УДК - 612.8.015

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ И МЕТАБОЛИЗМ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Рустамов М.К., студент

Курбанова М.А., PhD,

Доцент кафедры “Медициская и биологическая химия,,

Ташкентский Государственный Медициский Университет

Аннотация

В данной статье рассматриваются фундаментальные биохимические процессы, обеспечивающие функционирование нервной системы человека. Основное внимание уделено молекулярным механизмам синтеза, транспорта и инактивации ключевых нейромедиаторов: ацетилхолина, катехоламинов (дофамина, норадреналина) и аминокислотных медиаторов (глутамата и ГАМК). В работе анализируется роль ферментативных систем, ответственных за биотрансформацию предшественников в активные сигнальные молекулы, а также биохимия ионотропных и метаботропных рецепторов. Описываются механизмы прекращения действия медиаторов, включая ферментативный гидролиз и обратный захват нейронами и глиальными клетками. Отдельный раздел посвящен анализу биохимических сдвигов при патологических состояниях, таких как болезнь Паркинсона и эксайтотоксичность. Полученные выводы подчеркивают значимость нейрохимических исследований для разработки современных фармакологических препаратов, направленных на коррекцию метаболических нарушений в мозге.

Ключевые слова: биохимия мозга, нейромедиаторы, синапс, метаболизм, катехоламины, ферменты, рецепторы, нейрохимия.

Rustamov M.K., Student

Kurbanova M.A., MD, PhD, Associate Professor,

Department of Medical and Biological Chemistry

Tashkent State Medical University

Biochemical Mechanisms of Synaptic Transmission and Neurotransmitter Metabolism in the Central Nervous System

Abstract

This article examines the fundamental biochemical processes underlying the functioning of the human nervous system. Primary attention is focused on the molecular mechanisms of synthesis, transport, and inactivation of key neurotransmitters: acetylcholine, catecholamines (dopamine, norepinephrine), and amino acid transmitters (glutamate and GABA). The study analyzes the role of enzymatic systems responsible for the biotransformation of precursors into active signaling molecules, as well as the biochemistry of ionotropic and metabotropic receptors. Mechanisms of neurotransmitter termination, including enzymatic hydrolysis and reuptake by neurons and glial cells, are described. A separate section is devoted to the analysis of biochemical shifts in pathological states such as Parkinson's disease and excitotoxicity. The findings emphasize the importance of neurochemical research for the development of modern pharmacological drugs aimed at correcting metabolic disorders in the brain.

Keywords: Brain biochemistry, Neurotransmitter, Synapse, Metabolism Catecholamines, Enzymes, Receptors, Neurochemistry

Введение. Функционирование центральной нервной системы (ЦНС) человека представляет собой сложный комплекс электрохимических процессов, в основе которых лежит передача сигналов между нейронами. Ключевым звеном в этой цепи является химический синапс — специализированная структура, обеспечивающая направленную передачу информации посредством специфических молекул — нейромедиаторов. На сегодняшний день изучение биохимии нейромедиаторов является одной из самых динамично развивающихся областей нейробиологии и медицины.

Актуальность данной темы обусловлена тем, что подавляющее большинство когнитивных функций, эмоциональных состояний и двигательных актов регулируется балансом возбуждающих и тормозных нейрохимических сигналов. Нарушение метаболизма нейромедиаторов, сбои в их синтезе или инактивации лежат в основе широкого спектра социально значимых заболеваний, включая депрессивные расстройства, эпилепсию, шизофрению, а также нейродегенеративные процессы, такие как болезни Альцгеймера[1]и Паркинсона.[2] [5],[9].

В современной биохимии выделяют несколько основных классов нейромедиаторов, различающихся по своей химической природе: амины, аминокислоты и нейропептиды. Несмотря на детальную изученность

отдельных представителей (например, ацетилхолина или дофамина), механизмы их взаимодействия в рамках нейрохимических сетей и процессы «перекрестной» регуляции рецепторов остаются предметом активных дискуссий. Объектом исследования в данной работе являются основные системы нейромедиаторов ЦНС и ферментативные пути их превращений.

Целью работы является комплексный анализ биохимических механизмов синаптической передачи, систематизация данных о путях биосинтеза и деградации ключевых нейромедиаторов, а также рассмотрение молекулярных основ патологических изменений при нарушении нейрохимического гомеостаза.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Рассмотреть этапы синаптического цикла: от синтеза медиатора до его высвобождения в синаптическую щель.

2.Проанализировать биохимию ионотропных и метаботропных рецепторов как первичных мишеней нейромедиаторного воздействия.

3. Описать метаболические пути инактивации сигнальных молекул, включая ферментативное расщепление и системы обратного захвата.

