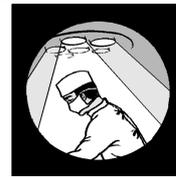


## АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА. ФИЗИОЛОГИЯ



УДК 612.398.145.3

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)

**ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИАТОРОВ И МОДУЛЯТОРОВ,  
ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**Е.И.Бонь**

**CHARACTERISTICS OF MEDIATORS AND MODULATORS,  
THEIR BIOLOGICAL ROLE IN THE FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM**

**E.I.Bon**

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, [asphodela@list.ru](mailto:asphodela@list.ru)*

Медиаторные вещества в нервной системе делятся на две большие группы — нейромедиаторы, осуществляющие передачу сигнала в синапсе, и нейромодуляторы, регулирующие передачу сигнала. Нейромедиаторы разделяют на аминокислоты (глицин, глутамат и аспарат) и биогенные амины. Нейромодуляторы, в свою очередь, подразделяются на четыре большие группы: нейропептиды (эндорфин, мет-энкефалин, кальцитонин, вещество Р), производные жирных кислот (эйкозаноиды и арахидоновая кислота), пурины и пиримидины (внеклеточные АТФ, АДФ, аденин) и газообразные вещества (NO, CO и H<sub>2</sub>S). Нейромодуляторы, по сравнению с нейромедиаторами, не обладают самостоятельным физиологическим действием, а модифицируют их эффект, их действие имеет тонический характер. Мишенью нейромодулятора может быть не только постсинаптическая мембрана и не только мембранные рецепторы. Он действует на разные участки нейрона, причем его действие может быть внутриклеточным. Системы нейромедиаторов и нейромодуляторов играют важную роль в функционировании нервной системы и организма в целом. Изучение их функционирования и регуляции может послужить фундаментальной основой для изучения головного мозга в норме и экспериментальной патологии, создавая базу для последующей экстраполяции полученных данных на человека.

**Ключевые слова:** нейромедиаторы, нейромодуляторы, нейроны, нервная система

**Для цитирования:** Бонь Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.6-14. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14).

Mediator substances in the nervous system are divided into two large groups - neurotransmitters, which carry out signal transmission at the synapse, and neuromodulators, which regulate signal transmission. Neurotransmitters are divided into amino acids (glycine, glutamate and aspartate) and biogenic amines. Neuromodulators, in turn, are subdivided into four large groups: neuropeptides (endorphin, met-enkephalin, calcitonin, substance P), derivatives of fatty acids (eicosanoids and arachidonic acid), purines and pyrimidines (extracellular ATP, ADP, adenine) and gaseous substances (NO, CO and H<sub>2</sub>S). Neuromodulators, in comparison with neurotransmitters, do not have an independent physiological effect, but modify their effect, their action has a tonic character. The target of a neuromodulator can be not only the postsynaptic membrane and not only membrane receptors. It acts on different parts of the neuron, and its action can be intracellular. Systems of neurotransmitters and neuromodulators play an important role in the functioning of the nervous system and the body as a whole. The study of their functioning and regulation can serve as a fundamental basis for the study of the brain in normal and experimental pathology, creating a basis for the subsequent extrapolation of the obtained data to humans.

**Keywords:** neurotransmitters, neuromodulators, neurons, nervous system

**For citation:** Bon E.I. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.6-14. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14).

Медиаторные вещества в нервной системе делятся на две большие группы — нейромедиаторы, осуществляющие передачу сигнала в синапсе, и нейромодуляторы, регулирующие передачу сигнала.

Медиатор (синаптический передатчик, нейротрансмиттер) — это физиологически активное вещество, находящееся в нервной клетке в связанной форме, которое секретируется из возбужденного

нервного окончания в синаптическую щель и специфически действует на рецепторы постсинаптической клетки-мишени.

Нейромодуляторы, по сравнению с нейромедиаторами, не обладают самостоятельным физиологическим действием, а модифицируют их эффект, их действие имеет тонический характер. Нейромодуляторы не обязательно имеют синаптическое или даже нейронное происхождение и могут высвобождаться из глии. Их действие не сопряжено по времени с эффектом нейромедиатора и не обязательно инициируется нервными импульсами. Мишенью нейромодулятора может быть не только постсинаптическая мембрана и не только мембранные рецепторы. Он действует на разные участки нейрона, причем его действие может быть внутриклеточным.

Таким образом, термин «нейромодулятор» является гораздо более широким понятием по сравнению с термином «нейромедиатор».

Различают два основных вида нейромодуляции — пресинаптическая и постсинаптическая [1-4].

#### *Пресинаптическая модуляция*

Процесс высвобождения многих нейромедиаторов модулируется посредством ауторегуляции; высвобождаемый нейромедиатор воздействует на собственные пресинаптические ауторецепторы, уменьшая последующее высвобождение (пресинаптическое торможение) или увеличивая высвобождение (пресинаптическое облегчение). В этой ситуации нейромедиатор одновременно осуществляет функцию нейромодулятора. Так, например, пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы симпатических нервных окончаний опосредуют торможение секреции норадреналина. Пресинаптические ауторецепторы сопряжены с системой аденилатциклазы. По своим фармакологическим характеристикам пресинаптические ауторецепторы отличаются от постсинаптических рецепторов того же нейромедиатора. Известны пресинаптические ауторецепторы глутамата, серотонина, дофамина, ГАМК, гистамина, адренорецепторы, мускариновые холинорецепторы. Модуляция может происходить на уровне изменений возбудимости нервных окончаний, биосинтеза нейромедиаторов, входа  $Ca^{2+}$  в нервное окончание и на этапах экзоцитоза [1-3].

