

приводило к значимому изменению содержания магния в плазме крови кроликов.

Выводы

Терапия ципрофлоксацином и левофлоксацином в дозах 75 мг/кг/сут в течение 42 дней не изменяет содержание магния в сыворотке и плазме крови лабораторных животных.

Список литературы:

1. Бахтин В.М. Экспериментальная оценка химической активности фторхинолонов по отношению к ионам магния / В.М. Бахтин, Н.А. Белоконова, Н.В. Изможерова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : мат. V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале (Екатеринбург, 9-10 апреля 2020 г.). 2020. С. 443-446.

2. О диагностике дефицита магния / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин, У.Е. Грустливая [и др.] // Архивъ внутренней медицины. Т. 2. № 16. С. 5-10.

3. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 4. С. 545-553.

4. Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий // Медицинские новости. 2015. № 9. С. 7-11.

5. Complete blood count and biochemistry reference values in rabbits [Электронный ресурс] // MediRabbit.com. 2003 – 2021. URL: http://www.medirabbit.com/EN/Hematology/blood_chemistry.htm (дата обращения: 19.03.2021).

УДК 612.822

Башинджагян М.А., Яковлева А.А., Павлова В.И., Кропачева Е.М., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.

СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Bashindzhagyan M.A., Yakovleva A.A., Pavlova V.I., Kropacheva E.M., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.

SEROTONIN RECEPTORS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: teamm8@outlook.com

Аннотация. В статье рассмотрены современные представления о серотониновых рецепторах, их локализации в центральной нервной системе и основных функциях.

Annotation. The article discusses current understanding of 5-HT-receptors, their localization within the central nervous system and their main functions.

Ключевые слова: серотонин, 5-НТ, рецепторы серотонина.

Keywords: serotonin, 5-HT, 5-HT-receptor.

Введение

В последние десятилетия функции серотонина достаточно глубоко исследованы. Доказано, что серотонинергическая передача играет важную роль в осуществлении различных физиологических функций. В головном мозге серотонин обнаруживается в серотонинергических нейронах, большинство тел которых расположено в ядрах шва, хотя это не позволяет считать ядра шва единственной локализацией серотонинергических нейронов. В данной статье собраны и систематизированы данные о локализации серотониновых рецепторов и их роли в физиологии центральной нервной системы (ЦНС).

Цель исследования – провести анализ литературы о функции, механизмах внутриклеточной передачи сигналов, локализации серотониновых рецепторов в ЦНС.

5-НТ₁ рецепторы

5-НТ₁ рецепторы подразделяются на пять подвидов: 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{1F} [1, 9]. 5-НТ_{1A} рецепторы можно разделить на соматодендритические ауторецепторы серотонинергических нейронов ядер шва и на гетерорецепторы гиппокампа, прозрачной перегородки, миндалевидного тела и префронтальной коры [18]. Пре- и постсинаптически расположены 5-НТ_{1B} и 5-НТ_{1D}, имеющие схожую локализацию: кора больших полушарий, черная субстанция, бледный шар, супрахиазматическое, субталамическое ядра, зубчатая извилина, полосатое тело, гиппокамп, а также кровеносные сосуды ЦНС [9, 17]. 5-НТ_{1F} рецептор распространен в областях головного мозга, которые по современным представлениям вовлечены в патофизиологию мигрени, а именно кора больших полушарий, гипоталамус, тройничный узел и голубое пятно [1, 9, 19]. Точное расположение 5-НТ_{1E} рецепторов определить не удастся из-за отсутствия их селективных лигандов, по той же причине и их функция недостаточно изучена. Этот подтип рецепторов был обнаружен в коре больших полушарий, хвостом ядре, скорлупе и ограде [1, 9].

