

ПОИСК ПОДХОДОВ К КОРРЕКЦИИ ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2009 г. И. Г. Силькис

Учреждение РАН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва

Предложены пути поиска средств подавления повышенной дневной сонливости, вызванной дофаминергическими препаратами при лечении болезни Паркинсона. Поиск основывается на результатах анализа влияний нейромодуляторов (дофамина, аденозина, ацетилхолина) на взаимозависимое функционирование нейронной цепи моторная кора–базальные ганглии–таламус–моторная кора, участвующей в двигательной активности, и нейронных сетей, регулирующих цикл сон–бодрствование, которые содержат гистаминергические клетки туберомамиллярного ядра, а также клетки латерального гипоталамуса, экспрессирующие гипокретин/орексин и меланин-концентрирующий гормон (МКГ). Использовались предложенные нами ранее унифицированные правила модуляции синаптической передачи. Из проведенного анализа следует, что для подавления повышенной дневной сонливости следует уменьшить дозу дофаминергических препаратов и использовать препараты, содержащие антагонисты аденозиновых A1 и A2A рецепторов (например, кофеин). Эти антагонисты обладают противопаркинсоническим действием, так как могут оказывать такое же модулирующее действие на кортикостриатные входы, что и дофамин, и тем способствовать облегчению двигательной активности. В отличие от дофаминергических препаратов они не вызывают дискинезии и когнитивных нарушений. Антагонисты A1 и A2A рецепторов обладают и противосомногенным действием, так как способствуют снижению концентрации МКГ и препятствуют депрессирующему действию эндогенного аденозина на активность клеток, выделяющих орексин и гистамин. Сохранение высоких концентраций орексина и гистамина должно поддерживать состояние бодрствования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дневная сонливость, дофамин, аденозин, гипокретин/орексин, гистамин, синаптическая пластичность.

Расстройства сна встречаются у подавляющего числа (более 70%) пациентов с болезнью Паркинсона. В основном они представлены нарушением ночного сна и повышенной дневной сонливостью [1]. Приступы дневной сонливости являются характерным симптомом поздних стадий болезни Паркинсона и могут приводить к внезапному засыпанию [2–5]. Эпизоды внезапных засыпаний усиливают леводопа и особенно агонисты дофаминовых рецепторов [6]. Это следует учитывать при выборе препаратов для лечения пациентов, сохраняющих высокую повседневную активность.

Переход между состояниями сна и бодрствования определяется взаимодействием ряда нейромодуляторов/нейропептидов. К веществам, вызывающим бодрствование, относят гипокретин/орексин, выделяемый небольшой группой нейронов латерального и заднего гипоталамуса; ацетилхолин, выделяемый нейронами базального ядра переднего мозга; глутамат, выделяемый нейронами роstral-

ной части ретикулярной формации ствола; гистамин, выделяемый клетками туберомамиллярного ядра; адреналин, выделяемый клетками голубого пятна; серотонин, выделяемый клетками ядра шва, и, предположительно, дофамин, выделяемый клетками вентрального поля покрышки. К веществам, вызывающим сон, относят меланин-концентрирующий гормон (МКГ), который выделяют нейроны латерального гипоталамуса, эндогенный аденозин, а также ГАМКергическую систему, подавляющую активность нейронов, вызывающих сон [7].

Предполагают, что причиной повышенной дневной сонливости при болезни Паркинсона является гибель части гипокретин/орексин выделяющих нейронов (ОРН) [8]. Поскольку гибель ОРН характерна для нарколепсии, предположили, что дневная сонливость при болезни Паркинсона по фенотипу сходна с нарколепсией [9]. Однако это предположение является спорным, так как в ряде исследований показано, что концентрация гипокретина/орексина при болезни Паркинсона не отличается от нормы, даже если наблюдаются повышенная дневная сонливость или

* Адресат для корреспонденции: 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а; e-mail: isa-silkis@mail.ru