#### *Постсинаптическая модуляция*

Постсинаптическая модуляция может иметь характер ауторегуляции (положительной или отрицательной), когда изменяется активность рецепторов путем модификации их аффинности или количества, а также вследствие изменений сопряженных с рецепторами систем внутриклеточных и внутримембранных посредников. Примером является десенситизация рецепторов при длительном воздействии нейромедиатора и гиперсенситизация при недостаточном его воздействии.

Постсинаптические рецепторы подвергаются также гетерорегуляции в результате воздействия нейромодуляторных веществ. Значительный интерес представляет постсинаптическое межрецепторное взаимодействие между сопутствующими медиаторами, прежде всего — нейропептидами и классическими нейромедиаторами [1,3,4].

#### *Сопутствующие медиаторы*

Сопутствующие, или сосуществующие, медиаторы (сомедиаторы, котрансмиттеры) — это синаптические посредники, которые характеризуются совместной локализацией и совместным высвобождением. Под совместной локализацией имеется в виду синтез и депонирование медиаторов в одном и том же нейроне, их присутствие в одних и тех же пресинаптических окончаниях, но не обязательно в одних и тех же синаптических пузырьках. Так, низкомолекулярные классические нейромедиаторы депонируются преимущественно в мелких оптически прозрачных пузырьках, а пептидные медиаторы — в крупных оптически плотных пузырьках, хотя имеются данные о случаях их совместной локализации. Различие в системах депонирования этих видов медиаторов обусловлено различиями мест их синтеза: классические нейромедиаторы синтезируются в цитоплазме пресинаптических окончаний и затем поступают в синаптические пузырьки, а пептидные медиаторы синтезируются в аппарате Гольджи, т. е. в соме нейрона, и доставляются в нервные окончания уже упакованными в пузырьки. Под совместным высвобождением понимается экзоцитоз двух (или более) медиаторов в результате одного и того же процесса активации пресинаптического окончания в виде разряда потенциалов действия с той или иной частотой. Другим признаком сопутствующих медиаторов является способность вызывать функциональные изменения в одной и той же клетке-мишени.

Классификация нейромедиаторов и нейромодуляторов основана на их химической природе.

Выделяют две группы нейромедиаторов:

1) аминокислоты:  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, глутамат и аспарат;

2) биогенные амины.

Нейромодуляторы, в свою очередь, подразделяются на четыре большие группы:

1) нейропептиды (эндорфин, мет-энкефалин, кальцитонин, вещество Р) образуются из крупных белковых молекул-предшественников. Из одного белка может быть образовано более одного нейропептида. В одной клетке может одновременно присутствовать более одного нейропептида, нередко выступая в роли комедиатора;

2) производные жирных кислот (эйкозаноиды и арахидоновая кислота) принимают участие в регуляции реакции воспаления, лихорадки и др.;

3) пурины и пиримидины (внеклеточные АТФ, АДФ, аденин, а также УТФ и УДФ).

4) газообразные вещества ( $NO$ ,  $CO$  и  $H_2S$ ) характеризуются отсутствием специфических механизмов накопления и хранения внутри клетки, а также отсутствием специфических рецепторов на постсинаптической мембране [1-4].

### **Нейромедиаторы-аминокислоты**

#### **Ацетилхолин (АцХ)**

Медиатор ацетилхолин — сложный эфир холина и уксусной кислоты. Широко представлен в различных отделах ЦНС, особенно в базальных ганглиях, таламусе и сером веществе больших полушарий

головного мозга, где его содержание в несколько раз превышает содержание в белом веществе больших полушарий головного мозга. Наименьшее количество АцХ содержится в мозжечке.

Свободный АцХ находится во внеклеточном пространстве, лабильно связанный — в цитоплазме, а прочно связанный — в синаптических везикулах. Роль везикул заключается в синтезе, хранении и секреции АцХ. Для синтеза медиатора нервная ткань получает холин извне, поскольку в мозге практически не синтезируется и поступает туда из крови через гематоэнцефалический барьер. При этом часть холина используется для синтеза лецитина и убихинона.

Внутриклеточное содержание холина в ткани мозга составляет более 50%, остальная его часть захватывается терминалями из синаптической щели после гидролиза и используется повторно. Захваченный холинергическими терминалями холин (60-70%) сразу превращается в ацетилхолин. Расщепление АцХ происходит под действием ацетилхолинэстеразы (АХЭ). АХЭ является типичным ферментом нейронов, локализованным в синаптических мембранах, где инактивирует «отработанный» АцХ.

Холинергическая система мозга образована тремя основными скоплениями нейронов:

1) мотонейроны спинного мозга — формируют нервно-мышечные соединения, коллатерали этих клеток образуют возбуждающие синапсы на мелких вставочных нейронах промежуточного вещества;

2) интернейроны базальных ядер — преимущественно локализованы в области стриатума (полосатого тела);

3) проекционные нейроны образуют синапсы с клетками, расположенными на значительном расстоянии от мест локализации скопления их тел. Отростки проекционных нейронов способны образовывать как возбуждающие синапсы, так и тормозные синапсы. Малочисленные скопления холинергических нейронов существуют в коре больших полушарий, гиппокампе и обонятельной луковице [5-8].

Ацетилхолин взаимодействует с рецепторами постсинаптической мембраны или с ауторецепторами пресинаптических терминалей. Разделение холинергических рецепторов основано на характере их взаимодействия с алкалоидами: никотином и мускарином.

*Н-холинорецепторы* активируются никотином и блокируются кураре, *М-холинорецепторы* активируются мускарином и блокируются атропином.