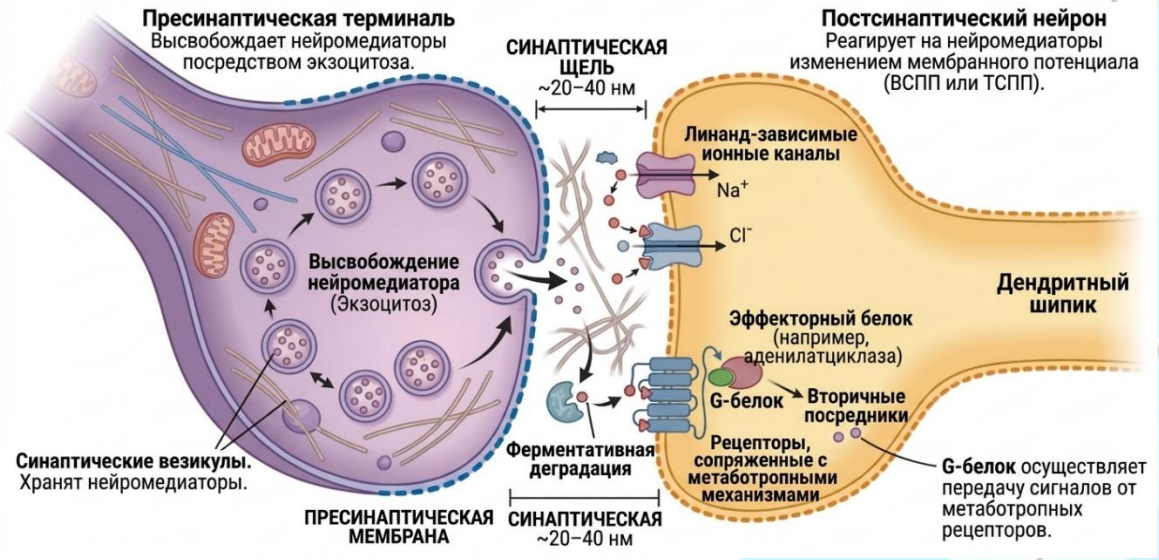


Рис. -1.Подробная схема строения химического синапса.

Подробная схема строения химического синапса приведенно на рисунке-1., где можно рассмотреть синапсические циклы для анализа нейромедиаторного воздействия.

Источники зарубежной литературы представляет классификацию нейромедиаторов основаной на их химической природе. Выделяют две группы нейромедиаторов:

1)Аминокислоты :γ-аминомаслянная кистота (ГАМК), глицин, глютамат и аспартат; 2)биогенные амины.

Нейромедиаторы-аминокислоты Ацетилхолин (АцХ).

Медиатор ацетилхолин — сложный эфир холина и уксусной кислоты. Широко представлен в раз-личных отделах ЦНС, особенно в базальных ганглиях, таламусе и сером веществе больших полушарий головного мозга, где его содержание в несколько разпревышает содержание в белом веществе больших полушарий головногомозга.

Наименьшее количество АцХ содержится в мозжечке. Свободный АцХ находится во внеклеточном пространстве, лабильно связанный в цитоплазме, а прочно связанный в синаптических везикулах. Роль везикул заключается в синтезе, хранении и секреции АцХ. Для синтеза медиатора нервная ткань получает холин извне, поскольку в мозге практически не синтезируется и поступает туда из крови через гематоэнцефалический барьер. При этом часть холина используется для синтеза лецитина и убихинона. Внутриклеточное содержание холина в ткани мозга составляет более 50%, остальная его часть за- хватывается терминалями из синаптической щели после гидролиза и используется повторно. Захваченный холинергическими терминалями холин (60-70%) сразу превращается в ацетилхолин. Расщепление АцХ происходит под действием ацетилхолинэстеразы (АХЭ). АХЭ является типичным ферментом нейронов, локализованным в синаптических мембранах, где инактивирует «отработанный» АцХ представленном рисунке -2.

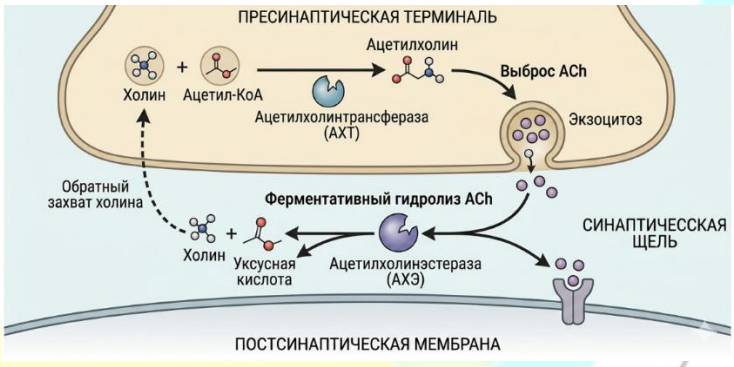


Рис.2- Схема цикла ацетилхолина.

