

работы нейроцитов, продуцирующих ТРГ и нонапептиды (окситоцин и вазопрессин), принимают участие биогенные амины и ацетилхолин. Однако эта проблема нуждается в дальнейшей всесторонней разработке.

THE ROLE OF BIOGENOUS MONOAMINES AND ACETYLCHOLINE IN THE REGULATION OF HYPOTHALAMO-THYROID CORRELATIONS

N. A. Karpezo, [B. G. Novikov]

Effect of brain monoamines and acetylcholine on the synthesis and secretion of the thyrotropin-releasing hormone, on the pituitary and thyroid gland function have been investigated by many scientists. The obtained data show the role of monoamines and acetylcholine in the regulation of hypothalamo-thyroid complex function and in the establishment of the thyroid gland hypothalamic regulation.

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko University, Kiev

1. Анищев С. В. Нейрофармакология.— Л.: Медицина, 1982.—384 с.
2. Буданцев А. Ю. Моноаминергические системы мозга.— М.: Наука, 1976.—193 с.
3. Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития.— М.: Наука, 1967.—123 с.
4. Бункина Л. С. О роли системы ацетилхолин-холинэстераза в спонтанной ритмической двигательной активности амниона куриного зародыша // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1963.—55, № 1.— С. 17.
5. Денисенко П. П. Холинореактивные системы мозга и антихолинергические средства // Фармакология центральных холинолитиков и других нейротропных средств: Материалы конф. 18—20 июня 1969.— Л., 1969.— С. 5—10.
6. Карпезо Н. А. Значение блокады α -адренорецепторов в реакции активации гипоталамо-тиреоидного комплекса птиц при охлаждении // Пробл. физиологии гипоталамуса.— 1983.— Вып. 17.— С. 111—113.
7. Карпезо Н. А. Участие биогенных аминов в процессах становления гипоталамо-тиреоидных корреляций у уток // Там же.— 1984.— Вып. 18.— С. 107—110.
8. Карпезо Н. А., Стеценко М. А., Мошков Е. А., Новиков Б. Г. Моноамины и нонапептиды гипоталамуса в регуляции функции щитовидной железы в раннем онтогенезе птиц // Онтогенез.— 1985.—16, № 6.— С. 589—595.
9. Карпезо Н. А., Виноградова Т. С. Влияние адрено- и холиномиметиков на функциональную активность крупноклеточных ядер гипоталамуса // Пробл. физиологии гипоталамуса.— 1986.— Вып. 20.— С. 92—96.
10. Кононенко В. Я. Гормоны и обмен биогенных аминов в головном мозгу // Эндокринология сегодня.— Киев, 1982.— С. 65—74.
11. Лабори Г. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии.— М.: Медицина, 1974.—168 с.
12. Новиков Б. Г., Руднева Л. М. Контроль секреции тирео- и гонадотропинов моноаминергическими системами мозга // Пробл. физиологии гипоталамуса.— 1981.— № 15.— С. 117—123.
13. Пигарева З. Д. Биохимия развивающегося мозга.— М.: Медицина, 1972.—311 с.
14. Садокова И. Е. Действие индокарба и колхицина на содержание циклических нуклеотидов в развивающихся ранних зародышах морского ежа // Онтогенез.— 1982.—14, № 5.— С. 525—529.
15. Стабровский Е. М., Егорькова А. С., Шпанская Л. С., Ямпольская Л. И. Влияние химического разрушения моноаминергических терминалей гипоталамуса на функцию коры надпочечников, щитовидной железы и энтерохромаффинной системы // Пробл. эндокринологии.— 1981.—27, № 2.— С. 62—66.
16. Четверухин В. К., Бельский М. А. Количественный радиоавтографический анализ распределения моноаминов в срединном возвышении белой крысы // Актуальные вопросы современной эндокринологии: Нейробиологические аспекты.— М., 1981.— С. 140—147.
17. Andersson K., Fuxe K., Eneroth P. et al. Hypothalamic dopamine and noradrenaline nerve terminal system and their reactivity to changes in pituitary-thyroid and pituitary-adrenal activity and to prolactin // Progr. Psychoneuroendocrinol.— Amsterdam, 1980.— P. 395—406.
18. Arnault E., Cirino M., Louton B. S., Renaud L. P. Contrasting actions of amino acids, acetylcholine, noradrenaline and enkephalin on the excitability of supraoptic vasopressin-secreting neurons. A microiontophoretic study in the rat // Neuroendocrinology.— 1983.—36, N 3.— P. 187—196.
19. Astier H., Arancibia S., Tapia-Arancibia L. Regulation catecholaminergique de la libération de TRH au niveau de l'eminence mediane chez le rat // Ann. endocrinol.— 1984.—45, N 2.— P. 12.
20. Avisaar S., Egozi Y., Sokolovsky M. Biochemical characterization and sex dimorphism

- of muscarinic receptors in N 5.— P. 303—309.
21. Bilezikian John P., Loeb John on α - and β -adrenergic receptors.— 1983.—4, N 4.— P. 37.
22. Chen Y. F., Ramirez V. D. release from superfused rat 2359—2366.
23. Cooper D. S., Klibanski A., subunits: In vivo and in vitro 275.
24. Dieguez C., Foord S. M., P pin (TSH)-releasing hormone secretion in vitro.— Endocrinology 1980.—106, N 4.— P. 1183—1187.
25. Feek C. M., Sawers J. S. A minergic inhibition of thyroid feedback mechanism in the rat. Endocrinology.— 1980.—106, N 4.— P. 1183—1187.
26. Forsling M. L., Iversen L. bit vasopressin release from 319.— P. 66.
27. Fukuda H., Mori M., Ohsh and its regulation by central 18.— P. 173—183.
28. Fuxe K., Andersson K., Ag doctine regulation. Control and Clin. Front. Proc. 4th Vol. 2.— New York etc., 1978.— P. 1183—1187.
29. Giorgianni M. L., Le Floch presynaptic receptor of nicotinic release of dopamine macol. Exptl. Therap.— 1978.—10, N 4.— P. 1183—1187.
30. Goldstein R. Neurohormonal.— 1984.—22, N 1.— P. 1.
31. Gross G., Schüman H. J. R branes of hypothyroid rats 554.
32. Gunne L. M. Relative adre 1962.—56.— P. 324.
33. Guzek J. W., Crosek J., J enced by stimulation of a white rats. Information 1: ty // Acta physiol. pol.— 1978.—29, N 4.— P. 1183—1187.
34. Harrison F., Van Hoff G. network and the thyrotropin Res.— 1982.—226.— P. 97—100.
35. Hardeveld C. van, Luidw red thyroid hormone level propranolol and chemical P. 484—492.
36. Hirooka Y., Hollander C. tropin-releasing factor from Sci. USA.— 1978.—9.— P. 1.
37. Hommel E., Juhler M., F red α -adrenergic receptor 1981.—13, N 1.— P. 67—68.
38. Kordon C. Neurotransmission Progr. Psychoneuroendocrinol.— 1982.—35, N 2.— P. 139—140.
39. Krulich L. Neurotransmission 1982.—35, N 2.— P. 139—140.
40. Krulich L., Mayfield M. manipulations of control growth hormone in male rats 1982.—35, N 2.— P. 139—140.
41. Lasto J., Stingelin W., K ger Bahnen der Taube // J. exp. Med.— 1974.—139, N 4.— P. 1183—1187.
42. Lichtensteiger W. Extrahyle cholinergic-dopaminergic Basel etc., 1974.— P. 433—434.
43. Maayan M., Volpert E. A thyroid in vitro: Simultaneous thyroxine release // Endocrinology.— 1983.—113, N 4.— P. 1183—1187.
44. Männistö P. T. Central aspects, problems and solutions 1983.—36, N 3.— P. 187—196.
45. Mattila J., Männistö P. T. in the male rat // Hormones.— 1984.—45, N 2.— P. 12.
46. Mess B., Ruzsas C. Role