Н-холинорецепторы находятся на постганглионарных нейронах вегетативных ганглиев, клеток коры больших полушарий, гиппокампа, таламуса, гипоталамуса, ядер моста.

М-холинорецепторы находятся на нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, миндалина, полосатого тела, обонятельной луковицы, постганглионарных нейронах вегетативных ганглиев и кардиомиоцитах [8].

Учитывая локализацию холинергических нейронов и АцХ-рецепторов, выделяют следующие биологические эффекты АцХ:

1. Обеспечение работы внутренних органов. АцХ уменьшает частоту и силу сердечных сокраще-

ний, увеличивает секреторную и моторную активность кишечника, расслабляет непроизвольный сфинктер мочевого пузыря, способствуя мочеотведению, сокращает гладкие мышцы бронхиол и глаза (сфинктер радужки) и др.

2. Участие в работе нейронных систем мозга — головной мозг относительно богаче М-холинорецепторами, в то время как в спинном мозге преобладают Н-холинорецепторы. Никотин в малых концентрациях оказывает умеренное возбуждающее действие на нейроны гиппокампа и коры больших полушарий, в то время как в высоких концентрациях он угнетает работу холинергических систем.

3. В ЦНС ацетилхолин вовлечен в контроль двигательной активности и процессов, связанных с обучением и памятью. Дисфункция холинергической системы наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера. При этом уменьшается активность АХЭ в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа и миндалина, снижается биосинтез АцХ и обратный захват холина, отмечается разрушение холинергических нейронов базальных ядер и уменьшение количества н-холинорецепторов в нейронах гиппокампа. В ходе развития болезни Паркинсона отмечается гиперактивность нейронов полосатого тела, как следствие — снижение активности дофаминаергических структур среднего мозга, а при хорее Гентингтона, напротив, потеря нейронов *corpus striatum*.

4. Обеспечение нервно-мышечной передачи — иннервация поперечно-полосатой мускулатуры осуществляется отростками холинергических нейронов передних рогов спинного мозга или двигательных ядер черепно-мозговых нервов [5-7].

## ГАМК

ГАМК является важнейшей медиаторной аминокислотой. В головном мозге высших млекопитающих она выполняет тормозные функции. Доказательством ее нейромедиаторной роли служит распределение как самой ГАМК, так и синтезирующего ее фермента глутаматдекарбоксилазы в нервных структурах, связанных с процессами торможения. Кроме того, имеется система инактивации и обратного транспорта ГАМК в синаптической цепи. Наибольшее количество ГАМК обнаружено в черной субстанции, бледном шаре и гипоталамусе. По содержанию в различных отделах ЦНС ГАМК во много раз превышает другие нейромедиаторы. Кроме постсинаптического торможения ГАМК принимает участие в пресинаптическом торможении, уменьшая секрецию ацетилхолина из пресинаптической мембраны. Наряду с этим, из-за сходства химического строения с ацетилхолином ГАМК может вступать с ним в конкуренцию за рецепторные участки на постсинаптической мембране.

Глицин и ГАМК являются основными медиаторами, опосредующими торможение в ЦНС вследствие выраженной гиперполяризации постсинаптических клеток, обусловленной входом отрицательно заряженных ионов хлора внутрь клетки. Широко представлены на пресинаптических терминалях

ГАМК-рецепторы выступают в качестве гетерорецепторов, контролирующих высвобождение медиатора из дофамин-, норадреналин-, серотонин- и глутаматергических нейронов. Активация ГАМК-рецепторов миндалины снимает состояние тревоги, а снижение их количества или блокада вызывает развитие судорожных состояний, наблюдаемых при эпилепсии. Не исключена роль ГАМК-ергической системы мозга в процессах долговременной памяти и развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний [9-11].

### Глутамат и аспартат

Наибольшее значение для организма имеют глутаматергические и аспартатергические нейроны в пределах ЦНС. Особенно широко они представлены в коре больших полушарий, откуда их проекции достигают гиппокампа, хвостатого ядра, миндалины, прилежащего ядра, верхних холмиков и красного ядра среднего мозга, ядер моста. Другое крупное скопление глутаматергических нейронов находится в гиппокампе. Отсюда их отростки направляются к клеткам гипоталамуса, добавочного ядра и латеральной перегородки. Глутамат опосредует протекание как быстрых (деполяризация мембраны), так и медленных (долговременная потенциация) синаптических процессов. Он участвует в регуляции выделения гормонов гипофиза, миграции нейронов в ходе индивидуального развития. Повышенное выделение глутамата и аспартата вследствие длительной стимуляции глутаматергических путей приводит к развитию эксайтотоксических (от англ. *excitotoxicity*) эффектов, наблюдаемых при ишемии, эпилептических состояниях, нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера и Паркинсона). Указанные эффекты обусловлены массивным входом  $Ca^{2+}$  в клетку и достижением концентраций, запускающих механизм клеточной гибели [12,13].

*Рецепторы к глутамату и аспартату.* Представлены как ионотропными, так и метаботропными рецепторами, классифицируемыми на основании фармакологических различий (способности активации специфическими агонистами).

1. *NMDA-рецепторы* — в качестве специфического агониста выступает N-метил-D-аспартат. Широко представлены в клетках коры больших полушарий (слои II и III), гиппокампа, базальных ядер, обонятельной луковицы и гипоталамуса. Состоят из пяти трансмембранных белков с различными участками для связывания (агонистов, модуляторов проводимости ионного канала —  $Mg^{2+}$  и ряда неконкурентных антагонистов, различных регуляторов активности), образующих ионный канал, проницаемый для  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  (ионотропные рецепторы).