Холинергическая система мозга образованатремя основными скоплениями нейронов:1) мотонейроны спинного мозга — формируютнервно-мышечные соединения, коллатерали этих клеток образуют возбуждающие синапсы на мелкихвставочных нейронах промежуточного вещества; 2) интернейроны базальных ядер — преимущественно локализованы в области стриатума (полосатого тела); 3) проекционные нейроны образуют синапсы склетками, расположенными на значительном расстоянии от мест локализации скопления их тел. Отростки проекционных нейронов способны образовывать как возбуждающие синапсы, так и тормозные синапсы. Малочисленные скопления холинергических нейронов существуют в коре больших полушарий, гиппокампе и обонятельной луковице. Ацетилхолин взаимодействует с рецепторами постсинаптической мембраны или с ауторецепторами пресинаптических терминалей. Разделение холинергических рецепторов основано на характере их взаимодействия с алкалоидами: никотином и мускарином. Н-холинорецепторы активируются никотиноми блокируются кураре, М-холинорецепторы активируются мускарином и блокируются атропином. Н-холинорецепторы находятся на постганглионарных нейронах вегетативных ганглиев, клеток коры больших полушарий, гиппокампа, таламуса, гипоталамуса, ядер моста. М-холинорецепторы находятся на нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, миндалины, полосатого тела, обонятельной луковицы, постганглионарных нейронах вегетативных ганглиев и кардиомиоцитах. Учитывая локализацию холинергических нейронов и АцХ-рецепторов, выделяют следующие биологические эффекты АцХ:

1. Обеспечение работы внутренних органов. АцХ уменьшает частоту и силу сердечных сокращений, увеличивает секреторную и моторную активность кишечника, расслабляет непроизвольный сфинктер мочевого пузыря, способствуя мочеотведению, сокращает гладкие мышцы бронхиол и глаза(сфинктр радужки) и др.

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

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

4. Обеспечение нервно-мышечной передачи — иннервация поперечно-полосатой мускулатуры осуществляется отростками холинергических нейронов передних рогов спинного мозга или двигательных ядер черепно-**ГАМК.** ГАМК является важнейшей медиаторной аминокислотой. В головном мозге высших млекопитающих она выполняет тормозные функции. Доказательством ее нейромедиаторной роли служит распределение как самой ГАМК, так и синтезирующего ее фермента глутаматдекарбоксилазы в нервных структурах, связанных с процессами торможения. Кроме того, имеется система инактивации и обратного транспорта ГАМК в синаптической цепи. Наибольшее количество ГАМК обнаружено в черной субстанции, бледном шаре и гипоталамусе. По содержанию в различных отделах ЦНС ГАМК во много раз превышает другие нейромедиаторы. Кроме постсинаптического торможения ГАМК принимает участие в пресинаптическом торможении, уменьшая секрецию ацетилхолина из пресинаптической мембраны

Наряду с этим, из-за сходства химического строения с ацетилхолином ГАМК может вступать с ним в конкуренцию за рецепторные участки на постсинаптической мембране. Глицин и ГАМК являются основными медиаторами, опосредующими торможение в ЦНС вследствие выраженной гиперполяризации постсинаптических клеток, обусловленной входом отрицательно заряженных ионов хлора внутрь клетки. Широко представленные на пресинаптических терминалях ГАМК-рецепторы выступают в качестве гетерорецепторов, контролирующих высвобождение медиатора из дофамин-, норадреналин-, серотонин- и глутама-тергических нейронов. Активация ГАМК-рецепторов миндалины снимает состояние тревоги, а снижение их количества или блокада вызывает развитие судорожных состояний, наблюдаемых при эпилепсии. Не исключена роль

ГАМК-ергической системы мозга в процессах долговременной памяти и развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний. [2],[10].