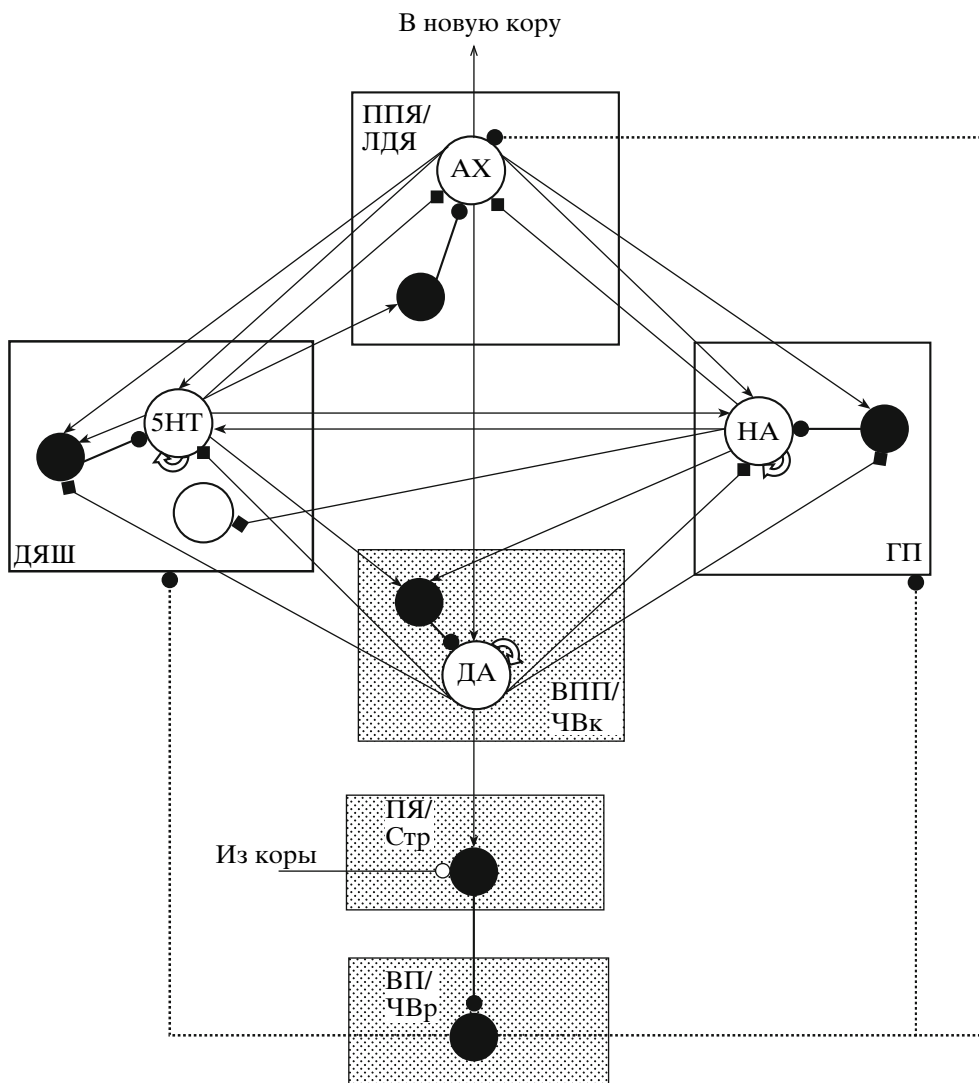


Рис. 1. Взаимозависимая модуляция эффективности возбуждательных и тормозных входов к холинергическим, дофаминергическим, серотонинергическим, норадренергическим и ГАМКергическим нейронам, участвующим в цикле сон-бодрствование. ППЯ и ЛДЯ – педункулопонтийное и латеродорзальное тегментальные ядра; ДЯШ – дорзальное ядро шва; ГП – голубое пятно; ЧВк и ЧВр – компактная и ретикулярная части черного вещества; ВПП – вентральное поле покрышки; ПЯ – прилежащее ядро; Стр. – стриатум; ВП – вентральный паллидум; большие белые и черные кружки – модуляторные и ГАМКергические нейроны, соответственно; ДА – дофамин; АХ – ацетилхолин; НА – норадреналин; 5НТ – серотонин; толстые и пунктирные линии с маленькими черными кружками – сильные и слабые тормозные ГАМКергические синаптические входы, соответственно; линии со стрелками и ромбами на концах – потенцирующее и депрессирующее действие нейромодулятора на эффективность возбуждательного глутаматергического синаптического входа, соответственно (возбуждательные входы не показаны); полукруглые двойные стрелки – аутоингибирование.

галлюцинации [10]. Согласно другому мнению, повышенная сонливость при болезни Паркинсона может быть связана с увеличением выделения эндогенного МКГ [11].

Как уже указывалось, внезапное засыпание связано с дофаминергическими препаратами [6]. Нами был предложен один из возможных механизмов сомногенного действия дофамина, основанный на его участии в реципрокных взаимодействиях нейромодуляторных систем при сменах сна и бодрствования [12]. Мы предположили, что

выделение дофамина в стриатуме и прилежащем ядре (или использование агонистов D1 и D2-рецепторов) и модуляция возбуждательных глутаматергических кортикостриатных входов способствуют растормаживанию через базальные ганглии (заполненные прямоугольники, рис. 1) холинергических нейронов педункулопонтийного ядра (ППЯ) и латеродорзального тегментального ядра, запускающих парадоксальный сон. Одновременно дофамин, действуя через постсинаптические связанные с G_{10} -белками D3-рецепторы на

серотонинергических нейронах ядра шва и норадренергических нейронах голубого пятна, способствует депрессии их возбуждения и снижению активности (рис. 1) [12]. Это также должно приводить к состоянию парадоксального сна, при котором, как известно [13], серотонинергические и норадренергические нейроны не разряжаются.