NMDA-рецептор организован из четырех трансмембранных сегментов, из которых второй сегмент ответствен за образование ионного канала и формирование цитозольных участков для фосфорилирования и гликозилирования, в том числе протеинкиназой C и кальмодулин-зависимыми киназами. В покое ионный канал, образованный NMDA-рецептором, блокирован  $Mg^{2+}$ . Блокирующее влияние снимается при деполяризации, после чего в клетку

поступают положительно заряженные ионы, вызывая дальнейшую деполяризацию мембраны. Проявлением активации NMDA-рецепторов является поступление в клетку  $Ca^{2+}$ .

В случае длительной активации NMDA-рецепторов избыточное количество  $Ca^{2+}$  внутри клетки оказывает токсичный для нейронов эффект, вызывая их гибель.

2. *AMPA-рецепторы* — в качестве специфического агониста выступает  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-изоксазолпропионовая кислота. Многочисленны в нейронах неокортекса (слой V), миндалины, хвостатого и прилежащего ядер, молекулярного слоя мозжечка. Относятся к ионотропным рецепторам, образуя трансмембранный канал, проницаемый для ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ . При некоторых состояниях ионный канал может быть проницаем для ионов  $Ca^{2+}$ . Методами молекулярного клонирования установлено наличие четырех типов AMPA-рецепторов —  $GluR_{1(A)}$ - $GluR_{4(D)}$ , состоящих примерно из 900 аминокислот. Для каждого типа рецепторов возможен альтернативный вариант сплайсинга, приводящий к возникновению изоформ «флип» и «флоп», определяющих физиологические свойства образуемого канала. AMPA-рецепторы могут существовать как в гетеро-, так и в гомомерной конфигурации, однако в последнем случае проводимость ионного канала значительно меньше.

3. *Каинатные рецепторы* — в качестве специфического агониста выступает каиновая кислота. Широко представлены в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, ядер ретикулярной формации промежуточного мозга. Данные рецепторы ассоциируются с формированием ионного канала, проницаемого для ионов  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ . Представлены в гетеро- и гомомерной формах. Каинатные рецепторы широко представлены на мембране пресинаптических терминалей, что предполагает их участие в контроле выделения медиатора в синаптическую щель.

4. *Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR)* — селективным агонистом служит квискуалат (*quisqualate*). Их стимуляция приводит к активации различных G-белков, что проявляется в ингибировании аденилатциклазы, стимуляции фосфолипазы и в прямом действии на ионные калиевые и кальциевые каналы. Выделяют восемь подтипов мембранотропных глутаматных рецепторов, образованных из 854-1179 аминокислот с гомологией 40%, и организованных в три группы на основании фармакологических свойств и используемого вторичного посредника. Они широко представлены среди структур мозга, располагаясь как на пост-(mGluR<sub>1</sub>), так и на пресинаптической мембране (mGluR<sub>2</sub>) [12-14].

### Нейромедиаторы — биогенные амины

К числу биогенных аминов относятся: дофамин (3,4-диоксифенилэтиламин), норадреналин (НА), адреналин, серотонин (5 гидроокситриптамин) и гистамин.

Основными нейромедиаторами адренергической системы являются НА и дофамин. Наибольшее

количество НА и дофамина сосредоточено в гипоталамусе, наименьшее — в коре больших полушарий.

Биосинтез катехоламинов в основном протекает в теле нейрона с последующим транспортом с помощью аксонального тока в нервные окончания и поступлением в везикулы. Запасы НА в везикулах представлены двумя формами: прочносвязанной и лабильно связанной. Прочно связанный НА является запасным и освобождается из везикул под влиянием различных воздействий. Он практически определяет общее содержание НА в головном мозге. Лабильно связанный НА составляет 10-15% от общего количества НА и представляет собой функционально активную форму НА, которая принимает участие в проведении нервного импульса. Эта форма, в отличие от первой, характеризуется высокой скоростью метаболизма. Существует также цитоплазматическая форма НА, незначительная по объему, но интенсивно метаболизирующая. Лабильно связанная форма НА пополняется путем распада прочно связанного НА, поглощения цитоплазматического НА и биосинтеза. Предшественником катехоламинов является тирозин, гидроксилирование которого происходит с участием тирозин-3-гидроксилазы. Эта реакция является наиболее медленной в биосинтезе катехоламинов, поэтому она определяет поточную скорость их синтеза. Следующий этап биосинтеза катехоламинов — декарбоксилирование дигидрооксифенилаланина в дофамин катализируется дофаминдекарбоксилазой. В головном мозге существует избыток ДОФА-декарбоксилазы, наибольшая активность которой отмечается в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшая — в коре головного мозга и мозжечке. Высокая активность ДОФА-декарбоксилазы также обнаружена в капиллярах мозга, что является препятствием для проникновения ДОФА в головной мозг вследствие образования дофамина, который плохо проходит через ГЭБ.

Непосредственным предшественником НА является дофамин, который участвует в функционировании головного мозга в качестве нейромедиатора.

В катаболизме катехоламинов принимают участие два фермента — моноаминоксидаза (МАО) и катехол-оксиметилтрансфераза (КОМТ). КОМТ наряду с МАО играет важную роль в инактивации катехоламинов. В отличие от МАО, которая катализирует окислительное дезаминирование катехоламинов внутри пресинаптического пространства, КОМТ разрушает катехоламины в синаптической цепи [15,16].

### Дофамин

Дофамин вовлечен в регуляцию множества функций организма: в модуляции артериального давления, когнитивных процессов, контроле эмоций и двигательной активности. За инициацию и контроль локомоторных проявлений жизнедеятельности ответственна nigro-стриатальная система.