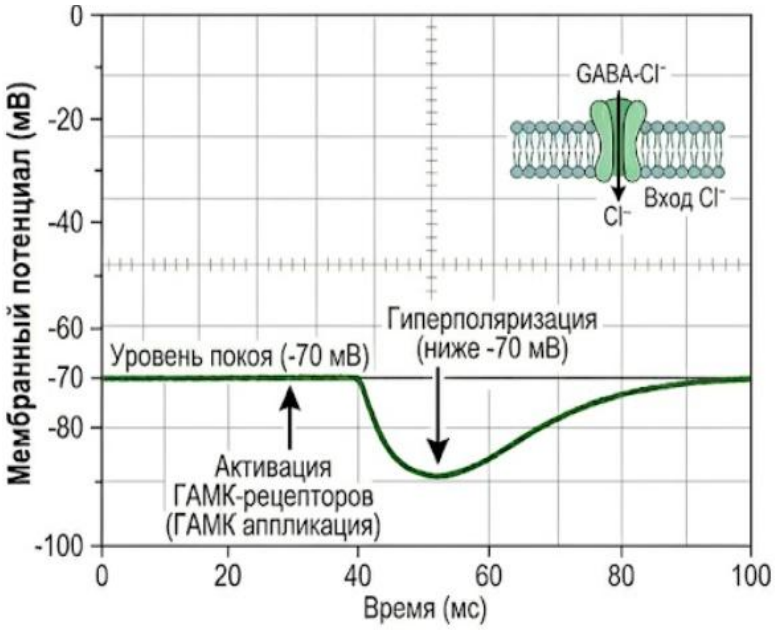
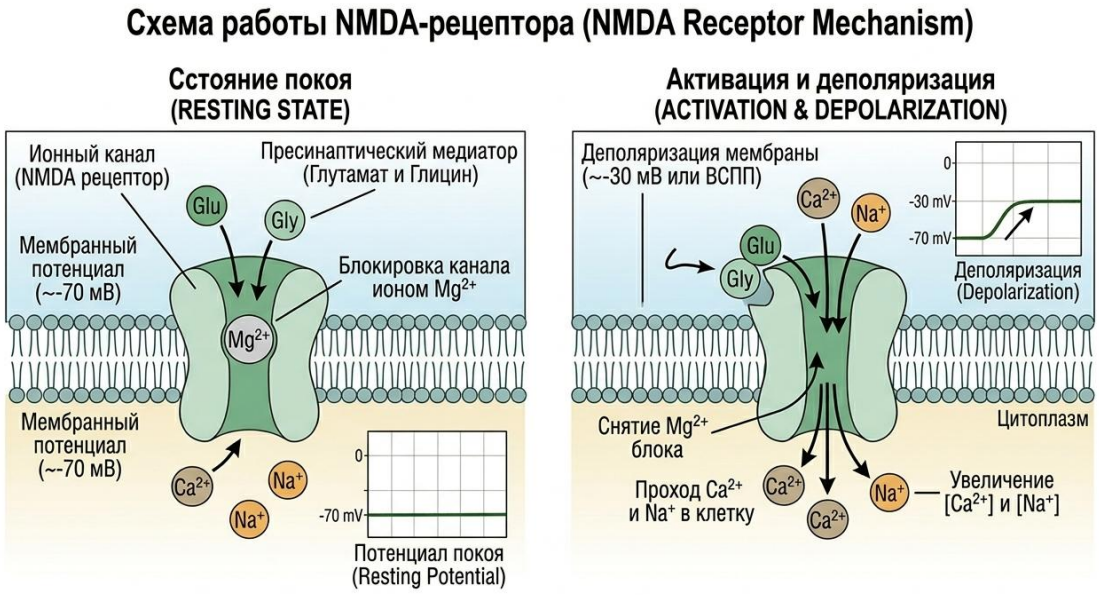


Рисунок- 3. График изменения мембранного потенциала: Гиперполяризация. **Оси графика:Вертикальная ось (Y):** Мембранный потенциал, измеряемый в милливольтах (мВ).**Горизонтальная ось (X):** Время в миллисекундах (мс).**Уровень покоя (-70 мВ):**

На приведенном рисунке-3 начальный участок графика (от 0 до 40 мс) показывает стабильный потенциал покоя нейрона. В этом состоянии клетка готова к восприятию сигналов. **Активация ГАМК-рецепторов:** В момент времени **40 мс** происходит «ГАМК аппликация» (выделение медиатора). ГАМК связывается со своими рецепторами на мембране. **Вход ионов Cl^-:** В правой верхней части рисунка показана схема рецептора. При активации ГАМК-рецептора открывается канал, через который отрицательно заряженные ионы хлора (Cl^-) устремляются внутрь клетки. **Гиперполяризация (ниже -70 мВ):** Вход отрицательных зарядов заставляет график резко пойти вниз, достигая пика около **-90 мВ** к 50-й миллисекунде. Это состояние называется гиперполяризацией. Она делает нейрон менее возбудимым, так как потенциал удаляется от порога активации. **Восстановление:** После прекращения действия медиатора (после 55–60 мс) потенциал постепенно возвращается к исходному уровню покоя (-70 мВ).

Глутамат и аспартат Наибольшее значение для организма имеют глутаматергические и аспартатергические нейроны в пределах ЦНС.



Особенно широко они представлены в коре больших полушарий, откуда их проекции достигают гиппокампа, хвостатого ядра, миндалины, прилежащего ядра, верхних холмиков и красного ядра среднего мозга, ядер моста. Другое крупное скопление глутаматергических нейронов находится в гиппокампе. Отсюда их отростки направляются к клеткам гипоталамуса, добавочного ядра и латеральной перегородки.

Глутамат опосредует протекание как быстрых (деполяризация мембраны), так и медленных (долговременная потенциация) синаптических процессов. Он участвует в регуляции выделения гормонов гипофиза, миграции нейронов в ходе индивидуального развития. Повышенное выделение глутамата и аспартата вследствие длительной стимуляции глутаматергических путей приводит к развитию эксайтотоксических (от англ. excitotoxicity) эффектов, наблюдаемых при ишемии, эпилептических состояниях, нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера и Паркинсона). Указанные эффекты обусловлены массивным входом Ca^{2+} в клетку и достижением концентраций, запускающих механизм клеточной гибели.