- of muscarinic receptors in rat adenohypophysis // Neuroendocrinology.—1981.—32, N 5.—P. 303—309.
21. Bilezikian John P., Loeb John N. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α - and β -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness // Endocrin. Rev.—1983.—4, N 4.—P. 378—388.
 22. Chen Y. F., Ramirez V. D. Serotonin stimulates thyrotropin-releasing hormone release from superfused rat hypothalami // Endocrinology.—1981.—108, N 6.—P. 2359—2366.
 23. Cooper D. S., Klibanski A., Ridgway E. C. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits: In vivo and in vitro studies // Clin. Endocrinol.—1983.—18, N 3.—P. 265—275.
 24. Dieguez C., Foord S. M., Peters J. R. et al. Interactions among epinephrine, thyrotropin (TSH)-releasing hormone, dopamine and somatostatin in the control of TSH secretion in vitro.—Endocrinology, 1984, 114, N 3.—P. 957—961.
 25. Feek C. M., Sawers J. S. A., Brown N. S. et al. Influence of thyroid status on dopaminergic inhibition of thyrotropin and prolactin secretion. Evidence for an additional feedback mechanism in the control of thyroid hormone secretion // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1980.—51, N 3.—P. 585—589.
 26. Forsling M. L., Iversen L. L., Lightman S. L. Dopamine and enkephalin directly inhibit vasopressin release from the neurohypophysis // J. Physiol., Gr. Brit.—1981.—319.—P. 66.
 27. Fukuda H., Mori M., Ohshima K. et al. Nyctohemeral rhythm of plasma thyrotropin and its regulation by central nervous system // Gunma Repts Med. Sci.—1981.—18.—P. 173—183.
 28. Fuxe K., Andersson K., Agnati F. et al. Central catecholamine systems and neuroendocrine regulation. Controllers of anterior pituitary secretion Catecholamines: Basic and Clin. Front. Proc. 4th Int. Catecholamine Symp., Pacific Grove, Calif., 1978, Vol. 2.—New York etc., 1979.—P. 1187—1203.
 29. Giorgianni M. L., Le Floch G., Glowinski M. G., Besson. Involvement of cholinergic presynaptic receptor of nicotinic and muscarinic types in the control of the spontaneous release of dopamine from striatal dopaminergic terminals in the rat // J. Pharmacol. Exptl. Therap.—1977.—200.—P. 535—544.
 30. Goldstein R. Neurohormones and neurotransmitters // Rev. roum. méd. Sér. endocrinol.—1984.—22, N 1.—P. 73—75.
 31. Gross G., Schüman H. J. Reduced number of α_2 -adrenoceptors in cortical brain membranes of hypothyroid rats // J. Pharm. and Pharmacol.—1981.—33, N 8.—P. 552—554.
 32. Gunne L. M. Relative adrenaline content in brain tissue // Acta physiol. scand.—1962.—56.—P. 324.
 33. Guzek J. W., Crosek J., Janus J. The release of neurohypophyseal hormones as influenced by stimulation of alpha-adrenergic transmission in long-term dehydrated male white rats. Information 1: hypothalamic and neurohypophysial vasopressor activity // Acta physiol. pol.—1981.—32, N 2.—P. 127—136.
 34. Harrison F., Van Hoff G., Vakaet L. The relationship between the folliculo-stellate network and the thyrotropic cells of the avian adenohypophysis // Cell and Tissue Res.—1982.—226.—P. 97—111.
 35. Hardeveld C. van, Luidwijk M. J., Kassenaar A. A. H. Studies on the origin of altered thyroid hormone levels in the blood of rats during cold exposure. II. Effect of propranolol and chemical sympathectomy // Acta endocrinol.—1979.—91, N 3.—P. 484—492.
 36. Hirooka Y., Hollander C. S., Suzuki S. et al. Somatostatin inhibits release of thyrotropin-releasing factor from organ culture of rat hypothalamus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1978.—9.—P. 4509.
 37. Hommel E., Juhler M., Faber J., Kirkegaard C. TSH-induced T_3 release during altered α -adrenergic receptor activity in normal man // Hormone and Metab. Res.—1981.—13, N 1.—P. 67—68.
 38. Kordon C. Neurotransmitter-neuropeptide interactions in neuroendocrine control // Progr. Psychoneuroendocrinol.—Amsterdam etc., 1980.—P. 39—46.
 39. Krulich L. Neurotransmitter control of thyrotropin secretion // Neuroendocrinology.—1982.—35, N 2.—P. 139—147.
 40. Krulich L., Mayfield M. A., Steele M. K. et al. Different effects of pharmacological manipulations of control and adrenergic receptors on the secretion of thyrotropin and growth hormone in male rats // Endocrinology.—1982.—110.—P. 796—804.
 41. Laslo J., Stingelin W., Krinke et al. Histochemische Untersuchung der monoaminergen Bahnen der Taube // Acta anat.—1977.—99, N 3.—P. 288—289.
 42. Lichtensteiger W. Extrahypothalamic effects on anterior pituitary function and possible cholinergic-dopaminergic interaction. A comment // Anatom. Neuroendocrinol.—Basel etc., 1974.—P. 433—434.
 43. Maayan M., Volpert E. M., From A. Norepinephrine and thyrotropin effects on the thyroid in vitro: Simultaneous stimulation of iodide organification and antagonism of thyroxine release // Endocrinology.—1981.—109, N 3.—P. 930—934.
 44. Männistö P. T. Central regulation of thyrotropin secretion in rats: Methodological aspects, problems and some progress // Med. Biol.—1983.—61, N 2.—P. 92—100.
 45. Mattila J., Männistö P. T. Complex role of 5-HT in the regulation of TSH secretion in the male rat // Hormone Res.—1981.—14, N 3.—P. 165—179.
 46. Mess B., Ruzsas C. Role of the serotonergic neuron system of the brain stem on