Потеря дофаминергических нейронов среднего мозга (*substantia nigra*) приводит к развитию болезни Паркинсона, выражающейся в нарушении тормозного контроля за сокращением поперечно-полосатой мус-

кулатуры. Дефицит дофамина отмечен при болезни Альцгеймера и шизофрении. Напротив, гиперактивность дофаминергических систем мозга наблюдается при развитии маниакальных состояний и галлюцинаций. Модуляция автономных центров гипоталамуса под действием дофамина вызывает изменения в потреблении пищи и воды, гормонального статуса (из-за опосредованного действия на гипофиз).

Проекции нейронов голубого пятна входят в состав восходящей ретикулярной активирующей системы, регулирующей внимание, возбуждение и циркадные ритмы. На периферии адренергическая система обуславливает функционирование симпатического отдела вегетативной нервной системы, эффекты различных стрессорных воздействий на организм [17,18].

### Серотонин

Наибольшие концентрации серотонина в ЦНС обнаружены в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшие — в мозжечке. Концентрация серотонина в сером веществе головного мозга почти в два раза выше, чем в белом веществе. Введение серотонина животным вызывает нарушения в координации движений, состояние ступора и явление каталепсии. При снижении содержания серотонина в мозге появляется агрессивность. Эффекты на ЦНС катехоламинов и серотонина противоположны. При снижении концентрации серотонина в мозге наблюдается устойчивая бессонница, которая снимается введением непосредственного предшественника серотонина — 5-окситриптофана.

Период полураспада серотонина составляет 10-30 минут. Серотонин плохо проникает через ГЭБ, однако 5-окситриптофан хорошо проникает через него.

Лимитирующей стадией синтеза серотонина в серотонинергических нейронах является образование 5-окситриптофана и зависит от поступления триптофана в мозг через ГЭБ. Коферментом триптофан-5-гидроксилазы является пиридоксальфосфат.

Инактивация серотонина осуществляется путем его обратного захвата терминалями и действия МАО с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты.

В нервной ткани в условиях повышенного образования НАДН<sup>+</sup> серотонин может превращаться в 5-окситриптофол. Побочные пути обмена серотонина являются компенсаторными и выявляются в условиях торможения МАО при патологии.

В других тканях существуют пути обмена триптофана и серотонина через образование мелатонина, триптамина и кинуренина.

Серотонин оказывает влияние на стадии сна. Сон начинается с «ортодоксальной стадии», которая длится у человека 60-90 минут, а затем наступает «парадоксальная» стадия (≈20 минут) с десинхронизацией электрической активности коры мозга, частыми ритмическими движениями глазных яблок. Согласно показаниям людей, разбуженных в это время, имеются яркие сновидения. Серотонин увеличивает длительность ортодоксальной стадии сна, а падение его содержания в мозге вызывает бессонницу [19,20].

**Гистамин**

В ЦНС гистаминергические нейроны расположены в ядрах серого бугра и сосцевидных тел гипоталамической области промежуточного мозга. Их коллатерали достигают конечного мозга (кора больших полушарий и гиппокамп), таламуса, ствола мозга (центральное серое вещество среднего мозга, ядро солитарного тракта).

В мозге гистамин также содержится в тучных клетках интерстиция. Гистамин образуется в результате декарбосилирования аминокислоты L-гистидин под действием *L-гистидин-декарбоксилазы*.

Активность служит лимитирующим фактором накопления гистамина в тканях. Время полураспада синтезированного нейронного гистамина составляет около 30 минут.

Гистамин накапливается в синаптических везикулах и высвобождается из нервных терминалей  $Ca^{2+}$ -зависимым механизмом [21].

Выделяют три подтипа гистаминовых рецепторов на основании их фармакологических свойств, локализации в области синапса и опосредуемых биологических эффектов. Все рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками (метаботропные рецепторы).

1.  $H_1$ -рецепторы представляют собой гликопротеин из 490 аминокислотных остатков, расположенный на мембране постсинаптических клеток. Наибольшая плотность  $H_1$ -рецепторов отмечена в таламусе, пирамидальном слое гиппокамп, а также слое клеток Пуркинье в мозжечке. Действие гистамина реализуется посредством увеличения продукции цАМФ и концентрации внутриклеточного кальция.

2.  $H_2$ -рецепторы — гликопротеины из 358 аминокислотных остатков, расположены на постсинаптической мембране нейронов хвостатого ядра, скорлупы, миндаины и коры больших полушарий, а также клеток глии. Из-за связи  $H_2$ -рецепторов с G-белками их активация приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Большинство селективных антагонистов  $H_2$ -рецепторов неспособно проникать через гематоэнцефалический барьер.

3.  $H_3$ -рецепторы — их выделение в отдельную группу проведено на основании фармакологических свойств. Они располагаются в мембране пресинаптических терминалей (ауторецепторы), участвуя в регуляции синтеза и выделения гистамина. Их активация приводит к торможению секреции АцХ, дофамина, серотонина и норадреналина.  $H_3$ -рецепторы обнаружены в участках лобной доли коры, базальных ядрах и *substantia nigra* среднего мозга. Внутриклеточные эффекты обусловлены активацией G-белков [22].

Гистамин участвует в регуляции цикла «сон-бодрствование», энергетического баланса, температуры тела, потребления пищи, различных эмоциональных состояний вследствие обширной гистаминергической иннервации компонентов лимбической системы. Значительное уменьшение числа гистаминергических нейронов отмечается при развитии болезни Альцгеймера [21,22].

