth R. Mesoprefrontal dopaminergic neurons: Can tyrosine availability influence their functions? // Biochem. Pharmacol. 1997. Vol. 53. № 4. P. 441–453.

340. Telias M. Molecular Mechanisms of Synaptic Dysregulation in Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorders // Front. Mol. Neurosci. 2019. Vol. 12. P. 51.

341. The anti-inflammatory interactions of epinephrine with human neutrophils in vitro are achieved by cyclic AMP-mediated accelerated resequestration of cytosolic calcium / G. Tintinger et al. // Biochem. Pharmacol. 2001. Vol. 61. № 10. P. 1319–1328.

342. The control of male sexual responses / F. Courtois et al. // Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19. № 24. P. 4341–4356.

343. The effect of short-term stress on serotonin gene expression in high and low resilient macaques / C. Bethea et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 44. P. 143–153.

344. The effect of tryptophan depletion on brain activation measured by functional magnetic resonance imaging during the Stroop test in healthy subjects / J. Horacek et al. // Physiol. Res. 2005. Vol. 54. № 2. P. 235–244.

345. The human near-term myometrial beta 3-adrenoceptor but not the beta 2-adrenoceptor is resistant to desensitisation after sustained agonist stimulation / C. Rouget et al. // Br. J. Pharmacol. 2004. Vol. 141. № 5. P. 831–841.

346. The impact of acute tryptophan depletion on attentional performance in adult patients with ADHD / C. Mette et al. // Acta. Psychiatr. Scand. 2013. Vol. 128. № 2. P. 124–132.

347. The influence of DeltaFosB in the nucleus accumbens on natural reward-related behavior / D. Wallace et al. //J. Neurosci. 2008. Vol. 28. № 41. P. 10272–10277.

348. The Neural Mechanism Underlying Cognitive and Emotional Processes in Creativity / S. Gu et al. // Front. Psychol. 2018. Vol. 9. P. 19–24.

349. The role of 5-HT in response inhibition and re-engagement / B. Drueke et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 23. № 8. P. 830–841.

350. The serotonin 5-HT7 receptors: two decades of research / E. Gellynck et al. // Exp. Brain. Res. 2013. Vol. 230. № 4. P. 555–568.

351. The synergic in vitro tocolytic effect of nifedipine plus ritodrine on human myometrial contractility / J .Carvajal et al. // Reprod. Sci. 2017. Vol. 24. № 4. P. 635–640.

352. Thompson A. Recent developments in 5-HT3 receptor pharmacology // Trends. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 34. № 2. P. 100–109.

353. Thompson A., Thompson G. Experimental evidence that the serotonin transporter mediates serotonin accumulation in LSO neurons of the postnatal mouse // Brain. Res. 2009. Vol. 1253. P. 60–68.

354. Thomsen M., Sørensen G., Dencker D. Physiological roles of CNS muscarinic receptors gained from knockout mice // Neuropharmacology. 2018. Vol. 136, Pt. C. P. 411–420.

355. Todd R., Lobos E. Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes: Preliminary report of a research strategy // Amer. J. Med. Genet. 2002. Vol. 114. № 1. P. 34–41.

356. Transition to persistent orofacial pain after nerve injury involves supraspinal serotonin mechanisms / M. Okubo et al. // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. № 12. P. 5152–5161.

357. Tryptophan depletion affects the autonomic stress response in generalized social anxiety disorder van / J. Veen et al. // Psychoneuroendocrinology. 2009. Vol. 34. № 10. P. 1590–4159.

358. Two kinds of tryptamine receptor / J. Fox et al. // Br. J. Pharmacol. Chemother. 1957. Vo1. 2. № 3. P. 323–328.

359. Tyrrell H., Maher T., Tyrosine: Food supplement or therapeutic agent? // J. Nutr. Environ. Med. 1998. №4. P. 349–359.

360. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and lifestyle among women of childbearing age: a Danish cross-sectional survey / K. Laugesen et al. // BMJ Open. 2013. Vol. 3. № 7. P. e003024.

361. Van der Mast R., Fekkes D. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? // Semin. Clin. Neuropsychiatry. 2000. Vol. 5. № 2. P. 125–131.

362. VanPatten S., Al-Abed Y. The challenges of modulating the 'rest and digest' system: acetylcholine receptors as drug targets // Drug. Discov. Today. 2017. Vol. 22. № 1. P. 97–104.

363. Veasey S. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential // Am. J. Respir. Med. 2003. Vol. 2. № 1. P. 21–29.

364. Vetulani J. [Neurochemistry of impulsiveness and aggression]. [Article in Polish] // Psychiatr Pol. 2013. Vol. 47. № 1. P. 103–115.

365. Vitalis T., Ansorge M., Dayer A.. Serotonin homeostasis and serotonin receptors as actors of cortical construction: special attention to the 5-HT3A and 5-HT6 receptor subtypes // Front. Cell. Neurosci. 2013. Vol. 7. P. 93.

366. Vitrac C., Benoit-Marand M. Monoaminergic Modulation of Motor Cortex Function // Front. Neural. Circuits. 2017. Vol. 11. Art. 72.

367. Volgin D., Stettner G., Kubin L. Circadian dependence of receptors that mediate wake-related excitatory drive to hypoglossal motoneurons // Respir. Physiol. Neurobiol. 2013. Vol. 188. № 3. P. 301–307.

368. Wessler I., Kirkpatrick C. Non-neuronal acetylcholine involved in reproduction in mammals and honeybees // J. Neurochem. 2017. Vol. 142. № 2. P. 144–150.

369. Wilson M., Fadel J. Cholinergic regulation of fear learning and extinction // J. Neurosci. Res. 2017. Vol. 95. № 3. P. 836–852.

370. Wu Y. Y., Goldfien A., Roberts J. M. Alpha adrenergic stimulation reduces cyclic adenosine 3',5'-monophosphate generation in rabbit myometrium by two mechanisms // Biol. Reprod. 1988. Vol. 39. № 1. P. 58–65.

371. Yamamoto T., Azechi H., Board M. Essential role of excessive tryptophan and its neurometabolites in fatigue // Can. J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 39. № 1. P. 40–47.

372. Young S. Acute tryptophan depletion in humans: a review of theoretical, practical and ethical aspects // J. Psychiatry. Neurosci. 2013. Vol. 38. № 5. P. 294–305.

373. Yun H., Rhim H. The serotonin-6 receptor as a novel therapeutic target // Exp. Neurobiol. 2011. Vol. 20. № 4. P. 159–168.

374. Zhu M. Noradrenergic Modulation on Dopaminergic Neurons // Neurotox. Res. 2018. Vol. 34. № 4. P. 848–859.

Научное издание

Циркин Виктор Иванович
Трухин Андрей Николаевич
Трухина Светлана Ивановна

ХОЛИН- И МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ТРАНСМИТТЕРНЫЕ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Редактор *Ю. Н. Болдырева*
Технический редактор *Л. А. Кислицына*

Подписано в печать 06.04.2020 г.
Выход в свет 26.06.2020 г.
Формат 60×84/16.
Печать цифровая.
Бумага для офисной техники.
Усл. печ. л. 18,4.
Тираж 500 экз.
Заказ № 6287.

Вятский государственный университет
610000, г. Киров, ул. Московская, 36
www.vyatsu.ru, www.vestnik43.ru
Тел. 20-89-64 (Научное издательство ВятГУ)

Отпечатано в центре полиграфических услуг
Вятского государственного университета,
610000, г. Киров, ул. Московская, 36