- the release of thyrotropic and luteinizing hormone // J. Physiol., France.—1981.—77, N 2/3.—P. 501—503.
47. *Mitsuma T., Nogimori T.* Effects of serotonergic system on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats // Hormone and Metab. Res.—1983.—15, N 7.—P. 346—349.
 48. *Montoya E., Wilber J. F., Lorincz M.* Catecholaminergic control of thyrotropin secretion // J. Lab. and Clin. Med.—1979.—93, N 5.—P. 887—894.
 49. *Mornex R., Jordan D.* Contrôle hypothalamique de la sécrétion de TSH. Méthodes actuelles d'exploration et perspectives d'avenir // C. r. Soc. biol.—1979.—173, N 2.—P. 496—503.
 50. *Moss R. L.* Neurotransmitters and neuromodulators of the hypophysiotropic region // Proc. Int. Union. Sci. 27th Int. Congr. Paris, 1977, Vol. 12.—Paris, 1977.—P. 540.
 51. *Muraki T., Uzumaki H., Nakadate T., Kato R.* Involvement of α -adrenergic receptors in the inhibitory effect of catecholamines on the thyrotropin-induced release of thyroxine by the mouse thyroid // Endocrinology.—1982.—110, N 1.—P. 51—54.
 52. *Palkovits M.* Topography of chemically identified neurons in the central nervous system: progress in 1977-1979 // Med. Biol.—1980.—58.—P. 188—227.
 53. *Pawlikowski M., Karasek E., Kunert-Radek J., Stepien H.* Dopamine blockade of the thyroliberin-induced cyclic AMP accumulation in rat anterior pituitary // J. Neural Transm.—1979.—45, N 1.—P. 75—79.
 54. *Scanlon M. F., Chan V., Hall M. et al.* Dopaminergic control of thyrotropin, α -subunit, thyrotropin-subunit, and prolactin in euthyroidism and hypothyroidism: dissociated responses to dopamine receptor blockade with metoclopramide in hypothyroid subjects // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1981.—53, N 2.—P. 360.
 55. *Shainberg A., Brik H., Bar-Shavit R., Sampson S. R.* Inhibition of acetylcholine receptor synthesis by thyroid hormones // J. Endocrinol.—1984.—101, N 2.—P. 141—147.
 56. *Schwarzberg H., Kovacs G. L., Szabo G., Teleghy G.* Intraventricular administration of vasopressin and oxytocin affects the steady-state levels of serotonin, dopamine and norepinephrine in rat brain // Endocrinol. Exp.—1981.—15, N 2.—P. 75—80.
 57. *Selmanoff M.* The lateral and median eminence: Distribution of dopamine, norepinephrine, and luteinizing hormone-releasing hormone and the effect of prolactin on catecholamine turnover // Endocrinology.—1981.—108, N 5.—P. 1716—1722.
 58. *Smythe G. A., Bradshaw J. E., Cai W. Y., Symons R. G.* Hypothalamic serotonergic stimulation of thyrotropin secretion and related brain-hormone and drug interactions in the rat // Ibid.—1982.—111, N 4.—P. 1181—1191.
 59. *Tangaprégassom A. M., Tangaprégassom M. J., Lantin N., Soulaire A.* Corrélation entre la sérotonine cérébrale et la neurosécrétion hypothalamique antérieure du rat // Ann. endocrinol.—1975.—36, N 6.—P. 291—299.
 60. *Tolliver J. M., Taylor R. L., Burt D.* Muscarinic receptors in the posterior pituitary gland // Neuroendocrinology.—1981.—32, N 1.—P. 33—37.
 61. *Vizi E. S., Volbekas V.* Inhibition by dopamine of oxytocin release from isolated posterior lobe of the hypophysis of the rat: disinhibitory effect of endorphin/enkephalin // Neuroendocrinology.—1980.—31, N 1.—P. 46—52.
 62. *Weiner R. J., Ganong W. F.* Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion // Physiol. Rev.—1978.—58, N 4.—P. 905—976.
 63. *Johnston C. A., Gibbs D. M., Negro-Vilar A.* High concentrations of epinephrine derived from a central source and of 5-hydroxyindole-3-acetic acid in hypophysial portal plasma // Endocrinology.—1983.—113, N 2.—P. 819—821.

Ин-т физиологии Киев. ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Поступила 04.02.85

УДК 612.822

Опиатные рецепторы мозга

А. Я. Могилевский, Н. С. Алексеева, Л. П. Держирук

Со второй половины 60-х годов получили широкое развитие исследования роли в организме пептидов малой молекулярной массы (500—4000 Д). К настоящему времени в головном мозгу обнаружено более 30 высокоактивных пептидов. Им посвящено большое число обзорных и экспериментальных исследований [13, 17 и др.].

Особый интерес представляют опиоидные пептиды (ОП), к которым относятся эндогенные лиганды опиатных рецепторов (ОР) — эндорфины, получившие общее название от сочетания слов «эндогенные» и «морфины», а также лей- и метэнкефалины. Опиатные пептиды в

мозгу образуются в результате расщепления белков, различным опиатным рецепторам широко распространены.

В мозгу энкефалины Их концентрация высока в коре мозга [10, 43]. Их высокую плотность содержат вещества спинного мозга, среднего мозга и третьем шаре и миндалевидном в передней и промежуточной частях гипоталамуса и модуляторами пептидами классических нервных окончаний, высвобождаются и быстро инактивируются ферментами подверженными деградации. Функции нейромедиаторов.

Пептидные нейромедиаторы в синаптических медиаторах. В телах пептидов исходит в виде «прогорих» аксональным транспортом же нейроне набора медиаторов. Специфичность разделяется природой рецепторов.

Постсинаптические исчерпываются быстро, продолжительность ответа чаще всего усиливают действие на уровне рецепторов. Опиаты и ОП, взаимодействуют с активностью нейромедиаторов синтез моноаминов тормозят синтез ацетилхолина [4, 64, 75].

Инактивация ОП мезенцефалии, ферментативного расщепления. Инактивация эндогенных опиатов (КФ 3.4.15.1) — мезенцефалии. Выделены энкефалиназы, обладающие высокой специфичностью по отношению к опиатам [25].

В отличие от классических ферментов, ферменты, расщепляющие опиаты, существуют еще и ферменты, расщепляющие опиаты. К таким ферментам относятся энкефалиназы (КФ 3.4.11.1), деградующие опиаты. Эти ферменты во многих тканях, в том числе в мозге, обнаружены [23, 61]. Инактивация опиатов происходит быстрее, чем эндорфинов.

Фармакологическое действие опиатов предполагает их высокие результаты изучения фармакологических эффектов опиатов и ОП, обнаруженных на мембранах структур головного мозга. Обнаружены многообразные эффекты опиатов на участке связывания опиатов с рецепторами.

71, ry- re- tu- ,— // or- ro- ous the iral nit, ted ub- re- l— tion and epi- on rgic s in tion it// tary ated pha- tion de- por- 2.85

мозгу образуются в результате посттрансляционного протеолитического расщепления белков-предшественников и различаются сродством к различным опиатным рецепторам и взаимодействием с ними [77]. Они широко распространены как в ЦНС, так и вне ее.

В мозгу энкефалины и эндорфины распределены неравномерно. Их концентрация высока в полосатом теле и гипоталамусе и низка в коре мозга [10, 43]. Иммунохимическое исследование выявило большую плотность содержания энкефалинов в центральном студенистом веществе спинного мозга, ядрах блуждающего нерва, водопроводе среднего мозга и третьем желудочке таламуса, гипоталамусе, бледном шаре и миндалевидном теле. β -Эндорфины в основном локализируются в передней и промежуточной долях гипофиза, медиобазальной и передней частях гипоталамуса [3, 5]. Являясь эндогенными анальгетиками и модуляторами проведения, они обладают и некоторыми свойствами классических нейромедиаторов — имеются в синаптических окончаниях, высвобождаются под действием деполяризующих агентов и быстро инактивируются. Эндорфины, менее по сравнению с энкефалинами подверженные ферментативному расщеплению, могут выполнять функции нейрого르몬ов [1, 3, 38].