**Нейропептиды**

Значительное количество пептидов, синтезируемых в нейронах, выступает в качестве нейромодуляторов, т. е. веществ, способных оказывать влияние на действие «классических» сигнальных веществ (медиаторов). Крупные белковые молекулы неспособны из-за своих размеров накапливаться в синаптических пузырьках, высвобождаться из пресинаптических терминалей и взаимодействовать с рецепторами постсинаптической клетки. Поэтому часто в ходе нормального развития от них случайным образом отщепляется цепочка не более 30 аминокислот — нейропептид.

В зависимости от способности представителей исходного семейства нейропептидов связываться с рецепторами постсинаптической мембраны их разделяют на две группы:

1) нейропептиды общего происхождения, активирующие разные рецепторы — так, субстанция Р взаимодействует с NK1-рецептором, а нейрокинины А — с рецептором NK2;

2) нейропептиды общего происхождения, активирующие общие рецепторы — метэнкефалин и лейэнкефалин взаимодействуют с одним и тем же 5-опиоидным рецептором.

В отличие от синтеза нейромедиаторов, протекающего непосредственно в нервных окончаниях, образование нейропептидов происходит на рибосомах в теле клетки. Впоследствии молекула предшественника переносится в аппарат Гольджи, где включается в состав крупных электронноплотных пузырьков, транспортируемых в нервных терминали. Удаление избыточного количества нейропептида происходит путем его расщепления посредством мембранных пептидаз (металлопептидаз). Наличие в одном нейроне двух и более нейропептидов и/или нейромедиаторов создает возможности по взаимодействию их друг с другом: усиление или ослабление постсинаптического действия каждого, усиление или ослабление процессов высвобождения и захвата.

Относительно крупные размеры большинства нейропептидов затрудняют их проникновение через гематоэнцефалический барьер, ограничивая действие областью головного и спинного мозга [23,24].

**Тахикинины и субстанция Р**

К данной группе относят: нейрокинин А, нейрокинин В и субстанция Р. Выделяют три основных типа тахикининовых рецепторов: NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> и NK<sub>3</sub>, эндогенными агонистами которых выступают вещество Р, тахикинины А и В. Высокая концентрация тахикининов и субстанции Р выявлена в различных отделах ЦНС: спинном мозге, хвостатом и прилежащем ядрах, миндалине. Высокая концентрация Р характерна для нейронов *substantia nigra*. Отмечена колокализация субстанции Р и тахикининов (нейроны полосатого тела, сенсорные нейроны спинного мозга), субстанции Р и ГАМК (некоторые интернейроны коры и гиппокампа). Тахикинины и субстанция Р интегрированы в нейронные сети, ответственные за восприятие болевых ощущений (ноцицепцию). Они выступают в качестве пере-

датчика болевых сигналов на уровне спинного мозга (нейроны малого диаметра задних рогов), опосредуют протекание воспалительных процессов (стимулируют выделение гистамина тучными клетками) [25,26].

### Опиоидные пептиды

К данной группе относятся динорфин, метэнкефалин, лейэнкефалин, эндорфин, ноцицептин. Они обладают способностью взаимодействовать с рецепторами, активируемыми экзогенной аппликацией морфина. Нейроны, содержащие опиоидные пептиды, широко представлены в самых различных отделах головного и спинного мозга. Особенно велика их концентрация в нейронах промежуточного мозга (гипоталамические ядра и миндалины).

Помимо контроля болевой чувствительности, опиоидная система вовлечена в реализацию дыхания, пищевого поведения, стресс-индуцированных поведенческих программ и т. д.

Действие опиоидов не ограничивается развитием тормозных процессов в ЦНС. В ряде случаев возбуждение обеспечивается прямым образом, например в ходе растормаживания. Угнетение работы некоторых тормозных элементов нервной системы под действием опиатов (ГАМК-ергических нейронов) приводит к синаптическому облегчению в нейронных сетях гиппокампа [27,28].

### Галанин

Известно о существовании трех типов рецепторов к галанину:  $GAL_{(R)1}$ ,  $GAL_{(R)2}$  и  $GAL_{(R)3}$  с 40-50% гомологией по отношению друг к другу. Галанин опосредует тормозные эффекты в процессах обучения и памяти, а также при развитии болевых ощущений [29].

### Нейротензин

Нейропептид встречается исключительно в нейронах гипоталамуса и миндалины, в меньших количествах они представлены среди клеток таламуса, *substantia nigra*, хвостатого ядра и скорлупы, спинного мозга. Нейротензин часто локализован вместе с другими нейропептидами (энкефалины, холецистокинин) и нейромедиаторами (дофамин, норадреналин, ГАМК). Известно о существовании трех типов рецепторов к нейротензину:  $NT_{R1}$ ,  $NT_{R2}$  и  $NT_{R3}$ . Показано участие нейротензина в терморегуляции (вызывает гипотермию), пищевом поведении (уменьшает потребление пищи), опосредовании анальгетических эффектов, во взаимодействии с дофаминергическими нигростриальной и мезолимбической системами головного мозга. Он расширяет периферические кровеносные сосуды, вызывая падение артериального давления, повышает уровень сахара в крови (гипергликемия) [30].

### Нейропептид Y

Нейроны, содержащие нейропептид Y, располагаются в области гипоталамических ядер, миндалины и гиппокампа. Все рецепторы к нейропептиду Y ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$ ,  $Y_6$ ) относятся к метаботроп-

ным рецепторам. Нейропептид Y распространен в ЦНС, участвует в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, потребления пищи и пищеварения, в контроле циркадных ритмов, регулирует высвобождение половых гормонов. Известно об участии нейропептида Y в механизмах обучения и памяти, формировании тревожных состояний [31].

