

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕДИАТОРАХ

Р.А. Гиниатуллин, А.Л. Зефилов

*Кафедра нормальной физиологии (зав. — проф. А.Л. Зефилов)
Казанского государственного медицинского университета*

Нынешний 1999 год богат знаменательными для нейрофизиологов датами — завершается Всемирная декада (десятилетие) мозга, исполняется 150 лет со дня рождения И.П.Павлова и 100 лет со дня рождения А.В.Кибякова. Указанные даты являются серьезным поводом для подведения некоторых итогов развития нейрофизиологии. Не претендуя на исчерпывающий анализ этой поистине необъятной области физиологии, сконцентрируемся на современном состоянии проблемы медиаторов — традиционной теме казанских физиологов.

Наука о медиаторах перешла от гипотез о наличии медиаторов (Г.Дейл, А.Ф.Самойлов) к экспериментальному их изучению после классических опытов О.Леви в 20-х годах нынешнего столетия, когда был охарактеризован медиатор ацетилхолин, выделяемый из окончаний блуждающего нерва в сердце. Позже медиаторная роль ацетилхолина была установлена и в скелетной мышце (Г. Дейл). С тех пор на долгое время ацетилхолин стал главным представителем и даже своеобразным символом медиаторов. Однако еще во времена А.В. Кибякова было ясно, что в разных структурах центральной и периферической нервной системах роль медиатора, то есть химического передатчика возбуждения, могут выполнять различные по химическому строению вещества. Первоначально список медиаторов расширялся за счет включения в него достаточно простых по строению соединений — моноаминов, аминокислот и их производных. Позже оказалось, что к медиаторам относятся короткие пептиды и пурины. В последующем список твердо установленных и предполагаемых медиаторов в этих 4 группах непрерывно рос.

Сколько же медиаторов известно на сегодняшний день? Отвечая на этот вопрос, указывают от десятка до сотни

химических веществ. Однако вряд ли кто назовет точное число. Все зависит от критериев, по которым вещество можно отнести к медиаторам. Обычно для этого используют следующие критерии: 1) вещество выделяется из клетки при ее активации; 2) в клетке обнаруживаются ферменты для синтеза данного вещества; 3) в соседних клетках выявляются белки-рецепторы, активируемые данным медиатором; 4) фармакологический (экзогенный) аналог имитирует действие медиатора.

Некоторые нейрофизиологи используют и более широкий список критериев. Другие объединяют медиаторы с модуляторами, то есть с веществами, которые, не участвуя напрямую в процессе передачи сигнала от нейрона к нейрону, могут, однако, этот процесс существенно усиливать или ослаблять.

В табл.1 мы приводим перечень тех веществ, медиаторная роль которых установлена достаточно точно [11—14]. Рядом указаны локализация и функция медиаторов, а также патологические состояния, сопровождающие нарушения их обмена. Отдельно (табл. 2) представлены физиологически активные соединения пептидной природы, функция которых в ЦНС изучена недостаточно детально [12]. Не имея возможности в коротком обзоре охарактеризовать все медиаторы, приведенные в таблице, остановимся на главных представителях этих физиологически активных соединений.

Можно ли из перечисленного многообразия химических веществ-посредников, особенно выраженного в мозге, выделить главные медиаторы? Понимая относительность такого деления, мы все же можем считать, что основными медиаторами мозга человека являются возбуждающий медиатор аминокислота глутамат и тормозной медиатор гамма-