Пептидные нейромедиаторы не рециклизируются и не возобновляются в синаптических окончаниях, что отличает их от классических медиаторов. В телах пептидергических нейронов пептидов заново происходит в виде «прогормонов» или «промедиаторов» с последующим их аксональным транспортом к пресинаптическим окончаниям. Иммуногистохимическими методами доказано сосуществование в одном и том же нейроне набора разных пептидных и классических нейромедиаторов. Специфичность же реакции постсинаптического нейрона определяется природой рецепторов постсинаптической мембраны.

Постсинаптические ответы медиаторного генеза развиваются и исчерпываются быстро, в отличие от медленного начала и большей продолжительности ответов на высвобождение пептидов. Последние чаще всего усиливают действие медиаторов, причем такой эффект осуществляется на уровне рецепторов или «вторичных посредников» [46]. Опиаты и ОП, взаимодействуя с медиаторными системами мозга, изменяют активность нейронов, особенно дофаминергических, стимулируют синтез моноаминов, высвобождение 5-окситриптамина и ГАМК, тормозят синтез ацетилхолина, высвобождение дофамина и норадреналина [4, 64, 75].

Инактивация ОП может осуществляться в результате их диффузии, ферментативного расщепления и обратного захвата. Избирательная инактивация эндогенных пентапептидов обеспечивается энкефалиназой (КФ 3.4.15.1) — мембраносвязывающим ферментом, расщепляющим связь глицина в положении 3 и фенилаланина в положении 4. Выделены энкефалиназы нескольких типов и определена их субстратная специфичность по отношению к энкефалинергическим синапсам [25].

В отличие от классических нейромедиаторов энкефалины инактивируются еще и ферментами, лишенными субстратной специфичности. К таким ферментам относятся холинэстераза (КФ 3.1.1.8), аминопептидаза (КФ 3.4.11.1), дипептидиламинопептидаза (КФ 3.4.14.1) и ангиотензинпревращающий фермент (КФ 3.4.99.3). Действие ингибиторов этих ферментов во многом воспроизводит поведенческие эффекты опиатов [23, 61]. Инактивация энкефалинов осуществляется гораздо быстрее, чем эндорфинов.

Фармакологическое действие опиатов в необычно малых дозах предполагает их высокое сродство к специфическим рецепторам. Результаты изучения фармакологических и поведенческих реакций, вызванных опиатами и ОП, связывания меченых агонистов и антагонистов ОП на мембранах структур головного мозга и в тканевых культурах обнаружили многообразие опиатных рецепторов. Молекулярная масса участка связывания опиатов составляет около 90 000 Д. Различия

молекулярных размеров рецепторов разных типов незначительны [54]. Показано, что ОП взаимодействуют с рецепторами различных типов, которые можно разделить на следующие три группы: 1-я — μ -рецепторы, проявляющие высокий аффинитет к морфину, 2-я — κ -рецепторы — к этилкетациклаголину, 3-я — σ -рецепторы — к SKF 10047 [47]. Агонисты κ и σ представляют собой производные бензоморфана, у которых аллильная и циклопропильная группы замещают метильную группу при атоме азота. Эта структурная особенность характерна для морфиноподобных соединений, представляющих собой смеси агонист — антагонист. Из химической структуры бензоморфанов следует, что бензоморфанные рецепторы могут быть смесью κ и σ -рецепторов. δ -Рецепторы обладают высоким сродством к лейэнкефалину и его аналогам [50].

«Морфиновые» μ -рецепторы связывают морфин приблизительно в 100 раз активнее, чем энкефалиновые δ -рецепторы. Однако некоторые энкефалины все же присоединяются к «морфиновым» рецепторам, что свидетельствует о частичном сродстве μ -рецепторов к энкефалину. Если β -эндорфины имеют почти одинаковое сродство к μ - и δ -рецепторам, то лейэнкефалиновые аналоги имеют высокое сродство к δ -рецепторам, а метэнкефалин занимает промежуточное положение [43]. В дальнейшем экспериментальными исследованиями было подтверждено существование в мозгу μ - и δ -ОР.

Определенный интерес представляют κ -рецепторы в связи с тем, что ни эндогенные опиоидные пептиды, ни опиаты не обладают строгой специфичностью связывания с ними [56]. Однако не исключено, что за кажущейся неспецифичностью этого типа ОР может скрываться ряд конформационных состояний единого молекулярного комплекса. Предполагается существование ϵ -рецепторов, которые характеризуются более высокой степенью связывания β -эндорфина. В мозгу рецепторы такого типа пока не обнаружены, но выделены также бензоморфановые рецепторы (БР), входящие в состав мозга низших позвоночных, сходные с κ - и δ -рецепторами.

Основываясь на различиях чувствительности опиатных рецепторов к гуанинтрифосфату (ГТФ), ОР условно делят на следующие два основных типа [53, 55]: 1-й тип — ГТФ-чувствительные рецепторы, в основном связывающие налоксон, морфин, эндорфины, диорфин и другие опиаты, причем это связывание редуцируется в присутствии ГТФ; 2-й тип — ГТФ-нечувствительные рецепторы, связывающие энкефалины и их аналоги. Рецепторы 1-го типа представляют собой лабильный рецептор, способный в зависимости от условий приспосабливать свою конформацию к μ -, κ -, δ -лигандам ОР. Конформация, обеспечивающая наибольшее сродство к лигандам у ОР 2-го типа, постоянна, в силу чего лейэнкефалин является относительно чистым агонистом ОР этого типа [40, 53]. В отличие от рецепторов 1-го типа ОР 2-го типа не способны осуществлять модуляцию активности аденилатциклазы (КФ 4.6.1.1) и влиять тем самым на изменения в синаптической мембране. Рецепторы 1-го типа в отдельных участках головного мозга группируются более концентрированно, чем рецепторы 2-го типа. Другие типы рецепторов играют не столь существенную роль в деятельности мозга.

Сравнительные исследования локализации в мозгу ОР свидетельствуют о том, что эволюция нервной системы происходила параллельно эволюции опиатных рецепторов, изменению их топографической локализации и перераспределению количественного соотношения типов. Предполагается, что древние ОР, обнаруженные у моллюсков, более гомогенны и они, возможно, явились прототипами μ - и κ -рецепторов [44]. Рецепторы 2-го типа (энкефалиновые) локализируются преимущественно в филогенетически древних областях мозга, а в более молодых мозговых формациях произошло постепенное пополнение нейронных цепей рецепторами 1-го типа, которые преобладают у высших животных.

Специфичность действия пептидов, так и рецепторных систем [57]. Связь с множественностью синаптической регуляции ионной проводимости рецепторы локального мозга, кроме мозжечка, полосатого тела, концентрации δ -рецепторов спинального мозга, проводящего серотонин в ядрах.

В мозгу млекопитающих далекое тело. Лок-ме предполагает возм-ний, причем в этой с-имедействуют со спесов [24]. Мышечная ОР стриатума, имеющая рецепторы полнейронах. За регуляцией субстанции [35], ских образованиях, а чем на одном нейро. Высвобождение ОП и пресинаптическими веществами Р первичные рецепторы, ответопиоидных пептидов и наличием в центральнолинодерживающих нейро.

Предполагают, что на пищевое поведение [73]. Обнаружено синапсов между термчем один и тот же псимости от природыветствующий рецепторкоторые связывают сламусом, и перегородкоафинное связываниедорзальном таламичесности ОР существенно обусловлено ее связью.

Высокая плотность афферентный притокные области межучастм-ОР обнаружено в татральной части моставставляет 50 %. Количлушарий составляет 20 %. Наибольшее колтеле, гипоталамусе, кструктурах, за исклюпреобладают в полосе.