Такой механизм сомногенного действия дофамина через ППЯ противоречил существовавшей ранее точке зрения, что дофамин является веществом, вызывающим бодрствование. Однако в настоящее время в пользу выдвинутого нами предположения свидетельствуют данные о повышенном выделении дофамина в мезокортиколимбической системе при парадоксальном сне [8], а также данные о появлении парадоксального сна у пациентов с болезнью Паркинсона при стимуляции ППЯ [14]. Предположение, сходное с нашим, выдвинуто недавно в работе [15]. В отличие от других известных работ, при анализе участия взаимосвязанных нейромодуляторных систем в регулировании цикла сон–бодрствование нами отмечено, что нейромодуляторы/нейропептиды не “возбуждают” и не “тормозят” другие нейроны. Они влияют на активность нейронов, выделяющих глутамат, ГАМК или нейромодуляторы/нейропептиды, за счет изменения эффективности возбудительных (глутаматергических) и тормозных (ГАМКергических) входов к этим нейронам [12]. В результате изменяется концентрация веществ, выделяемых нейронами.

В предшествующей работе [12] нами не учитывался вклад в регулирование цикла сон–бодрствование клеток латерального гипоталамуса, таких как ОРН и МКГ выделяющие нейроны (МКГН). О том, что МКГ способствует сну, свидетельствуют данные о том, что у нокаутных мышей с отсутствием МКГ уменьшается сонливость и снижается парадоксальный сон [16]. Роль МКГН в регуляции парадоксального сна обсуждается в работе [17]. Как уже указывалось, гибель ОРН связывают с нарколепсией, тогда как орексин способствует переходу в состояние бодрствования [17, 18]. Одним из механизмов влияния орексина является то, что он, воздействуя на два типа связанных с $G_{q/11}$ -белками орексиновых рецепторов, способствует увеличению возбуждения нейронов разных корковых областей, на которых имеются эти рецепторы. Показано, что МКГН реципрокно через интернейроны связаны с ОРН (рис. 2) и подавляют активность последних [19], тем самым препятствуя переходу к бодрствованию. Ингибирующее влияние МКГН на активность глутаматергических и ГАМКергических интернейронов гипоталамуса осуществляется через МКГ-1 рецепторы [20]. В частности, показано, что МКГ через связанные с $G_{i/o}$ -белками МКГ-1 рецепторы способствует уменьшению частоты миниатюрных вызванных постсинаптических потенциалов (ВПСП) в ОРН, тогда как орек-