Таблица 1

Медиаторы в центральной и периферической нервной системах

Медиаторы	Локализация	Функции	Патология, связанная с обменом медиаторов
Амины			
ацетилхолин	Нервно-мышечные синапсы, ганглии вегетативной нервной системы, надпочечники, кора мозга, сетчатка	Моторные функции, ноцицептивная система, обучение, память	Миастения, старческая деменция, вегетативные нарушения
дофамин	Гипоталамус и средний мозг. Проекция в базальные ганглии, лимбическую систему, кору мозга. Симпатические ганглии, сетчатка	Контроль двигательных функций, эмоции	Болезнь Паркинсона, шизофрения
норадреналин	Locus coeruleus ствола мозга. Проекция в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг. Периферические симпатические окончания	Сон / бодрствование, эмоции	Депрессии, галлюцинации, нарушения сна
серотонин	Ядра шва ствола мозга. Проекция в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг. Сетчатка	Эмоции, сон, нейроэндокринная регуляция	Депрессии, галлюцинации, нарушения сна
гистамин	Сосцевидные тельца гипоталамуса с проекцией в кору мозга, таламус, базальные ганглии, мозжечок, спинной мозг	Сон, боль, половое поведение	Вегетативные нарушения
Аминокислоты			
глутамат	Кора мозга, базальные ганглии, мозжечок, таламус, гипоталамус, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Основной возбуждающий медиатор ЦНС, обеспечивает двигательные и сенсорные функции	Эпилепсия, моторные нарушения, нарушения памяти, дегенеративные нарушения
глицин	Спинной мозг, сетчатка	Торможение	Судорожный синдром
ГАМК	Кора мозга, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг (совместно с глицином), сетчатка	Торможение	Хорея, судорожный синдром, депрессии
Производные пурина			
АТФ	Узечка головного мозга, спинной мозг, афферентные нейроны, симпатические нейроны	Ноцицептивная система, контроль внутренних органов	Нарушение болевой чувствительности, сосудистые расстройства
аденозин	Является продуктом гидролиза АТФ в пуринергических синапсах	Аденозин — эндогенный ограничитель перевозбуждения мозга	Судорожные состояния

Пептиды в центральной и периферической нервной системах

Пептиды	Локализация
Субстанция Р	Широко представлена в головном мозге и в окончаниях первичных афферентных нейронов ноцицептивной системы
Вазопрессин	Задний гипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг
Окситоцин	Задний гипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг
Кортиколиберин	Медиальное возвышение гипоталамуса и другие отделы мозга
Тиреолиберин	Гипоталамус, сетчатка
Соматолиберин	Гипоталамус
Соматостатин	Гипоталамус и другие отделы мозга, желатинозная субстанция, сетчатка
Гонадолиберин	Гипоталамус, хеморецепторные зоны желудочков мозга, преганглионарные окончания, сетчатка
Эндотелин	Задний гипофиз, ствол мозга
Энкефалины	Желатинозная субстанция, многие другие отделы ЦНС, сетчатка
Эндорфины	Гипоталамус, таламус, ствол мозга, сетчатка
Холецистокинин	Кора мозга, гипоталамус, сетчатка
Вазоактивный интестинальный пептид	Постганглионарные холинергические нейроны, некоторые чувствительные нейроны, гипоталамус, кора мозга, сетчатка
Нейротензин	Гипоталамус, сетчатка
Гастрин	Гипоталамус, продолговатый мозг
Глюкагон	Гипоталамус, сетчатка
Мотилин	Нейрогипофиз, кора мозга, мозжечок
Секретин	Гипоталамус, таламус, обонятельная луковица, ствол мозга, кора мозга, перегорodka, гиппокамп, стриатум
Пептид, генетически родственный кальцитонину	Окончания первичных афферентов, вкусовой анализатор
Нейропептид Y	Симпатические нейроны ЦНС и вегетативной нервной системы
Ангиотензин-2	Гипоталамус, миндалевидное тело, ствол мозга
Галанин	Гипоталамус
Атриопептин	Гипоталамус, ствол мозга

аминомасляная кислота (ГАМК). В самом деле, глутамат служит медиатором примерно в 75% возбуждающих синапсов мозга. Причем, в отличие от ацетилхолина, способного быть как возбуждающим, так и тормозным медиатором, глутамат повсеместно выполняет только функцию возбуждения. ГАМК является основным тормозным медиатором в головном мозге и разделяет эту функцию в спинном мозге с другой аминокислотой — глицином.