Передние отделыэнкефалину, что предв количественном отнв таламусе, лобной к

Специфичность биологического действия ОП во многом обусловлена как анатомической локализацией механизмов синтеза и высвобождения пептидов, так и региональным распределением соответствующих рецепторных систем [20]. Множественность форм рецепторов связывается с множественностью их функций и, в частности, со способностью регулировать ионную проницаемость клеточных мембран и эффективность синаптической передачи в различных системах мозга [39]. Опиатные рецепторы локализируются практически во всех структурах головного мозга, кроме мозжечка. Их скопления обнаружены в таламусе, коре, полосатом теле, стволе и в спинном мозгу [12, 19 и др.]. Большие концентрации δ -рецепторов (энкефалиновых) отмечены по ходу палеоспиналоталамического болевого пути, в центральном студенистом и околоводопроводном сером веществе, в интраламинарных таламических ядрах.

В мозгу млекопитающих и человека ОР наиболее насыщено миндалевидное тело. Локализация рецепторов в экстрапирамидной системе предполагает возможную роль энкефалинов в координации движений, причем в этой системе морфин и родственные опиаты активно взаимодействуют со специфическими рецепторами аксодендритных синапсов [24]. Мышечная ригидность, вызванная морфином, опосредуется ОР стриатума, имеющими некоторое сходство с μ -рецепторами, причем треть рецепторов полосатого тела фиксирована на дофаминергических нейронах. За регуляцию эфферентных функций ответственны ОР черной субстанции [35], где ОР обнаруживаются в пре- и постсинаптических образованиях, а также в микросомальных фракциях [57], причем на одном нейроне может находиться комплекс различных ОР. Высвобождение ОП из терминалей в черной субстанции регулируется пресинаптическими рецепторами ГАМК. Допускается, что содержащие вещество Р первичные афферентные терминали несут на себе опиатные рецепторы, ответственные за анальгетическое действие опиатов и опиоидных пептидов на уровне спинного мозга, что согласуется с наличием в центральном студенистом веществе спинного мозга энкефалинсодержащих нейронов [37].

Предполагают, что ОР вентромедиального гипоталамуса, влияющие на пищевое поведение, являются по своей природе μ -рецепторами [73]. Обнаружено существование в гипоталамусе аксо-аксональных синапсов между терминалями, высвобождающими нейропептиды, причем один и тот же пептид может оказывать разное действие в зависимости от природы клетки-мишени, на которой локализуется соответствующий рецептор [59]. Интерпедункулярное и хабенулярное ядра, которые связывают среднемозговые лимбические структуры с гипоталамусом, и перегородки также богаты опиатными рецепторами. Высокоаффинное связывание осуществляется в миндалевидном теле и медиодорзальном таламическом ядре [45]. В орбито-фронтальной коре плотность ОР существенно выше, чем в других зонах коры, что, возможно, обусловлено ее связями с медиальным пучком переднего мозга.

Высока плотность ОР также в ядрах, обеспечивающих основной афферентный приток в лимбическую систему и в ростральные моторные области межзачаточного и конечного мозга. Максимальное количество μ -ОР обнаружено в таламусе, гипоталамусе и поясной извилине. В вентральной части моста связывание с μ -ОР невелико, а с δ -ОР оно составляет 50 %. Количество δ -ОР в большинстве зон коры больших полушарий составляет 20—40 %, а в более глубоких областях мозга — 20 %. Наибольшее количество κ -ОР концентрируется в миндалевидном теле, гипоталамусе, коре, а минимальное — во всех экстрапирамидных структурах, за исключением хвостатого ядра. δ -Опиатные рецепторы преобладают в полосатом теле, стволе, спинном мозгу [19, 45 и др.].

Передние отделы неокортекса имеют высокий аффинитет к лей-энкефалину, что предполагает их обогащенность δ -ОР. κ -Рецепторы в количественном отношении распределены по нисходящему градиенту в таламусе, лобной коре и хвостатом ядре [49]. В остальных отделах

коры, миндавидном и полосатом телах преобладают δ -рецепторы. В нейронах синего пятна сосредоточены рецепторы μ -типа; κ - и δ -рецепторы здесь не найдены [51]. ГТФ-чувствительные ОР (μ -рецепторы) преобладают в антиноцицептивных структурах центрального серого вещества окружности Silvio водопровода, дорзальной и отчасти в онтральной покрывки моста, а также в ретикулярной формации, а ГТФ-нечувствительные (δ -рецепторы) — в лимбической системе, гипоталамусе, в передних отделах коры и в гипофизе [42].

Показано, что взаимодействие морфина с μ -рецепторами приводит к анальгезии и эйфории, а активация κ -рецепторов — к успокоению животных. Влияние морфина на частоту пульса и прессорную реакцию блокируется налуксоном, что свидетельствует об опосредовании этого эффекта μ -рецепторами, активация которых влечет за собой развитие брадикардии, понижение частоты дыхания, температуры и сужение зрачков. Эпизодически возникающая тахикардия, особенно при введении в мозговые желудочки морфина, устраняется налуксоном и может быть обусловлена взаимодействием морфина с другими рецепторами [15]. В связи с тем, что развитие брадикардии связано с каудальными структурами ствола, где локализуются энкефалины и присутствуют ОР, можно полагать, что в регуляции тонуса сердечно-сосудистой системы принимают участие и δ -рецепторы. В реализации анальгезии μ -рецепторы играют большую роль по сравнению с δ -ОР [41]. δ -Рецепторы участвуют в механизмах развития галлюцинаций; их активация учащает пульс и повышает температуру тела [15].

Молекулярные основы функционирования ОР определяются регуляцией их активности ионами и нуклеотидами, разнообразием «вторичных посредников», взаимодействием с нейромедиаторными системами, активным транспортом и поглощением ОП [80]. Существенна и роль конформации нейропептидов для формирования комплементарности с рецепторами. В основе структурной организации опиатных рецепторов лежит димерное строение, которое может меняться при взаимодействии с опиатами [13, 67]. Опиатный рецептор можно представить как молекулярный комплекс, осциллирующий между двумя конформациями, которые блокируют проникновение натрия в мембрану или открывают ему путь. Этот процесс значительно определяется занятостью рецепторов агонистами [67]. Хотя в настоящее время и получены данные о том, что в организме находятся соединения, по-видимому выполняющие роль эндогенных антагонистов, к которым, возможно, относятся некоторые фрагменты АКГТГ (1—24, 5—9, 1—10), брадикинин, меланостатин и другие вещества, тем не менее их прямой антагонизм на уровне рецептора пока не доказан [5, 53].

На активность ОР существенно влияет присутствие в среде натрия. Даже небольшие изменения его концентрации в среде эффективно сказываются на различии связывания агонистов и антагонистов: повышается связывание антагонистов ОР (налуксона, налорфина) и уменьшается — агонистов [55]. Натрий в смеси антагонистов с небольшими количествами агонистов уменьшает выраженность их анальгетического действия в 2 раза. При добавлении в среду натрия чистые агонисты уменьшают свою активность в 12—60 раз, причем эти влияния натрия носят высокоспецифический характер. Повышение связывания антагонистов ОР натрием вызвано (по крайней мере, частично), ускоренной диссоциацией комплекса пептид — ОР [58].