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

1. NMDA-рецепторы — в качестве специфического агониста выступает N-метил-О-аспартат. Широко представлены в клетках коры больших полушарий (слои II и III), гиппокампа, базальных ядер, обо-

нятельной луковицы и гипоталамуса. Состоят из пяти трансмембранных белков с различными участками для связывания (агонистов, модуляторов проводимости ионного канала — Mg^{2+} и ряда неконкурентных антагонистов, различных регуляторов активности), образующих ионный канал, проницаемый для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} (ионотропные рецепторы). NMDA-рецептор организован из четырех трансмембранных сегментов, из которых второй сегмент ответствен за образование ионного канала и формирование цитозольных участков для фосфорилирования и гликозилирования, в том числе протеинкиназой С и кальмодулинзависимыми киназами. В покое ионный канал, образованный NMDA- рецептором, блокирован Mg^{2+}.

Блокирующее влияние снимается при деполяризации, после чего в клетку поступают положительно заряженные ионы, вызывая дальнейшую деполяризацию мембраны. Проявлением активации NMDA-рецепторов является поступление в клетку Ca^{2+} . В случае длительной активации NMDA-рецепторов избыточное количество Ca^{2+} внутри клетки оказывает токсичный для нейронов эффект, вызывая их гибель.

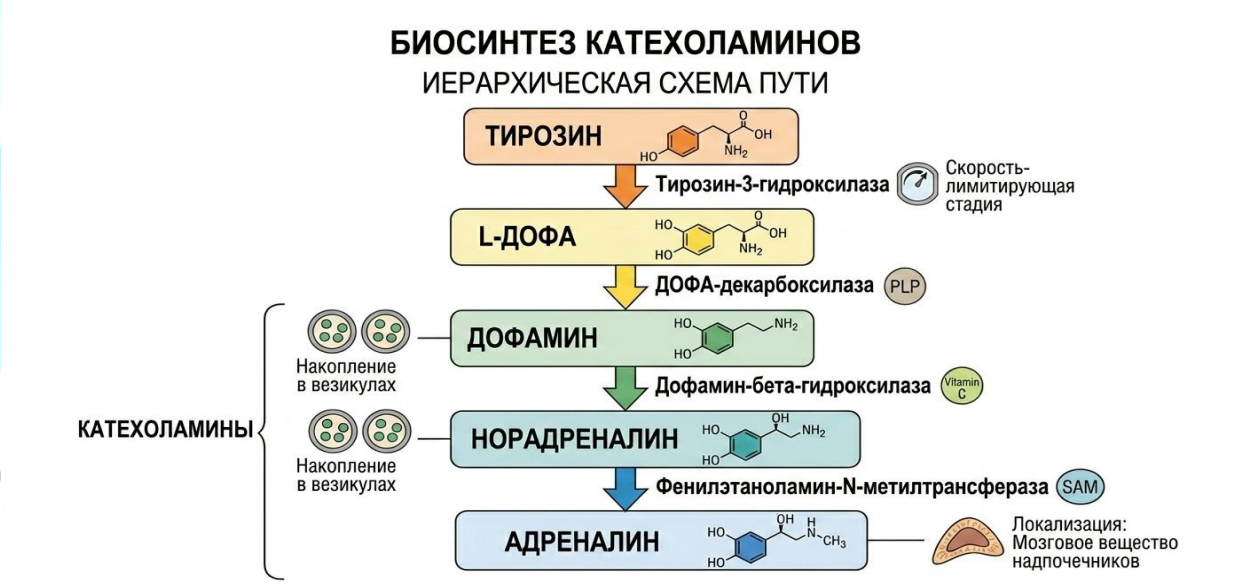
2. AMPA-рецепторы — в качестве специфиче- ского агониста выступает α-амино-3-гидрокси-5- изоксазолпропионовая кислота. Многочисленны в нейронах неокортекса (слой V), миндалины, хвостатого и прилежащего ядер, молекулярного слоя мозжечка. Относятся к ионотропным рецепторам, образуя трансмембранный канал, проницаемый для ионов Na^+ , K^+ . При некоторых состояниях ионный канал может быть проницаем для ионов Ca^{2+}.