син приводил к увеличению этих ВПСП [19]. Судя по этим результатам, на возбудительных интернейронах латерального гипоталамуса имеются рецепторы, чувствительные как к орексину, так и к МКГ (рис. 2), так что эти вещества, как и другие нейромодуляторы, например, дофамин и аденозин (см. далее) могут влиять на эффективность глутаматергических входов к ОРН и МКГН и на цикл сон–бодрствование.

Целью настоящей работы являлся анализ возможных механизмов повышенной дневной сонливости, вызванной дофаминергическими веществами при лечении болезни Паркинсона, и использование результатов этого анализа для определения направлений поиска препаратов, устраняющих или подавляющих эту сонливость. Очевидно, что искомые препараты должны обладать двойным действием – противопаркинсоническим и противосомногенным.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЛИЯНИЙ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Для решения поставленной задачи использовались предложенные нами правила модуляции эффективности синаптической передачи [21]. Они же использовались для анализа механизмов взаимовлияний холинергических, серотонинергических, норадренергических и дофаминергических клеток, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование [12]. Эти правила применимы как для основных нейронов, так и для ГАМКергических интернейронов из разных структур центральной нервной системы. Для использования правил необходимо знать индивидуальные особенности клеток и типы экспрессируемых ими рецепторов [22]. Согласно этим правилам, активация постсинаптических рецепторов, связанных с $G_{i/o}$ -белками, должна способствовать индукции длительной депрессии возбудительных входов и длительной потенциации тормозных входов к нейронам разных типов. Активация постсинаптических рецепторов, связанных с G_s - или $G_{q/11}$ -белками, должна оказывать на модификацию синапсов противоположное влияние. Вследствие широко распространения в ЦНС дисинаптического торможения, модуляция синаптических входов к тормозным интернейронам может влиять на длительные изменения эффективности возбудительных входов к основным нейронам. Очевидно, что конечный эффект воздействия на активность клетки-мишени зависит от соотношения “силы” возбудительного и тормозного входов к этой клетке; от наличия на интернейроне и на клетке-мишени одностипных или различных типов рецепторов, от концентрации нейромодулятора/нейропептида из-за его разного сродства с рецепторами