Стимулирующее влияние натрия на связывание антагонистов с рецепторами и ингибирование связывания агонистов привело к мысли, что именно этот ион вызывает аллостерические изменения ОР и что ОР могут существовать в двух взаимопревращающихся конформациях, которым свойствен избирательный аффинитет для агонистов и антагонистов. Имеются данные об участии тиоловых групп в поддержании активной конформации молекулы рецептора [60]. Как следует из модели аллостерического действия натрия (рис. 1; [67]), для инактивации опиатного рецептора необходима одна SH-группа находящаяся в локу-

се его связывания с п специфичной. Опиатным рецептором, способную свою конформацию к р висит от того, с как ляется лиганд агонист а также от активност ющей регуляторной с ющей на связывание (

Определенные ча различных гликолипи ментарны морфину нейромедиаторам. Церебродисульфаты и наиболее соответствует

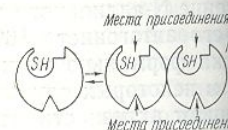


Рис. 1. Модель аллостерии центров (по Simon E. [67]. Рецептор представлен как динатриково эффективно при на ия концентрации Na^+ в окр кологического ответа.

Рис. 2. Модель острого и х Морфин вызывает резкое п, вращается к норме по мере медленно повышается. Быстр чрезмерного количества цАМФ

ваниям модели анали способны стереоспецирозидсультаты и ган [12], в нервных окон натрия, осуществляе лагается, что церебр очищенному опиатно рые черты опиатного зыванием опиатов с идентичен опиатным ший аффинитет связе можно предполагать мозга требует наличе кового. В пользу это ОП с ОР высоко чу то и белково-модиф ствию фосфолипаз, т тверждая тем самым липидов в функцион

По всей вероятн торый входит цереб и белковый компо мембранным гликоки ции опиатов, но и молекулы прочно « мембраны, а олигос сти [12]. У лабильно теолипидного рецеп пидный — морфин. р ими компонентами р

се его связывания с пептидом. При наличии натрия защита становится специфичной. Опиатные рецепторы 1-го типа отождествляются с лабильным рецептором, способным в зависимости от условий приспосабливать свою конформацию к μ -, κ -, δ -лигандам [55]. Конформация рецепторов зависит от того, с каким лигандом-агонистом он взаимодействует, является лиганд агонистом или антагонистом рецептора данного типа, а также от активности соответствующей регуляторной системы, влияющей на связывание ОР с ОП.

Определенные части структур различных гликолипидов комплементарны морфину и различным нейромедиаторам. Цереброзиды (цереброзидсульфаты и ганглиозиды) наиболее соответствуют требо-

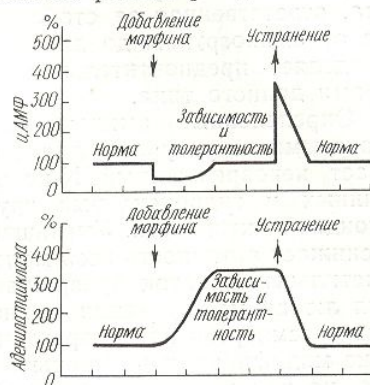


Рис. 1. Модель аллостерического влияния ионов Na^+ на конформацию опиатных рецепторов (по Simon E. [67]).

Рецептор представлен как димер. Связывание агонистов и антагонистов с рецептором происходит одинаково эффективно при наличии и без Na^+ , ОР меняет свою конформацию в ответ на изменения концентрации Na^+ в окружающей среде, которые могут служить толчком к развитию фармакологического ответа.

Рис. 2. Модель острого и хронического действия опиатов.

Морфин вызывает резкое падение относительного содержания цАМФ, однако оно медленно возвращается к норме по мере приобретения толерантности. При этом активность аденилатциклазы медленно повышается. Быстрое устранение действия морфина налоксоном ведет к накоплению чрезмерного количества цАМФ в клетке.



ваниям модели аналгетического рецептора. Они оптически активны и способны стереоспецифически взаимодействовать с опиатами. Цереброзидсульфаты и ганглиозиды локализованы в нейрональной мембране [12], в нервных окончаниях и могут отвечать за активный транспорт натрия, осуществляемый Na^+ , K^+ -зависимой АТФ-азой [13]. Предполагается, что цереброзидсульфат (сульфатид), возможно, идентичен очищенному опиатному рецептору. Однако, несмотря на то, что некоторые черты опиатного связывания с цереброзидсульфатом сходны со связыванием опиатов с ОР, тем не менее цереброзидсульфат не полностью идентичен опиатным рецепторам, ибо опиаты имеют существенно меньший аффинитет связывания с цереброзидсульфатом, чем с ОР. Поэтому можно предполагать, что связывание опиатов с мембранами клеток мозга требует наличия еще какого-то компонента, вероятнее всего белкового. В пользу этого допущения свидетельствует то, что связывание ОП с ОР высоко чувствительно к действию протеолитических ферментов и белково-модифицирующих агентов [57]. Он чувствителен и к действию фосфолипаз, в особенности фосфолипазы А (K_F 3.1.1.32), подтверждая тем самым предположение о вхождении эндогенных фосфолипидов в функциональную часть ОР.

По всей вероятности, рецепторный комплекс — протеолипид, в который входит цереброзидсульфат, являющийся кислым гликолипидом, и белковый компонент. Существенно, что гликолипиды относятся к мембранным гликоконъюгантам, играющим роль не только в рецепции опиатов, но и в других взаимодействиях. Гидрофобная часть их молекулы прочно «заякорена» в двойном липидном слое клеточной мембраны, а олигосахаридная — выставлена к ее наружной поверхности [12]. У лабильного рецептора 1-го типа белковый компонент протеолипидного рецепторного комплекса связывает энкефалин, а липидный — морфин. β -Эндорфин, по-видимому, взаимодействует с обоими компонентами рецептора [6].

На связывание рецептора с пептидом влияют как конформация рецептора, так и структура самого пептида, в которой выделяются следующие функциональные блоки: эффектор, определяющий действие пептида, модификация которого прекращает его действие; акцептор, обеспечивающий узнавание и нахождение мишени, модификация которого снижает сродство к рецептору; и аксессуар — неактивная структура, ответственная за стабильность молекулы в целом [13]. Расстояние от аминокислотной до дистальной анионной функциональной группы определяет предпочтительное связывание молекул-лигандов с рецепторами данного типа.

Определенные аминокислотные участки энкефалинов являются ключевыми структурами для связывания с рецепторами. Особую роль играет неповрежденный N-концевой остаток тирозина. Перестановка аминных и гидроксильных групп тирозина приводит к устранению опиоидной активности. Уменьшение гидрофильности C-концевого остатка снижает активность всей молекулы ОП. Замещение N-аллильного на N-метильный остаток превращает агонист ОР в его антагонист [69]. Хотя любая модификация аминокислотного остатка формально может быть рассмотрена как повреждение, тем не менее в некоторых случаях такие модификации не уменьшают, а резко повышают активность пептида, на чем во многом основан синтез перспективных аналогов энкефалинов [16].

В некоторых структурах (гиппокамп, миндалевидное тело, продолговатый мозг) нейропептиды являются предшественниками высокоактивных соединений, регуляторная функция которых зависит от образования C-концевых фрагментов. В механизме образования этих соединений принимают участие специфические аминопептидазы (КФ 3.4.11.1; 3.4.11.2; 3.4.11.10) [21]. Сообщается о синтетических энкефалиновых димерах, специфически связывающихся с δ -рецептором, сродство и избирательность к которому возрастают с увеличением числа повторяющихся тетрапептидных последовательностей [76].