Методами молекулярного клонирования установлено наличие четырех типов AMPA-рецепторов — GluR1(A)- GluR4(D), состоящих примерно из 900 аминокислот. Для каждого типа рецепторов возможен альтернатив- ный вариант сплайсинга, приводящий к возникновению изоформ «флип» и «флоп», определяющих фзиологические свойства образуемого канала. AMPA- рецепторы могут существовать как в гетеро-, так и в гомомерной конфигурации, однако в последнем слу- чае проводимость ионного канала значительно меньше. 3. Каинатные рецепторы — в качестве специфического агониста выступает каиновая кислота. Широко представлены в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, ядер ретикулярной форма- ции промежуточного мозга. Данные рецепторы ассоциируются с формированием ионного канала, проницаемого для ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+}. Представлены в гетеро- и гомомерной формах. Каинатные ре- цепторы широко представлены на мембране пресинаптических терминалей, что предполагает их участие в контроле выделения медиатора в синаптическую щель. 4. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) — селективным агонистом служит

квискуалат (quisqualate). Их стимуляция приводит к активации различных G-белков, что проявляется в ингибировании аденилатциклазы, стимуляции фосфолипазы и в прямом действии на ионные калиевые и кальциевые каналы. Выделяют восемь подтипов мембрано- тропных глутаматных рецепторов, образованных из 854-1179 аминокислот с гомологией 40%, и организо- ванных в три группы на основании фармакологических свойств и используемого вторичного посредника. Они широко представлены среди структур мозга, располагаясь как на пост-(mGluR1), так и на пресинаптической мембране (mGluR2). [2],[10]

Нейромедиаторы — биогенные амины К числу биогенных аминов относятся: дофамин (3,4-диоксифенилэтиламин), норадреналин (НА), адреналин, серотонин (5 гидрооксиитриптамин) и гистамин. Основными нейромедиаторами адренергической системы являются НА и дофамин. Наибольшее количество НА и дофамина сосредоточено в гипоталамусе, наименьшее — в коре больших полушарий. Биосинтез катехоламинов в основном протекает в теле нейрона с последующим транспортом с помощью аксонального тока в нервные окончания и поступлением в везикулы. Запасы НА в везикулах представлены двумя формами: прочносвязанной и лабильносвязанной.

Прочно связанный НА является запасным и освобождается из везикул под влиянием различных воздействий. Он практически определяет общее содержание НА в головном мозге. Лабильно связанный НА составляет 10-15% от общего количества НА и представляет собой функционально активную форму НА, которая принимает участие в проведении нервного импульса. Эта форма, в отличие от первой, характеризуется высокой скоростью метаболизма. Существует также цитоплазматическая форма НА, незначительная по объему, но интенсивно метаболизирующая. Лабильно связанная форма НА пополняется путем распада прочно связанного НА, поглощения цитоплазматического НА и биосинтеза. Предшественником катехоламинов является тирозин, гидроксилирование которого происходит с участием тирозин-3-гидроксилазы.