Интересно, что в ходе эволюции ацетилхолин и глутамат поменялись ролями в регуляции центральной и периферической нервной систем. Так, у насекомых мышцами управляет глутамат, а у человека — ацетилхолин. В нервной же системе у насекомых ацетилхолин принадлежит ведущая роль, тогда как у человека, как уже упоминалось, ведущая роль отводится глутамату. Из этой закономерности последовал один очень важный практический вывод. Именно мышцы насекомых, удобные для электрофи-

зиологического исследования, были первой экспериментальной моделью, на которой были получены принципиальные результаты, касающиеся закономерностей функционирования глутаматных рецепторов. Эти данные в последующем способствовали быстрому прогрессу в понимании глутаматергической передачи у высших животных и человека.

Важная роль глутамата в мозге человека заслуживает более подробного рассмотрения глутаматергических синапсов и рецепторов глутамата. Тем более что современные представления о механизмах обучения, памяти и патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний базируются на механизмах функционирования рецепторов глутамата, исследованных на молекулярном уровне. Более того, специфика действия медиаторов связана не с секреторным аппаратом, который функционирует по общим для разных веществ механизмам, а именно с особенностями постсинаптических рецепторов. По принципу

действия все рецепторы делятся на два типа — ионотропные, когда ионный канал и место связывания медиатора находятся на одной белковой молекуле, и метаболотропные, когда через белок-рецептор активируется цепочка внутриклеточных биохимических реакций. Рецепторы глутамата бывают как ионотропного, так и метаболотропного типа.

Ионотропные рецепторы глутамата, в свою очередь, можно разделить на два основных подтипа [5]: НМДА-рецепторы и АМРА-рецепторы. Названия подтипов основаны на том, что первые, помимо природного медиатора глутамата, могут активироваться его синтетическим аналогом — N-метил-D-аспаратом (НМДА), а вторые — другим аналогом глутамата, а именно α -амино-3-метил-4-изоксазол-пропионовой кислотой (АМРА). Но в основном эти два подтипа различаются не по фармакологическим, а по функциональным свойствам. НМДА-рецепторы способны находиться в активном, проводящем ионный ток состоянии несколько сот миллисекунд. За это время они могли бы вызвать как значительную деполяризацию клетки, так и входение в нервную клетку большого числа ионов кальция, поскольку ионный канал НМДА-рецептора высокопроницаем для этого катиона. Именно ионы кальция после входа в нейроны способны запустить ряд синтетических процессов, «обучая» нейрон и формируя следы памяти. Однако этому ходу событий мешает одно обстоятельство. Дело в том, что ионный канал НМДА-рецептора «закупорен» при нормальном мембранном потенциале (около -70 мВ) ионами магния. Поэтому, несмотря на активацию глутаматом, НМДА-рецепторы не способны ни к деполяризации, ни к генерации внутриклеточного кальциевого сигнала. Помочь освободиться от магниевого «плена» может только деполяризация, реализуемая, например, через АМРА-рецепторы [5].

Ионный канал АМРА-рецепторов нечувствителен к магнию, открыт всего несколько миллисекунд и быстро переходит в состояние нечувствительности к активирующему действию глутамата.

Однако относительно короткой деполяризации достаточно для того, чтобы снять магниевый блок НМДА-рецепторов. Как правило, НМДА- и АМРА-рецепторы сосуществуют на одной нервной клетке, хотя их пространственная локализация может различаться, формируя основу для ассоциативной памяти. Как НМДА-, так и АМРА-рецепторы участвуют в передаче возбуждающих команд на всех «этажах» нервной системы. Например, двигательная команда с участием ионотропных рецепторов глутамата проходит через кору больших полушарий, базальные ганглии, мозжечок, стволовые структуры и спинной мозг, чтобы завершиться холинергической передачей на уровне скелетных мышц.