### Нейромодуляторы — производные жирных кислот

К данной группе относятся эйкозаноиды, образующиеся из ненасыщенных жирных кислот, содержащих от трех до пяти двойных связей. Основным источником эйкозаноидов является незаменимая арахидоновая кислота, синтезируемая во всех клетках организма.

Эйкозаноиды разделяются на две основные группы:

- 1) простагоиды — включают в себя простагландины, простациклины и тромбоксаны;
- 2) лейкотриены.

Особой группой эйкозаноидов является анандамид, связывающийся со специфическими (каннабиноидными) рецепторами мозга [1,3].

### Эйкозаноиды

Первым этапом образования эйкозаноидов является высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов под действием цитозольной фосфолипазы  $A_2$ . Она может быть активирована специфическим белком, а также вследствие стимуляции некоторых видов рецепторов (NMDA или  $5-HT_2$ ). Из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы образуются простагландины и тромбоксаны, а под действием липоксигеназы — лейкотриены.

Известно о существовании рецепторов к простагландинам ( $PGD_2$  и  $PGE_2$ ) в периферической и центральной (практически во всех отделах мозга) нервной системе. Роль тромбоксанов и лейкотриенов в ЦНС изучена недостаточно [32].

### Анандамид

Это эндогенное вещество было обнаружено в мозге. Оно способно активировать каннабиноидные рецепторы в очень низких концентрациях. Точные места синтеза анандамида в мозге неизвестны. Деполяризация нейронов приводит к выбросу анандамида во внеклеточное пространство, откуда его избыток может быть удален при помощи неидентифицированного транспортера по механизму обратного захвата. В дальнейшем анандамид превращается в 12- или 15-гидропероксианандамид с помощью липоксигеназы или в арахидоновую кислоту с помощью гидролазы. Каннабиноиды вовлечены в регуляцию болевой чувствительности (антиноцицептивное действие), развитие гипотермии, угнетение спонтанной локомоторной активности [33].

### Внеклеточные пурины и пиримидины как нейромодуляторы

Пурины (аденозин, АДФ и АТФ) и пиримидины (УДФ и УТФ) относятся к важнейшим сиг-

нальным молекулам. Можно говорить о том, что только АТФ является классическим нейромедиатором, другие вещества пуриновой и пуринергической природы не обладают необходимыми свойствами. АТФ широко представлен в качестве котрансмиттера посредством окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях. Основная его доля используется для поддержания работы АТФаз, а остальной АТФ попадает в синаптические пузырьки, выступая в роли нейромедиатора. Внеклеточная концентрация аденозина регулируется посредством двойного механизма: двустороннего мембранного переноса и ферментативного расщепления (аденозин-новое деаминаза и киназа). Несмотря на значительную роль, играемую пуринергической системой в регуляции деятельности внутренних органов, ее участие в работе ЦНС остается предметом интенсивного изучения. Так, повышенная внеклеточная концентрации АТФ приводит к гипервозбудимости клеток и усиливает восприятие боли (в этом случае именно АТФ, поступающий из разрушенных клеток, является одним из медиаторов боли). В гиппокампе подтверждено его вовлечение в процессы памяти и обучения. В отличие от АТФ, аденозин обладает преимущественно успокаивающим действием, снижая выброс многих нейромедиаторов (дофамин, ГАМК, глутамат, ацетилхолин, дофамин, серотонин, норадреналин). Не исключена вовлеченность пуринергической передачи в контроль работы ряда нейронных генераторов ритма, в частности дыхательного [34].

#### Газообразные нейромодуляторы

К ним относят такие газы как NO, CO и H<sub>2</sub>S. Они осуществляют межклеточную и внутриклеточную сигнализацию, влияют на каналы цитоплазматической мембраны, процессы экзоцитоза, активируют ферменты. Физиологические эффекты газообразных мессенджеров связаны с изменением активности системы циклических нуклеотидов.

В ЦНС NO азота участвует в регуляции мозгового кровообращения, высвобождении нейромедиаторов и нейромодуляторов, процессах нейрогенеза и синаптической пластичности, выступает в роли ретроградного передатчика сигнала. Выделяясь из постсинаптической клетки, он диффундирует по межклеточному пространству, поддерживая долговременную потенциацию за счет влияния на процессы высвобождения нейромедиатора.

Монооксид углерода (CO) также вызывает активацию растворимой гуанилатциклазы. Повышение уровня цГМФ, в свою очередь, приводит к активации протеинкиназы G. В нервно-мышечных синапсах CO увеличивает высвобождение ацетилхолина путем повышения внутриклеточного уровня цАМФ. Также выступает в качестве ретроградного передатчика при развитии долговременного потенциала действия, модулирует работу глутаматергических систем мозга, участвует в регуляции хемосенсоров каротидных телец, вызывает вазодилатацию.

Сероводород (H<sub>2</sub>S) оказывает влияние на работу NMDA-рецепторов путем активации цАМФ-

зависимой протеинкиназы. В физиологических концентрациях он поддерживает долговременный потенциал действия в гиппокампальных нейронах за счет усиления ответов, опосредованных активацией NMDA-рецепторов [35].

#### Заключение

Таким образом, системы нейромедиаторов и нейромодуляторов играют важную роль в функционировании нервной системы и организма в целом. Изучение их функционирования и регуляции может послужить фундаментальной основой для изучения головного мозга в норме и экспериментальной патологии, создавая базу для последующей экстраполяции полученных данных на человека.