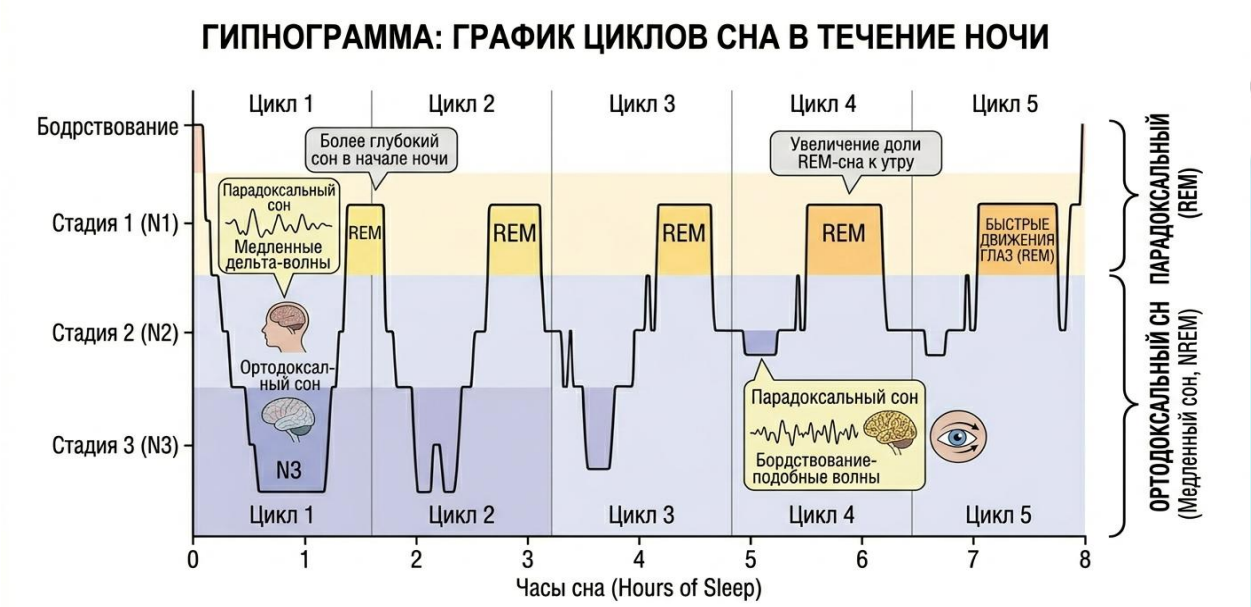


Эта реакция является наиболее медленной в биосинтезе катехоламинов, поэтому она определяет поточную скорость их синтеза. Следующий этап биосинтеза катехоламинов — декарбоксилирование дигидрооксифенилаланина в дофамин катализируется дофадекарбоксилазой. В головном мозге существует избыток ДОФА-декарбоксилазы, наибольшая активность которой отмечается в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшая — в коре головного мозга и мозжечке. Высокая активность ДОФА-декарбоксилазы также обнаружена в капиллярах мозга, что является препятствием для проникновения ДОФА в головной мозг вследствие образования дофамина, который плохо проходит через ГЭБ. Непосредственным предшественником НА является дофамин, который участвует в функционировании головного мозга в качестве нейромедиатора. В катаболизме катехоламинов принимают участие два фермента — моноаминооксидаза (МАО) и катехолоксиметилтрансфераза (КОМТ). КОМТ наряду с МАО играет важную роль в инактивации катехоламинов. В отличие от МАО, которая катализирует окислительное дезаминирование катехоламинов внутри пресинаптического пространства, КОМТ разрушает катехоламины в синаптической цепи.

Дофамин вовлечен в регуляцию множества функций организма: в модуляции артериального давления, когнитивных процессов, контроле эмоций и двигательной активности. За инициацию и контроль локомоторных проявлений жизнедеятельности ответственна нигрстриатальная система. Потеря дофаминергических нейронов среднего мозга (substantia nigra) приводит к развитию болезни Паркинсона, выражающейся в нарушении тормозного контроля за сокращением поперечно-полосатой мускулатуры. Дефицит дофамина отмечен при болезни Альцгеймера и шизофрении.

Напротив, гиперактивность дофаминергических систем мозга наблюдается при развитии маниакальных состояний и галлюцинаций. Модуляция автономных центров гипоталамуса под действием дофамина вызывает изменения в потреблении пищи и воды, гормонального статуса (из-за опосредованного действия на гипофиз). Проекции нейронов голубого пятна входят в состав восходящей ретикулярной активирующей системы, регулирующей внимание, возбуждение и цир- кадные ритмы. На периферии адренергическая система обусловливает функционирование симпатического отдела вегетативной нервной системы, эффекты различных стрессорных воздействий на организм. [2],[3],[8]

Наибольшие концентрации серотонина в ЦНС обнаружены в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшие — в мозжечке. Концентрация серотонина в сером веществе головного мозга почти в два раза выше, чем в белом веществе, Введение серотонина животным вызывает нарушения в координации движений, состояние ступора и явление каталепсии. При снижении содержания серотонина в мозге появляется агрессивность.



Эффекты на ЦНС катехоламинов и серотонина противоположны. При снижении концентрации серотонина в мозге наблюдается устойчивая бессонница, которая снимается введением непосредственного предшественника серотонина — 5-окситриптофана. Период полураспада серотонина составляет 10- 30 минут. Серотонин плохо проникает через ГЭБ, однако 5-окситриптофан хорошо проникает через него. Лимитирующей стадией синтеза серотонина в серотонинергических нейронах является образование 5-окситриптофана и зависит от поступления триптофана в мозг через ГЭБ. Коферментом триптофан-5-гидроксилазы является пиридоксальфосфат. Инактивация серотонина осуществляется путем его

обратного захвата терминалями и действия МАО с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты. В нервной ткани в условиях повышенного образования НАДН˙Н + серотонин может превращаться в 5-окситриптофол. Побочные пути обмена серотонина являются компенсаторными и выявляются в условиях торможения МАО при патологии. В других тканях существуют пути обмена триптофана и серотонина через образование мелатонина, триптамина и кинуренина. Серотонин оказывает влияние на стадии сна. Сон начинается с «ортодоксальной стадии», которая длится у человека 60-90 минут, а затем наступает «парадоксальная» стадия (≈20 минут) с десинхронизацией электрической активности коры мозга, частыми ритмическими движениями глазных яблок. Согласно показаниям людей, разбуженных в это время, имеются яркие сновидения. Серотонин увеличивает длительность ортодоксальной стадии сна, а падение его содержания в мозге вызывает бессонницу.[1],[3],[10]

Гистамин В ЦНС гистаминергические нейроны расположены в ядрах серого бугра и сосцевидных тел гипоталамической области промежуточного мозга. Их коллатерали достигают конечного мозга (кора больших полушарий и гиппокамп), таламуса, ствола мозга (центральное серое вещество среднего мозга, ядро солитарного тракта). В мозге гистамин также содержится в тучных клетках интерстиция. Гистамин образуется в результате декарбоксилирования аминокислоты L-гистидин под действием L-гистидин-декарбоксилазы. Активность служит лимитирующим фактором накопления гистамина в тканях. Время полураспада синтезированного нейронного гистамина составляет около 30 минут. Гистамин накапливается в синаптических везикулах и высвобождается из нервных терминалей Ca^{2+}-зависимым механизмом [11].