Уникальная способность НМДА-рецепторов глутамата освобождаться под влиянием деполяризации от блокирующего действия магния лежит, по современным представлениям, в основе явления долговременной потенциации (ДВП). Суть ДВП состоит в том, что глутаматный синапс после периода кратковременной активности, сопровождавшегося входом кальция в нейроны, сохраняет повышенную вероятность генерировать потенциал действия в течение дней, недель и даже месяцев, то есть является клеточной формой памяти. Это явление, открытое около 20 лет назад, дало надежду понять ключевые механизмы работы мозга.

Дело в том, что ДВП можно вызвать *ex vivo*, то есть в изолированном мозге, что открывает возможность исследовать этот феномен на клеточно-молекулярном уровне. Ученые надеялись, что ДВП послужит тем самым Розеттским камнем, который позволит понять «язык мозга». Поэтому в 80—90-е годы сотни, если не тысячи лабораторий по всему миру интенсивно изучали ДВП в гиппокампе — участке мозга, который отвечает за пространственную память человека. Подсчитано, что ежегодно выходило несколько тысяч научных статей с ключевым словом «ДВП». Сегодня с сожалением можно констатировать, что такая мощная мобилизация научного потенциала не оправдала связанных с ней надежд.

Один из знаменитых нейрофизиологов Ч.Стивенс (США), проанализировав итоги Всемирной декады мозга, заключил, что следовало бы переключиться с гиппокампа на иной объект в мозге — миндалину, на модели которой можно лучше скоординировать психофизиологические и нейрофизиологические подходы [16]. Между тем интенсивные исследования гиппокампа привели к тому, что этот участок мозга стал наиболее изученным как на макро-, так и на клеточно-молекулярном уровне. Более того, гиппокамп стал конкурировать с нервно-мышечным препаратом (традиционным объектом казанских физиологов) и стал такой же базисной моделью химического синапса. На таких моделях совершаются качественные скачки в понимании общих закономерностей синаптической передачи, что в последующем служит основой для расшифровки функции различных медиаторных систем.

Еще одним побочным продуктом исследования ДВП в гиппокампе явилась детальная характеристика НМДА-рецептора. Этот рецептор был клонирован, экспрессирован в различных системах, изучена его первичная структура, установлены даже аминокислоты, отвечающие за формирование магниевого блока его ионного канала. Исследования ионного канала НМДА-рецептора привели к неожиданным результатам, имеющим важное прикладное значение. Оказалось, что наиболее эффективными средствами для лечения эпилепсии, ишемии и ряда нейродегенеративных заболеваний выступают блокаторы ионного канала НМДА-рецептора, действующие так же, как ионы магния.

Главным свойством блокаторов ионных каналов, которых, согласно современной классификации, следует называть аконкурентными (uncompetitive) антагонистами, является то, что они ингибируют только активированные рецепторы, причем пропорционально степени их активации [5]. Это устраняет избыточную и длительную активацию нейронов, предохраняя их от апоптоза. Поэтому использование блокаторов ионных каналов НМДА рецепторов будет,

по-видимому, перспективным также при лечении травм мозга и инсультов, сопровождающихся повышением уровня внеклеточного глутамата.

Детальные исследования медиатора глутамата не могли оставить без внимания и функционального антагониста глутамата — тормозного медиатора ГАМК. ГАМК-ергические интернейроны составляют основную массу нервных клеток мозга. Этот тормозной медиатор повсеместно сопровождает глутамат, прекращая его возбуждающее действие путем открытия либо хлорных, либо калиевых ионных каналов. В результате происходят гиперполяризация клетки и (или) снижение проводимости мембраны. Действие ГАМК необходимо для обеспечения адресности и точности команд, исходящих от нервной клетки. Дефицит ГАМК приведет к закономерному перевозбуждению нервной системы.