Все 5-НТ₁ рецепторы связаны с G_i белком и оказывают тормозящее действие на нейроны через блокаду аденилатциклазной системы, закрытие кальциевых каналов и открытие калиевых каналов. Соответственно активация ауторецепторов приводит к гиперполяризации серотонинергических нейронов и

снижении выделения серотонина. Активация гетерорецепторов в зависимости от локализации приводит к уменьшению выделения других медиаторов: глутаминовой кислоты, ГАМК, ацетилхолина [9, 17, 18]. Рецепторы, представленные в сосудах ЦНС, при активации вызывают их спазм [17]. Есть данные о сопряжении рецепторов, в частности 5-НТ_{1А} рецептора с эффекторными тирозинкиназами, такими как ERK1/2 и Akt-GSK3 [18].

5-НТ₂ рецепторы

Согласно современным представлениям, 5-НТ₂ рецепторы делятся на три подтипа. 5-НТ_{2А} рецепторы экспрессируются в неокортексе (пластинки III и V), гиппокампе, лимбической системе [7]. В гипоталамусе и миндалине обнаружены все три типа: 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2В}, 5-НТ_{2С}. Самая высокая плотность 5-НТ_{2С} в сосудистом сплетении (регуляция выработки и фильтрация ликвора), также обнаружены в паравентрикулярном ядре, ядре одиночного пути. 5-НТ₂ рецепторы связаны с G_q-сигнальным белком и его каскадной системой [13].

У 5-НТ_{2А} рецепторов имеется множество дополнительных сигнальных каскадов. Например, активация фосфолипазы А2 и D, нескольких киназ [8]. Особенность 5-НТ_{2С} в уменьшении их количества как при постоянной стимуляции, так и при блокировании. Имеются данные, что рецепторы способны активироваться без воздействия специфического лиганда [3].

Физиологическими эффектами 5-НТ_{2А} рецепторами являются модулирование когнитивных процессов, улучшение кратковременной памяти, угасание и восстановление памяти страха [8], возникновение галлюцинаций [12]. Совместно с дофаминергической системой опосредуют развитие психических симптомов (шизофренический психоз) [10]. Активация 5-НТ_{2С} вызывает голод [13], сексуальное влечение, эмоциональную окраску поведения [4]. Способны опосредовать выделение дофамина [3].

5-НТ₃ рецепторы

Локализацию 5-НТ₃ рецепторов делят на центральную (ядра ствола головного мозга, включая дорсальный комплекс блуждающего нерва, ядра тройничного нерва и ядра спинного мозга; рвотный центр, ядро одиночного пути, студенистое вещество на всех уровнях спинного мозга, структуры лимбической системы) и периферическую (преганглионарные и постганглионарные нейроны вегетативной нервной системы, нейроны кишечного сплетения) [6, 9].

Рецептор связан с ионными каналами K⁺, Na⁺, Ca²⁺, относится к семейству рецепторов Cys-петли и состоит из шести петель двух субъединиц [2]. При активации рецептора формируется Na⁺/K⁺-канал, происходит возбуждение нейрона, увеличение притока Ca²⁺ и активация NO [2, 9]. 5-НТ₃ рецептор модулирует высвобождение дофамина, холецистокинина, ацетилхолина, ГАМК, вещества P и серотонина, участвует в интеграции рвотного рефлекса, обработке боли и контроле над тревогой [6]. При активации 5-НТ₃ рецептора реализуются следующие эффекты: усиление когнитивных способностей, эффект поощрения, боль, сенсibilизация ноцицептивных нейронов, тошнота, рвота, расширение

сосудов, нарушение дыхания (за счет активации хеморефлексов легких и сонной артерии), повышение тонуса кишечника, секреция пищеварительных желез, быстрое тоническое сокращение мочевого пузыря. Предполагается наличие проноцицептивного действия [9].

5-НТ₄ рецепторы

Локализацию рецепторов в нервной системе так же делят на периферическую (нервное сплетение кишечника, и нервы, иннервирующие предсердия) и центральную (пирамидные клетки гиппокампа, нейроны обонятельной луковицы и лимбической системы). Так же их находят на гладких мышцах пищевода и мочевого пузыря и на секреторных клетках слизистой толстой кишки [9, 15]. По структуре рецепторов различают 5-НТ_{4S} (локализируются на нейронах, иннервирующих предсердия) и 5-НТ_{4L}, короткие и длинные изоформы соответственно [15].