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

1. **H1**-рецепторы представляют собой гликопротеин из 490 аминокислотных остатков, расположенный на мембране постсинаптических клеток. Наибольшая плотность **H1**-рецепторов отмечена в таламусе, пирамидальном слое гиппокапма, а также слое клеток Пуркинье в мозжечке. Действие гистамина реализуется посредством увеличения продукции цАМФ и концентрации внутриклеточного кальция.

2**. H2**-рецепторы — гликопротеины из 358 аминокислотных остатков, расположены на постсинаптической мембране нейронов хвостатого ядра,

скорлупы, миндалины и коры больших полушарий, а также клеток глии. Из-за связи **H2**-рецепторов с G-белками их активация приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Большинство селективных антагонистов Н2-рецепторов неспособно проникать через гематоэнцефалический барьер.

3. Н3-рецепторы — их выделение в отдельную группу проведено на основании фармакологических свойств. Они располагаются в мембране пресинаптических терминалей (ауторецепторы), участвуя в регуляции синтеза и выделения гистамина. Их активация приводит к торможению секреции АцХ, дофамина, серотонина и норадреналина. **Н3**-рецепторы обнаружены в участках лобной доли коры, базаль- ных ядрах и substantia nigra среднего мозга. Внутриклеточные эффекты обусловлены активацией G- белков. Гистамин участвует в регуляции цикла «сонбодрствование», энергетического баланса, температуры тела, потребления пищи, различных эмоциональных состояний вследствие обширной гистаминергической иннервации компонентов лимбической системы. Значительное уменьшение числа гистаминергических нейронов отмечается при развитии болезни Альцгеймера.

В заключение можно добавить разнообразие нейромедиаторов и нейромодуляторов подчеркивает исключительную сложность организации центральной нервной системы.

Сравнительная характеристика ключевых нейромедиаторов

Медиатор	Природа (химическая) аминокислота/амин	Основной эффект возбуждение/торможение	Связанное заболевание/состояние
Глутамат	Аминокислота	Возбуждение	Эксайтотоксичность Болезнь Альцгеймера
ГАМК	Аминокислота	Торможение	Эпилепсия Тревожные расстройства
Глицин	Аминокислота	Торможение	(Сибость и упрежения спиннового сопинный эффект)
Ацетилхолин	Амин (Сложный эфир)	Смешанный (в основном возбуждение)	Болезнь Альцгеймера Миастения
Дофамин	Амин (Биогенный)	Смешанный (в основном возбуждение)	Болезнь Паркинсона Шизофрения
Норадреналин	Амин (Биогенный)	Смешанный (в основном возбуждение)	Депрессия Синдром дефицита внимания
Серотонин	Амин (Биогенный)	Смешанный (в основном торможение)	Депрессия Бессонница

Классификация этих веществ, основанная на их химической природе — от простых аминокислот и биогенных аминов до сложных нейропептидов и газообразных соединений, — отражает эволюционную адаптацию мозга к

выполнению разноплановых задач. Холинергическая, ГАМК-ергическая и глутаматергическая системы обеспечивают баланс между возбуждением и торможением, формируя основу для когнитивных процессов, памяти и двигательного контроля. В то же время биогенные амины и нейропептиды выступают тонкими регуляторами эмоционального фона, болевой чувствительности и физиологического гомеостаза. Понимание механизмов синтеза, секреции и взаимодействия этих сигнальных молекул с рецепторами является ключом к раскрытию этиологии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, и разработке эффективных методов их фармакологической коррекции.

Таким образом, медиаторные системы представляют собой единый высокотехнологичный аппарат, обеспечивающий целостное функционирование организма и его психическую деятельность.

Использованные источники

1. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм. М.: Лаборатория знаний, 2020. 636 с.

2. Болдырев А. А., Ещенко Н. Д., Илюха В. А. Нейрохимия: учебное пособие для вузов. М.: Дрофа, 2010. 398 с.

3. Северин Е. С. Биохимия: Учебник. 5-е изд. -М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011,768 с.

4. Николлс Дж. Г., Мартин А. Р. От нейрона к мозгу / Пер. с англ. -М.: ЛКИ, 2017. 672 с.

5. Ткачук В. А. Клиническая биохимия: Учебное пособие. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 464 с.

6. Hu H., Rusakov D. A. Synaptic signaling and the molecular mechanisms of neurotransmitter release. // Journal of Neurochemistry. 2021,Vol.157, № 4, P. 942-955.

7. Südhof T. C. The molecular machinery of neurotransmitter release.//New England Journal of Medicine. 2012, Vol.367, №16. P. 1483-1492.

8. Берёзов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учебник. М.: Медицина, 2004. 704 с.

9. Dinan T. G. The biochemistry of neurotransmitter receptors. // Psychiatry. 2020, Vol. 19, №5, P. 45-51.

10. Громова О. А., Торшин И. Ю. Молекулярная нейробиология: метаболизм нейромедиаторов. М.: МЦНМО, 2018, 256 с.