Однако не всегда ГАМК — ограничитель возбуждения. На ранних стадиях постнатального развития у крыс, обезьян (а, возможно, и у человека) ГАМК не способна оказывать тормозное действие. Более того, ГАМК, как и глутамат, оказывает деполяризующее, то есть возбуждающее действие на нейроны, снимая, в частности, тот самый магниевый блок НМДА-рецепторов, который препятствует входу ионов кальция в нейроны. В результате содружественного действия глутамата и ГАМК возникают так называемые гигантские деполяризующие потенциалы, которые, как считают, обеспечивают созревание синапсов между нервными клетками. Это связано с тем, что вход кальция в клетку в условиях деполяризации активирует синтез рецепторов и белков секреторного аппарата.

После формирования основных синаптических контактов (у крысы это занимает 2 недели постнатального развития) ГАМК приобретает свойства исключительно тормозного медиатора [4]. Это открытие, сделанное проф. Э.Керубини (Триест, Италия) стало толчком для дальнейших аналогичных исследований в нескольких крупных нейрофизиологических лабораториях мира. В одной из них (INSERM, Париж) не-

обычную функциональную роль ГАМК в онтогенезе весьма успешно исследуют воспитанники кафедры физиологии КГМУ Р.Хазипов и И.Халилов [9]. Знание конкретных медиаторных механизмов формирования синаптических контактов с помощью активирующего действия глутамата и ГАМК позволит целенаправленно влиять на эти процессы на ранних, возможно, даже на внутриутробных этапах развития ЦНС.

А как же ацетилхолин, которому было уделено столько внимания в истории медиаторов? Отошел ли он на второй план? Отнюдь, нет! В последние 3—4 года резко возрос поток исследований, посвященных функции нейрональных холинорецепторов как в ЦНС, так и на периферии. Хотя «абсолютный вес» ацетилхолина как центрального медиатора невелик, но холинергические синапсы располагаются на стратегических, ключевых позициях в ЦНС. В частности, холинорецепторы как мускаринового, так и никотинового типа обнаружены на нервных окончаниях нейронов различной природы. Это привело к представлению о том, что ацетилхолин контролирует секрецию основных медиаторов мозга — как возбуждающих, так и тормозных. Если ацетилхолин будет тормозить секрецию ГАМК, то результат можно предсказать — это будет ослабление торможения. Если же главной мишенью будет нейрон, выделяющий глутамат, то функциональные последствия будут прямо противоположными. Наибольшая концентрация ацетилхолина определяется в гиппокампе и других корковых структурах. Несомненно, что ацетилхолин участвует в формировании памяти и процессах обучения. Ацетилхолин, по-видимому, вовлечен и в контроль ноцицептивной системы, так как активация центральных холинорецепторов проявляется мощным обезболивающим эффектом.

В отношении периферических холинергических синапсов наиболее актуальной задачей является раздельное воздействие на парасимпатические и симпатические ганглии, поскольку медиатором в том и другом случае выступает ацетилхолин. В хромаффинной ткани

надпочечников (это объект, родственник симпатическим ганглиям), ацетилхолин отвечает за деполяризацию и последующую секрецию катехоламинов в кровь. Казанские физиологи, исследуя недавно изолированные хромаффинные клетки, обнаружили, что медиаторная роль ацетилхолина находится под контролем двух нейропептидов, выделяемых как из нервной, так и из хромаффинной ткани. Один из пептидов — CGRP (пептид, генетически родственник кальцитонину) блокирует нейрональные холинорецепторы по конкурентному типу, устраняя их слабую активацию [8]. Другой же пептид — субстанция Р, не влияет на слабые сигналы, но селективно подавляет избыточную активацию надпочечников ацетилхолином за счет возникновения феномена десенситизации — нечувствительности рецепторов к медиатору [10].

Таким образом, взаимодействие классического медиатора ацетилхолина с двумя нейропептидами обеспечивает оптимальную активацию надпочечников, устраняя, с одной стороны, «шумовые» сигналы, а с другой — предохраняя этот орган от истощения. Знание этих механизмов может послужить основой для воздействия медикаментозными средствами на процесс выброса катехоламинов в кровь при стрессовых реакциях.