Рецептор связан с G_s-белком, при его активации происходит возбуждение нейрона и высвобождение нейромедиаторов. В мышечных клетках развивается рецептор-опосредованное сокращение миоцитов. 5-НТ₃ чувствителен к десенсибилизации, развивающейся через специфическую киназу. Он участвует в развитии психических расстройств (психозов), в регуляции моторной координации, усиливает эффект ацетилхолина, отвечает за зрительное восприятие, обучение и память, повышает секрецию слизистых оболочек, усиливает перистальтику кишечника, увеличивает силу сокращения предсердий [9, 15].

5-НТ₅ рецепторы

Локализация точно не выяснена, возможна на нейронах головного мозга (гиппокамп, обонятельная луковица, зернистый слой мозжечка, шов, гипоталамус, гиппокамповая формация, полосатое тело) [8, 9]. Предположительно рецептор связан с аденилатциклазной системой через G_i белок и с калиевыми каналами GIRK. Выделяют 2 подтипа 5-НТ_{5A} и 5-НТ_{5B} [8].

5-НТ₆ рецепторы

5-НТ₆ – рецепторы обнаруживаются исключительно в центральной нервной системе: в полосатом теле, обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, прилежащем ядре, гипоталамусе, миндалине, нейронных стволовых клетках [9]. Они модулируют уровень ГАМК и глутамата, способствуя вторичному высвобождению других нейромедиаторов, включая дофамин, норадреналин и ацетилхолин [11]. Данные рецепторы являются метаботропными, их механизм действия связан с G_s-белком.

Известно, что 5НТ₆ рецептор индуцирует рост нейронов и экспрессию потенциал-зависимых Ca²⁺ каналов [5], а также то, что некоторые антидепрессивные и антипсихотические препараты, связываясь с рецепторами 5-НТ₆ и/или 5-НТ₇, способствуют антидепрессивному эффекту. Кроме того, данные рецепторы участвуют в контроле сна и когнитивных функций [14].

5-НТ₇ рецепторы

5-HT₇- рецептор обнаруживается как в центральной нервной системе, так и на периферии. Центральная локализация: гипоталамус, таламус, гиппокамп, тройничный ганглий, рога спинного мозга, кора ГМ, ядра шва. На периферии обнаруживается в сосудах головного мозга и во внутренних органах [9]. Известно 3 изоформы данного рецептора: 5-HT_{7A}, 5-HT_{7B} и 5-HT_{7D}; они сходны фармакологически и проявляют одинаковое сродство к различным лигандам [16]. Рецептор связан с G_s-белком, который активирует аденилатциклазу, а также активирует ERK-киназу (киназу, регулируемую внеклеточными сигналами), посредством механизма, который зависит от мономерной ГТФазы Ras [9].

5-HT₇ рецептор опосредует расслабление артерий и вен, а так же влияет на перистальтику подвздошной кишки и расслабление маточных труб. Он присутствует на гранулёзо-лютеиновых клетках, где стимулирует выработку прогестерона. Установлена его роль в терморегуляции, циркадианных ритмах, обучении и запоминании, развитии фобий, когнитивных нарушений, депрессии (мишень лечения депрессии) [9].

Выводы

1. Рецепторы серотонина широко представлены в ЦНС и участвуют в реализации когнитивных и физиологических функций ЦНС человека.

2. Рассмотренные рецепторы являются перспективной фармакологической мишенью при различных патологиях.

Список литературы:

1. Barnes N.M. A review of central 5-HT receptors and their function / Barnes N.M. Sharp T. // *Neuropharmacology*. – 1999. – №38. – С. 1083-1152.

2. Barnes N.M. The 5-HT₃ receptor – the relationship between structure and function / Barnes N.M., Hales T.G., Lummiss S.C.R., Peters J.A. // *Neuropharmacology*. – 2009. – №56.–С. 273-284

3. Berg K.A. Physiological and therapeutic relevance of constitutive activity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors for the treatment of depression / Berg K.A., Harvey J.A., Spampinato U., Clarke W.P. // *Prog Brain Res*. -2008. - №172. - С. 287-305.