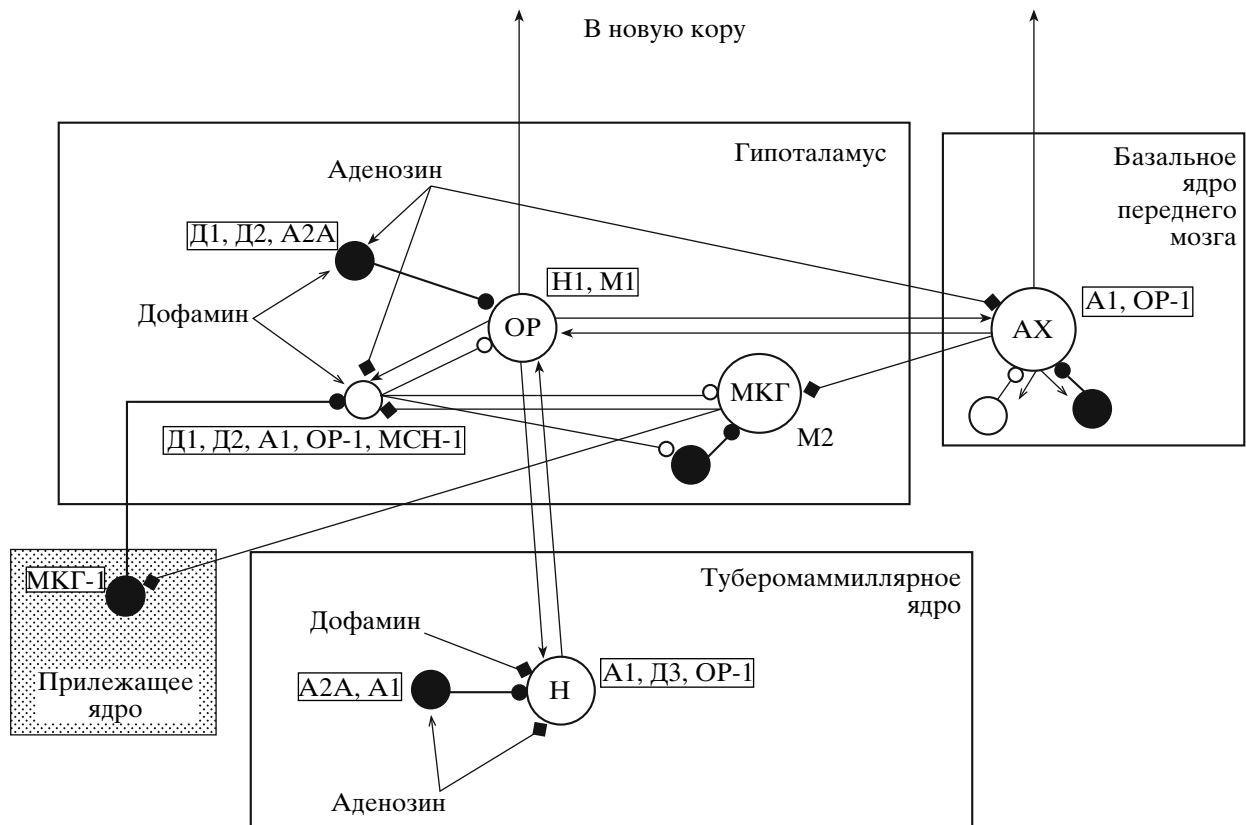


Рис. 2. Взаимозависимая модуляция активности нейронов латерального гипоталамуса, туберомамиллярного ядра и базального ядра переднего мозга. Большие белые кружки – модуляторные нейроны; белые и черные кружки среднего размера – глутаматергические и ГАМКергические нейроны; ОР – орексин; МКГ – меланин-концентрирующий гормон; Н – гистамин; линии с маленькими белыми кружками – возбуждающие синаптические входы; линии с открытыми стрелками – потенцирующее или депрессирующее действие нейромодулятора на эффективность возбуждительно-го входа зависит от его концентрации – В рамках возле нейронов представлены типы экспрессируемых ими рецепторов. Остальные обозначения как на рис. 1.

разных типов [22]. Характер влияний некоторых веществ, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование, на длительную потенциацию и депрессии возбуждающих и тормозных входов к клеткам-мишеням и тормозным интернейронам представлен в таблице.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ – АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, АНТАГОНИСТОВ МУСКАРИНОВЫХ И АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Направления поиска противопаркинсонических препаратов предложены нами ранее [23]. Они основывались на анализе механизмов функционирования нейронной сети моторная кора–базальные ганглии–таламус–моторная кора (рис. 3). Было указано на то, что индукция длительной потенциации эффективности корковых входов к стрионигральным нейронам, а также индукция длительной депрессии эффективности корковых