Многообразие медиаторов и рецепторов к этим медиаторам, гетерогенность распределения химических веществ в центральной и периферической нервной системах, естественно, вызвали попытки систематизировать и описать общие принципы действия медиаторов. Наиболее известным стал принцип Дейла (по имени английского нейрофизиолога, работавшего в 30—50-е годы нынешнего века). Коротко этот принцип формулировался так: один нейрон — один медиатор, то есть каждый нейрон выделяет один и тот же медиатор из всех своих, порой далеко удаленных нервных окончаний.

Красивым подтверждением принципа Дейла было обнаружение того факта, что медиатор ацетилхолин выделяется как из окончаний длинного аксона, кото-

рый мотонейрон посылает к скелетной мышце, так и из короткого ответвления, которое, не покидая спинного мозга, активирует тормозную клетку Реншоу. Практическое значение таких, казалось бы, простых попыток систематизации проявилось в том, что достаточно было установить природу медиатора в периферических частях сенсорного нейрона, чтобы представить механизм действия медиаторов, выделяемых из центральных, недоступных для исследования отростков этого нейрона. Однако затем было обнаружено, что выделение большинства классических медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, ГАМК) сопровождается одновременным освобождением веществ-комедиаторов, прежде всего нейропептидов. Например, из симпатических нервных окончаний выделяется не только медиатор норадреналин, но и комедиатор нейропептид Y, тогда как из парасимпатических окончаний наряду с ацетилхолином выделяется вазоактивный интестинальный пептид [11].

Динамический анализ позволил, однако, разделить быстрое действие основного медиатора и, как правило, медленное, порой просто модулирующее действие комедиатора. После этого модифицированный принцип Дейла стал формулироваться так: один нейрон — один быстрый медиатор. Анализ тормозной передачи в спинном мозге вскоре заставил пересмотреть и это положение. Оказалось, что в большинстве тормозных синапсов спинного мозга одновременно из одного нейрона выделяются две быстрые тормозные аминокислоты — ГАМК и глицин. Новая редакция принципа Дейла теперь такова: один нейрон — один быстрый синаптический эффект. В канун завершения Декады мозга в 1999 г. были получены данные о том, что в спинном мозге из одного нейрона могут выделяться быстрый тормозной медиатор ГАМК и быстрый возбуждающий медиатор АТФ [14].

Принцип Дейла еще более трансформируется, если в системе взаимоотношений двух возбудимых клеток учитывать недавно открытые газообразные посредники — NO, CO (ретроградные

мессенджеры), которые в ЦНС способны выделяться при активации постсинаптической клетки в синаптическую щель и модулировать функционирование пресинаптического нервного окончания. Недавно нами было показано, что экзогенный и эндогенный NO способен модулировать пре- и постсинаптические функции нервно-мышечного синапса [3]. Не исключено, что эти газообразные посредники со временем также будут отнесены к разряду медиаторов.

Давно известна и общепризнана роль внутриклеточной АТФ в клеточной энергетике. Однако недавно выяснилось, что экстраклеточная АТФ может являться медиатором и комедиатором в ЦНС и периферических синапсах. Так, окончание мотонейрона выделяет АТФ совместно с ацетилхолином, возбуждающим мышцу. Это было обнаружено весьма оригинальным способом с помощью двух микропипеток, кончики которых содержали рецепторы, способные генерировать ионный ток при контакте с ацетилхолином или АТФ [15]. Оказалось, что при прохождении нервного импульса по мотонейрону ионный ток генерируется в обеих микропипетках, подведенных к нервному окончанию! Этому открытию предшествовал период публичного неприятия идеи пуринергической передачи, высказанной в 70-х годах проф. Бернстоком (Лондон). Однако в конце 80-х годов при систематическом анализе было установлено, что трудно найти клетку, в которой нет рецепторов для экстраклеточной АТФ. Причем существует необычайно большое разнообразие рецепторов АТФ, превышающее разнообразие рецепторного пула для классических медиаторов [13].