Способность взаимодействовать ОП и ОР определяется также их трехмерной структурой. Синтетический (+) морфиновый аналог по существу инертен, и возникающая при его введении эйфория, вероятно, не опосредуется опиатными рецепторами. Чрезмерная поведенческая реакция на зрительные и слуховые стимулы, наблюдаемая после инъекции морфина в центральное серое вещество или в среднемозговую ретикулярную формацию, вызывается как природным (—), так и синтетическим (+) изомерами морфина. Анальгезия наблюдается только при инъекции (—) изомера морфина. В целом (—)-изомеры опиатов обладают в 100 раз большей активностью, чем их (+)-изомеры [9].

Взаимодействие ОП с ОР, как и другие специфические взаимодействия веществ с рецепторами, зависит от компактности молекулы. Так, одни рецепторы более эффективно взаимодействуют с развернутыми молекулами пептида, другие — с уплотненными [48]. Хотя у опиатных лигандов существует специфичность к ОР одного типа, тем не менее один лиганд может присоединяться к различным рецепторам, а рецептор может изменять свою конформацию в зависимости от лиганда.

Опосредующими факторами в действии опиатов и медиаторов могут быть также ионы кальция и простагландины (особенно группы E) [5, 14]. ОП способны модулировать высвобождение медиаторов как за счет ингибирования потенциалзависимого Ca^{2+} входа в нервные окончания, так и за счет уменьшения внутрисинаптического пула [35]. Подтверждена способность эндогенных двухвалентных катионов избирательно регулировать связывание ОП. Обнаружена возможность захвата метэнкефалина синапсосомой мозга, функциональная роль которого заключается в прекращении синаптического действия ОП или интернализации рецепторного комплекса в ходе его метаболизма [74].

Одним из существенных звеньев в реализации фармакологических факторов опиатов являются циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ), выполняющие функцию посредника [5]. Привлекают внимание

гуаниновые нуклеотиды ции активности аденилатциклазы и пептидов с рецепторами являются нерегулируемыми к агонистам. В после ра замедляется и медиаторов искажается ния гуаниновых нуклеотидов опиатам в зависи

Ряд нейрофармакологического уровня цАМФ аденилатциклазы (КФ 4.6.1.1) ингибируется налоксоном. атам зависит от функционального опиата — рецептора та же молекула аденилатциклазы может дискретно отвечать на различные гормоны. Тимых» или «мобильных» аденилатциклазы обуславливается некоторыми факторами, а также рецепторами, которые уменьшают внутриклеточный уровень цАМФ, приводя к компенсаторной реакции на восстановление уровня цАМФ стабильно повышается при их усилении от наркотика. При аденилатциклазы увеличивается [7, 8]. В отличие от тех, которые действуют на аденилатциклазу при их усилении уменьшение числа ОР, адаптивное увеличение

Обнаружено влияние моноаминергических препаратов на общие пути их действия на способности постсинаптической медиаторной системе, [30]. Опиаты вызывают увеличение активности аденилатциклазы нейронов синего вещества головного мозга. Следующим шагом в изучении механизма действия опиатов является исследование распространения возбуждения в таламической коре с подавлением [51]. Показана также роль опиатов в передаче пептидных сигналов через функциональные холамины в нейронах таламической специфичности. Проблема полифункциональности опиатов о полифункциональности опиатов связана с проблемой взаимодействия ОП с опиоидными рецепторами, что приводит к развитию зависимости от опиатов. В связи с этим одной из основных задач является изучение механизмов быстрого прекращения действия опиатов на рецепторы [2]. Допускается несколько механизмов действия опиатов на рецепторы, гипотеза, согласно ко

гуаниновые нуклеотиды, которые играют существенную роль в регуляции активности аденилатциклазы, в связывании различных гормонов и пептидов с рецепторами мозга. Без них опиатные рецепторы становятся нерегулируемыми и приобретают максимально высокий аффинитет к агонистам. В последнем случае отщепление пептида от рецептора замедляется и физиологический эффект действия гормонов или медиаторов искажается. Отмечены избирательные регуляторные влияния гуаниновых нуклеотидов на уменьшение аффинитета ОР к меченым опиатам в зависимости от наличия ионов Na^+ и Mg^{2+} [22].

Ряд нейрофармакологических эффектов опиатов — следствие снижения уровня цАМФ в нейронах из-за подавления активности аденилатциклазы (КФ 4.6.1.1). Это ингибирование стереоспецифично и обращается налоксоном. Таким образом, чувствительность клеток к опиатам зависит от функционального взаимодействия в пределах комплекса опиат — рецептор — аденилатциклаза. Допускается, что одна и та же молекула аденилатциклазы в зависимости от типа рецептора может дискретно отвечать за реализацию последовательных эффектов различных гормонов. Такие рецепторы получили название «флотируемых» или «мобильных» [34]. Ингибирование этого фермента опосредуется некоторыми адрено- и простагландиновыми рецепторами, а также рецепторами опиатов. Ингибирование аденилатциклазы морфином уменьшает внутриклеточный уровень цАМФ, что ведет в свою очередь к компенсаторной метаболической активности клеток, направленной на восстановление нормального уровня цАМФ (рис. 2). Так как уровень цАМФ стабилизируется лишь в присутствии опиатов и резко повышается при их устранении, нервные клетки становятся зависимыми от наркотика. При привыкании клетки к наркотикам число молекул аденилатциклазы увеличивается, что ведет к повышению толерантности [7, 8]. В отличие от действия экзогенных опиантов типа морфина, которые действуют на уровень цАМФ, не влияя на число ОР, эндогенные опиаты при их длительном воздействии вызывают адаптивное уменьшение числа ОР, а разрушение эндоэнергетических путей — их адаптивное увеличение.

Обнаружено влияние пептидов не только на ОР, но и на систему моноаминергических рецепторов разных отделов мозга, а также выявлены общие пути их взаимной регуляции [65], которые основываются на способностях постсинаптических рецепторов, принадлежащих одной медиаторной системе, регулировать функции рецепторов иного типа [30]. Опиаты вызывают опосредованную μ -рецепторами гиперполяризацию нейронов синего пятна, дающих начало восходящим норадренергическим путям. Следствие угнетения разрядов этих нейронов — блокирование распространения потенциалов действия по аксонам и снижение возбудимости окончаний нейронов синего пятна в орбито-фронтальной коре с подавлением высвобождения в ней нейромедиатора [51]. Показана также возможность совместного включения в синаптическую передачу пептидов, ацетилхолина и катехоламинов [71]. В свою очередь функциональная активность ОР определяется уровнем катехоламинов в нейронах. По-видимому, не существует пептидов с абсолютной специфичностью связывания. Накапливается все больше данных о полифункциональности олигопептидов и в связи с этим вырисовывается проблема множественности ОР или (и) множественности функций, связанных с каждым рецептором. Вырисовывается роль связывания ОП с неопиатными рецепторами. Относительная специфичность взаимодействия ОР и ОП может быть обусловлена общей тенденцией к развитию компартментализации мозга, т. е. пространственной разобщенности разных биохимических процессов, и необходимостью быстрого прекращения действия пептида после его связывания с рецептором [2]. Допускается, что одна и та же терминаль может выделять несколько медиаторов, причем каждый из них действует на комплекс разных рецепторов. В связи с этим представляет интерес гипотеза, согласно которой модулирующее влияние гуморальных фак-

торов различной природы, включая пептиды, приводит к организации определенной мозаики активированных рецепторов, вариации в которой могут снижать синаптический шум, обуславливать краткосрочную память и в дальнейшем отвечать за формирование долгосрочной памяти [18, 30 и др.]. Продолжение исследований взаимодействия в пределах комплексов рецептор — опииат перспективно для раскрытия интимных механизмов, лежащих в основе активности систем мозга, и их роли в возникновении патологических состояний.