входов к стриопаллидарным нейронам, дающим начало соответственно “прямому” и “непрямому” пути через базальные ганглии, может привести к растормаживанию нейронов таламуса через “прямой” путь и уменьшению их ингибирования через “непрямой” путь (рис. 3). Оба эффекта синергично ведут к увеличению активности таламических клеток и активности возбуждаемых ими эфферентных нейронов моторной коры. Из этого следует, что для улучшения двигательной активности при лечении болезни Паркинсона необходимо использовать вещества, способствующие индукции длительной потенциации на стрионигральных нейронах и длительной депрессии на стриопаллидарных нейронах. Известно, что на стрионигральных нейронах преобладают дофаминовые D1 рецепторы и аденозиновые A1 рецепторы, а также мускариновые M2/M4 рецепторы, тогда как на стриопаллидарных нейронах преобладают дофаминовые D2 рецепторы и аденозиновые A2A рецепторы, а также мускариновые M1/M5 рецепторы (см. ссылки в работе [23]). С учетом унифицированных правил модуляции

Влияние нейромодуляторов на выраженность длительной потенциации и депрессии возбудительных и тормозных входов к тормозным клеткам и к клеткам-мишеням

Нейромодулятор	Типы рецепторов	Тип G-белка	Влияние активации рецепторов					
			на модификацию возбудительных входов к клетке-мишени (без торможения) и к интернейрону		на модификацию тормозных входов к клетке-мишени		на модификацию возбудительных входов к клетке-мишени в присутствии “сильного” тормозного входа	
			на ДП	на ДД,	на ДПт	на ДДт	на ДП	на ДД
Дофамин	D ₁ , D ₅	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	D ₂ , D ₃ ,	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Ацетилхолин (Мускарин)	M ₁ , M ₃	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	M ₂ ; M ₄	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Аденозин	A ₁	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	A _{2A}	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Орексин	OX-A	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	OX-B	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
МКГ	МСН1	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Гистамин	H ₁	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	H ₂	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	H ₃	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓

Стрелки вверх и вниз – увеличение и уменьшение выраженности длительной потенциации (ДП) или депрессии (ДД) возбуждения или торможения (ДПт и ДДт). Действие через белки G_{i/o} – уменьшение цАМФ; G_s – увеличение цАМФ; G_{q/11} – увеличение ИнФ₃/диацилглицерола. Используются данные из Trends Pharmacol. Sci. 1997. V. 18. Suppl. 1. Tips receptor and ion channel nomenclature. Инактивация рецепторов приводит к противоположным эффектам.

синаптической передачи нами была выдвинута гипотеза, что для лечения болезни Паркинсона могут использоваться не только агонисты дофаминовых рецепторов и антагонисты мускариновых рецепторов, но и антагонисты аденозиновых A₁ и A_{2A} рецепторов [23].

То, что при лечении болезни Паркинсона в дополнение к леводопе и антагонистам дофаминовых рецепторов используются антихолинергические вещества, известно давно [24–26]. К таким веществам относятся как антагонисты M₁ рецепторов, так и неспецифические антагонисты мускариновых рецепторов [27]. К настоящему времени получены

свидетельства в пользу предложенного нами механизма и применения антагонистов аденозиновых рецепторов для лечения болезни Паркинсона. В большинстве исследований отмечается противопаркинсоническое действие неспецифического антагониста A₁ и A_{2A} рецепторов кофеина или избирательных антагонистов A_{2A} рецепторов [28–31]. Эффект достигался как при системном введении этих веществ, так и при их введении в стриатум или внешнюю часть бледного шара [28], т.е. в области, где располагаются стриопаллидарные клетки или куда они проецируются. В работе [32] также показано, что противопаркинсоническое действие анта-