1. Hyman S.E. Neurotransmitters. *Curr Biol.* 2005, vol. 15(5), pp. 154-158.
2. Vogt N. Sensing neurotransmitters. *Nat Methods.* 2019, vol. 16(1), pp. 17-22.
3. Polo E., Kruss S. Nanosensors for neurotransmitters. *Anal Bioanal Chem.* 2016, vol. 408, pp. 2727-2741.
4. Bucher E.S., Wightman R.M. Electrochemical Analysis of Neurotransmitters. *Annu Rev Anal Chem.* 2015, vol. 8, pp. 239-261.
5. Rand J.B. Acetylcholine. *WormBook.* 2007, vol.30, pp. 1-21.
6. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012, vol. 6(1), pp. 116-129.
7. Vogt N. Detecting acetylcholine. *Nat Methods.* 2018, vol. 15(9), pp. 648-653.
8. Chen J., Cheuk I.W.Y., Shin V.Y., Kwong A. Acetylcholine receptors: Key players in cancer development. *Surg Oncol.* 2019, vol. 31, pp. 46-53.
9. Jorgensen E.M. GABA. *WormBook.* 2005, vol.31, pp. 1-13.
10. Spiering M.J. The discovery of GABA in the brain. *J Biol Chem.* 2018, vol. 293(49), pp. 19159-19160.
11. Roth F.C., Draguhn A. GABA metabolism and transport: effects on synaptic efficacy. *Neural Plast.* 2012, v.12, pp.80-85.
12. Stefanic P., Dolenc M.S. Aspartate and glutamate mimetic structures in biologically active compounds. *Curr Med Chem.* 2004, vol. 11(8), pp. 945-968.
13. Rao T.S., Lariosa-Willingham K.D., Yu N. Glutamate-dependent glutamine, aspartate and serine release from rat cortical glial cell cultures. *Brain Res.* 2003, v.978(1-2), p.213-222.
14. Yeboah F., Guo H., Bill A. A High-throughput Calcium-flux Assay to Study NMDA-receptors with Sensitivity to Glycine/D-serine and Glutamate. *J Vis Exp.* 2018, v.137, p.58-60.
15. Dremencov E., el Mansari M., Blier P. Brain norepinephrine system as a target for antidepressant and mood stabilizing medications. *Curr Drug Targets.* 2009, v.10(11), pp.1061-1068.
16. Yadav T., Mukherjee V. Structural confirmation and spectroscopic study of a biomolecule: Norepinephrine. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018, vol. 202, pp. 222-237.
17. Berke J.D. What does dopamine mean? *Nat Neurosci.* 2018, vol. 21(6), pp. 787-793.
18. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev. Neurosci.*, 2007, vol. 30, pp. 259-88.
19. Mohammad-Zadeh L.F., Moses L., Gwaltney-Brant S.M. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008, vol. 31(3), pp. 187-199.
20. Berger M., Gray J.A., Roth B.L. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.*, 2009, vol. 60, pp. 355-366.
21. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011, vol. 106, pp. 2-5.
22. Pertz H.H., Elz S., Schunack W. Structure-activity relationships of histamine H1-receptor agonists. *Mini Rev Med Chem.* 2004, vol. 4(9), pp. 935-940.

23. Thiele T.E. Neuropeptides and Addiction: An Introduction. *Int Rev Neurobiol.* 2017, vol. 136, pp. 1-3.
24. Li C., Kim K. Neuropeptides. *WormBook.* 2008, v.25, pp.1-36.
25. Hökfelt T., Pernow B., Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med.* 2001, vol.249(1), pp.27-40.
26. Nederpelt I., Bleeker D., Tuijt B., IJzerman A.P., Heitman L.H. Kinetic binding and activation profiles of endogenous tachykinins targeting the NK1 receptor. *Biochem Pharmacol.* 2016, vol. 118, pp. 88-95.
27. Remesic M., Lee Y.S., Hruba V.J. Cyclic Opioid Peptides. *Curr Med Chem.* 2016, vol. 23(13), pp. 1288-1303.
28. Gomes I., Sierra S., Lueptow L., Gupta A., Gouty S., Margolis E.B., Cox B.M., Devi L.A. Biased signaling by endogenous opioid peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020, vol. 117(21), pp. 11820-11828.
29. Wu Z., Autry A.E., Bergan J.F., Watabe-Uchida M., Dulac C.G. Galanin neurons in the medial preoptic area govern parental behavior. *Nature.* 2014, vol. 509, pp. 325-330.
30. Kimura K., Shimosegawa T. Neurotensin. *Nihon Rinsho.* 2005, vol. 8, pp. 244-247.
31. Kautz M., Charney D.S., Murrough J.W. Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neurosci Lett.* 2017, vol. 649, pp. 164-169.
32. Chhonker Y.S., Bala V., Murry D.J. Quantification of eicosanoids and their metabolites in biological matrices: a review. *Bioanalysis.* 2018, vol. 10(24), pp. 2027-2046.
33. Scherma M., Masia P., Satta V., Fratta W., Fadda P., Tanda G. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? *Acta Pharmacol Sin.* 2019, vol. 40(3), pp. 309-323.
34. Hoyland-Kroghsbo N.M. Cyclic Nucleotide Signaling: A Second Messenger of Death. *Cell Host Microbe.* 2019, vol.26(5), pp. 567-568.
35. de Araújo S., Oliveira A.P., Sousa F.B.M., Souza L.K.M., Pacheco G., Filgueiras M.C., Nicolau L.A.D. AMPK activation promotes gastroprotection through mutual interaction with the gaseous mediators H<sub>2</sub>S, NO, and CO. Nitric Oxide. 2018, vol. 78, pp. 60-71.