OPIATE BRAIN RECEPTORS

A. Ya. Mogilevsky, N. S. Alekseeva, L. P. Derzhiruk

Modern views on the structural-functional organization of opiate receptors are generalized. Their classification and localization in cerebral structures are presented. Molecular foundations of the opiate reception, of the influence of different factors (ions, enzymes, cyclic nucleotides) on the interaction within the peptide-receptor complex are reported. The problems on evolution of receptors, their specific character and transformation in ontogenesis are under discussion. The opiate receptors are considered for their significance in appearance of the dependence on narcotics and in acquiring the tolerance.

Physicotechnical Institute of Low Temperatures,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kharkov

1. Ашмарин И. П. Место олигопептидов в механизмах памяти, теоретические и прикладные аспекты // Материалы Всесоюз. конф. «Теоретические основы оптимизации диагностики и лечения болезней нервной системы», Ленинград, 20 ноября 1978.— Л.: 1980.— С. 168—172.
2. Ашмарин И. П. Проблема специфичности нейропептидов // Нерв. система.— 1982.— № 23.— С. 105—111.
3. Ашмарин И. П., Ерошкин М. Ю., Ковалева Г. А., Рожанец В. В. Олигопептиды мозга — анальгетики, стимуляторы памяти и сна // Молекуляр. биология.— 1976.— 12, № 5.— С. 965—979.
4. Бондаренко Т. Т. К вопросу о взаимодействии катехоламинов и опиатных структур головного мозга на нейрональном уровне // Физиол. журн. СССР.— 1983.— 69, № 7.— С. 876—880.
5. Булаев В. М. Рецепторы опиатов и их лиганды // Фармакология: Химиотерапевтические средства.— М.: 1982.— С. 101—184. (Итоги науки и техники / ВИНТИ; Т. 13).
6. Вальдман А. В. Модулирующее действие коротких пептидов на моноаминергические процессы мозга как основа их психотронного эффекта // Вопр. мед. химии.— 1984.— 30, № 3.— С. 56—63.
7. Вартанян М. Е., Лидерман Р. П. Опиатные рецепторы и эндогенные морфины: новый подход к исследованию мозга // Журн. невропатологии и психиатрии.— 1976.— 78, № 4.— С. 519—529.
8. Вартанян Г. А., Клементьев Б. И. Роль факторов пептидной природы в компенсаторных процессах в центральной нервной системе // Физиология человека.— 1983.— 9, № 1.— С. 122—129.
9. Ведерникова Н. Н., Майский А. И. Опиаты и эндогенные морфиноподобные пептиды: системный подход к оценке их роли в интеграции нервной и эндокринной регуляции в организме // Успехи соврем. биологии.— 1981.— 91, № 3.— С. 380—392.
10. Графова В. Н., Данилова Е. И. Действие нейропептидов при некоторых патологических состояниях // Сб. науч. тр. Ин-та общ. патологии и патол. физиологии.— 1981.— № 3.— С. 101—104.
11. Кравцов Г. М., Рязжский Г. Г. Транспорт кальция в синапсомы и субклеточные мембранные функции головного мозга: влияние опиоидных пептидов // Биохимия.— 47, № 12.— С. 2006—2014.
12. Крепс Е. М. Об участии липидов (сульфоцереброзидов) в рецепции некоторых нейропептидов // Журн. эволюц. биохимии и физиологии.— 1982.— 18, № 3.— С. 221—228.
13. Осиповский С. А., Полесская М. М. Молекулярные механизмы участия пептидов в функции нервных клеток // Успехи физиол. наук.— 1982.— 13, № 4.— С. 74—99.
14. Полесская М. М. Влияние опиатов и энкефалинов на биоэлектрическую активность и чувствительность к простагландинам Е идентифицированного пачечного нейрона улитки // Журн. эволюц. биохимии и физиологии.— 1982.— 18, № 4.— С. 425—427.
15. Реттинг Р., Ланг Р. Е., Рашер У. и др. Пептиды мозга и регуляция кровяного давления // Успехи физиол. наук.— 1983.— 14, № 3.— С. 98—119.
16. Титов М. И. Химический синтез нейропептидов // Фармакология: Химиотерапевтические средства.— М., 1982.— С. 50—80. (Итоги науки и техники / ВИНТИ; Т. 13).

17. Шерстнев В. В., Полетинский В. В. Мозг и нервная система // М.: Мир, 1981.— 288 с.
18. Agnati L. F., Fuxe K., Mosaic hypothesis of the brain // Brain Res.— 1981.— 251, N 10.— P. 1310—1313.
19. Bonnet K. A., Groth J. regions // Brain Res.— 1984.— 102, Suppl.— P. 7.
20. Brown M., Fisher L. B. 251, N 10.— P. 1310—1313.
21. Burbach J. Processing of high-affinity binding of guanine nucleotides // P. 940—944.
22. Chubb I., Ranieri E., W. des hydrolyzed by puri P. 1369—1377.
23. Corenzi A., Frigeni V., Синаптическая локализация морфина // М.: Мир, 1981.— С. 264.
24. De La Baume S., Patis tydyl carboxypeptidase (P. 315—321.
25. Della Belle D., Casacci ные рецепторы. Различия морфина.— М.: Мир, 1981.— С. 1369—1377.
26. Duggan A. W., Johnson morphine and met-enke P. 1981.— 229, N 2.— P. 37.
27. Edwards J. A. The b vous system // J. Inher 29. Egan M., North R. A. B Science.— 1981.— 214, N 30. Fuxe K., Agnati L. F., ceptor interactions in th sic Aspects Receptor B P. 165—179.
31. Gillan M. G. C., Koster in homogenates of rat 32. Gorenstein C., Snyder N 1178—1181.— P. 123.
33. Havemann U., Kuschins atum mediating muscu col.— 1981.— 317, N 4.— 34. Hucho F. Neurorceptor 35. Hughes J., Beaumont A release and metabolism 36. Itzhak Y., Bonnet K. brain regions: evidence P. 1363—1366.
37. Iwersen L., Lee C. Reg 1980.— 210, N 1178—118 38. Jacob J., Ramabadran ception // Pharmacol. ar 39. Johnston G. Multiplicit Suppl. N 11, Austral. N 40. Kosterlitz H. W. Possil Commun. Proc. 2nd Sy P. 633—642.
41. Kosterlitz H. W. Enke Neural Transm. Proc. York, 1980.— P. 191—19 42. Kosterlitz H. W. Opioid Pain. Edinburgh, 4—11 43. Kosterlitz H. W., Hughes ных рецепторов и их л 44. Krieger D., Martin J. E P. 876—885.
45. LaMotte C. C., Snowma sus monkey brain assoc P. 374—379.
46. Lundberg J., Hökfelt Trends Neurosci.— 1983 47. Martin W. R., Eades C. the nondependent chron N 5.— P. 517—532.