4. Berger M. The Expanded Biology of Serotonin / Berger M., Gray J.A., Roth B.L. // *Annu Rev Med*. - 2009. - №60. - С. 355-366.

5. Duhr F. Cdk5 induces constitutive activation of 5-HT₆ receptors to promote neurite growth/ Fanny Duhr, Paul Délérís, Fabrice Raynaud, Martial Séveno // *Nat Chem Biol*. - 2014. – Т.10. - №7.

6. Färber L. Physiology and pathophysiology of the 5-HT₃ receptor / Färber L., HausU., SpäthM., DrechslerS. // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2009. – №33. –С. 2-8.

7. Gongliang Z. The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition / Gongliang Z., Robert W., Stackman Jr. // *Frontiers in Pharmacology*. - 2015. - №6. – С. 225.

8. Graihle R. Human 5-HT₅ receptors: the 5-HT_{5A} receptor is functional but the 5-HT_{5B} receptor was lost during mammalian evolution / R. Graihle, G. W. Grabtree, R. Hen // *European Journal of Pharmacology*. – 2001. – №418. – С. 157-167.

9. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) / Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. // *Pharmacological Review*. – 1994. – Т.46 – №2. – С. 157-203.
10. Ishii T. Anatomical relationships between serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors in living human brain / Tatsuya Ishii, Yasuyuki Kimura, Masanori Ichise // *PLOS ONE*. - 2017. – №12. – С. 1-15.
11. Khoury R. The role of 5-HT₆-receptor antagonists in Alzheimer's disease: an update / Rita Khoury, Noam Grysman, Jake Gold, Kush Patel, George T. Grossberg // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. - 2019. – Т.27. - №6. - С. 523-533.
12. López-Giménez J.F. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways / Juan F. López-Giménez, Javier González-Maeso // *Curr Top Behav Neurosci*. - 2018. - №36. - С. 45–73.
13. McCorvy J.D. Structure and Function of Serotonin G protein Coupled Receptors / John D. McCorvy, Bryan L.R. // *Pharmacol Ther*. - 2016. - №150. – С. 129-142.
14. Partyka A. Novel antagonists of 5-HT₆ and/or 5-HT₇ receptors affect the brain monoamines metabolism and enhance the anti-immobility activity of different antidepressants in rats / Anna Partyka, Magdalena Jastrzębska-Więsek, Lucyna Antkiewicz-Michaluk, Jerzy Michaluk // *Behavioural Brain Research*. - 2019. - №359. - С. 9-16.
15. Sanger J. Translating 5-HT₄ receptor pharmacology / J. Sanger // *Neurogastroenterol Motil*. – 2009. – №21. – С. 1235-1238.
16. Singh S. Studies on 5-HT Receptors and Their Mechanism with Special Reference to Schizophrenia / Soni Singh, Rakesh Kumar Sharma, Love Kumar // *Dogorangsang Research Journal*. – 2020. – Т.10. - №6. – С. 4.
17. Tiger M. The 5-HT_{1B} receptor - a potential target for antidepressant treatment. / Tiger M., Varnäs K., Okubo Y., Lundberg J // *Psychopharmacology*. – 2018. – №235(5). – С. 1317-1334.
18. Vahid-Ansari F. Overcoming Resistance to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Targeting Serotonin, Serotonin-1A Receptors and Adult Neuroplasticity / Vahid-Ansari F., Zhang M., Zahrai A., Albert P.R. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2019. – №13;404. – С. 1-16.
19. Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine / Vila-Pueyo M. // *Neurotherapeutics*. – 2018. – №15(2). – С. 291-303.

УДК 615.322 + 615.072

Белова А. С., Ершов И. О., Котова Т.В.
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ
ИСЛАНДСКОГО МХА КАК КОМПОНЕНТА
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ
Кафедра фармацевтической и общей химии