В 1992 г. в журнале "Nature" было опубликовано сообщение английских нейрофизиологов, в котором на основе использования 4 критериев, приведенных в начале данного обзора, доказывалось, что в одном из участков мозга, который называется уздечкой, роль передатчика возбуждения с нейрона на нейрон выполняет именно АТФ [6]. Как уже указывалось, в этом году медиатор-

ная роль АТФ была показана и для спинного мозга.

Недавно нами было установлено, что на двигательных окончаниях мотонейрона также есть рецепторы для АТФ, через которые пуриnergические соединения угнетают выделение медиатора ацетилхолина [1,7]. В симпатической нервной системе АТФ выделяется вместе с норадреналином и нейропептидом Y. Причем в некоторых внутренних органах действие АТФ опережает и превышает действие основного медиатора норадреналина [11]. Сейчас уже нет сомнений в том, что АТФ относится к новому классу медиаторов.

Таким образом, обнаруженные на сегодняшний день медиаторы можно отнести к 4 группам — амины, аминокислоты, пептиды и производные пурина, хотя этот список, вполне вероятно, и далее будет расширяться. Разнообразие эффектов медиаторов многократно усиливается за счет многообразия рецепторов, порой противоположных по функции. Более того, один и тот же медиатор на разных стадиях развития может из возбуждающего переходить в разряд тормозных. Концепция «Один нейрон — один медиатор» не согласуется с современными данными о выделении двух, а порой и трех физиологически активных агентов из окончаний одного нейрона. Аминокислота глутамат служит основным медиатором мозга, рецепторы которого есть практически в

каждом центральном нейроне. Одним из наиболее перспективных классов веществ с широким диапазоном терапевтического действия являются блокаторы ионных каналов глутаматных рецепторов НМДА типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиниатуллин Р.А., Соколова Е.М. // Рос. физиол. журн., 1998. — Том 84. — С. 1132—1138.
2. Зефирова А.Л., Гиниатуллин Р.А., Магазаник Л.Г., Ощенко С.Ф. // Нейрофизиология. — 1991. — № 23. — С. 436—441.
3. Зефиров А.Л., Халиуллина Р.Р., Гиниатуллин Р.А., Соколова Е.М. // Рос. физиол. журн. — 1999. — Том 85. — С. 663—670.
4. Cherubini E., Gaitsara J.L. and Ben-Ari Y. // TINS. — 1991. — Vol. 14. — P. 515—519.
5. Dingle R., Borges K., Bowie D., Treinelis S. // Pharmacol. Review. — 1999. — Vol. 51. — P. 7—61.
6. Edwards F.A., Gibb A.J., Colquhoun D. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 144—146.
7. Giniatullin R.A., Sokolova E.M. // Br. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 124. — P. 839—844.
8. Cherubini E., DiAngelantonio S. et al. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 2945—2953.
9. Khazipov R., Leinekugel X. et al. // J. Physiol. (Lond.). — 1997. — Vol. 498. — P. 763—772.
10. Khiroug L.S., Sokolova E.M. et al. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — P. 2458—2466.
11. Lundberg J.M. // Pharmacol. Rev. — 1996. — Vol. 48. — P. 113—167.
12. Nicholls J., Martin A.R., Wallage B.G. / From Neuron to Brain, Sinaur Ass. — 1992. — P. 807.
13. Ralevic V., Burnstock G. // Pharmacol. Rev. — 1998. — Vol. 48. — P. 113—167.
14. Salter M.V., Koninck Y. // Nature Neurosci. — 1999. — Vol. 2. — P. 199—201.
15. Silinsky E.M., Redman R.S. // J. Physiol. (Lond.). — 1996. — Vol. 492. — P. 815—822.
16. Ch. Stevens. Neuron. — 1999. — Vol. 20. — P. 1—2.

Поступила 06.09.99.