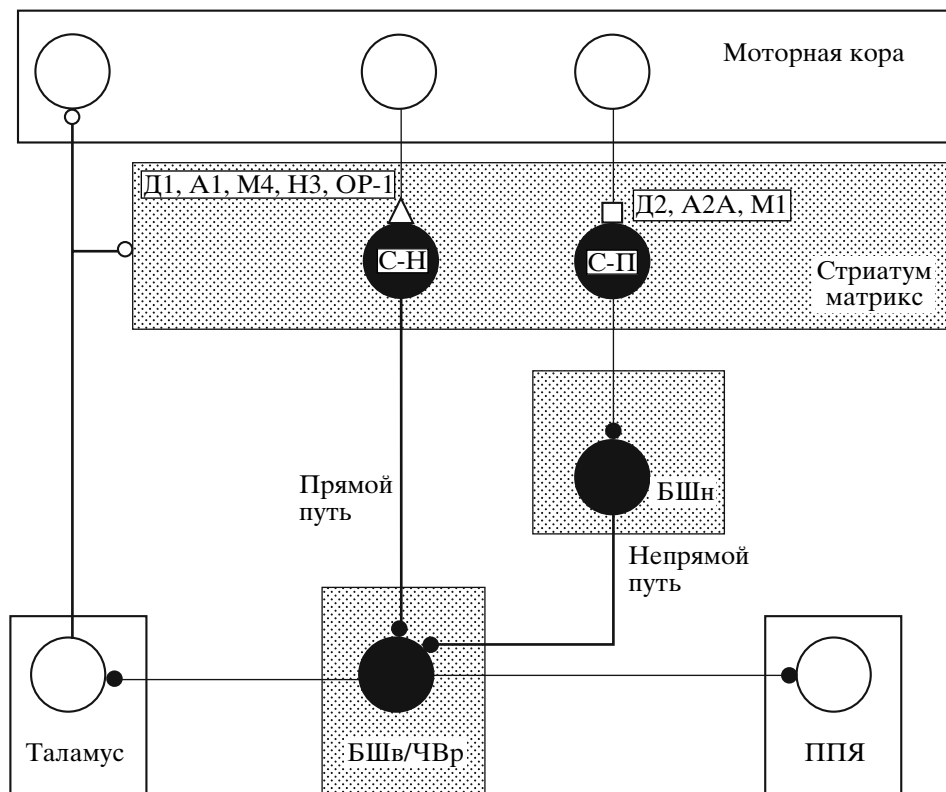


Рис. 3. Участие дофамина в модуляции активности кортико-стриатных входов и растормаживании нейронов таламуса и коры через базальные ганглии. С-Н и С-П – стрионигральный и стриопаллидарный нейроны, соответственно; маленькие белые треугольники и квадраты – потенцированные и депрессированные возбудительные синапсы, соответственно; БШн и БШв – наружная и внутренняя части бледного шара, соответственно; ЧВр – ретикулярная часть черного вещества; прямоугольники, представляющие ядра базальных ганглиев, заполнены точками. Остальные обозначения как на рис. 1 и 2.

гонистов А2А рецепторов связано с замещающей недостаток дофамина модулирующей активности стриопаллидарных нейронов. Более того, оказалось, что антагонисты А2А рецепторов могут не только уменьшать проявление симптомов болезни Паркинсона, но их использование не вызывают дискинезий, к которым часто приводит длительное применение агонистов дофаминовых рецепторов [28, 33, 34]. В согласии с предложенным нами механизмом, в работе [35] отмечено, что поскольку антагонисты А1 рецепторов оказывают сходное с агонистами Д1 рецепторов действие на стрионигральные клетки и на активность выходного ядра базальных ганглиев, они должны оказывать противопаркинсоническое действие. Недавно разработан новый избирательный антагонист А1 и А2А рецепторов ASP-5854, который обладает противопаркинсоническим действием [36].

В настоящей работе анализировался вклад дофамина, аденозина и мускарина, а также орексина, МКГ и гистамина на функционирование нейронных цепей, регулирующих цикл сон-бодрствование.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОМНОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДОФАМИНА

Мы полагаем, что повышенная дневная сонливость при использовании агонистов дофаминовых рецепторов для лечения болезни Паркинсона вызвана тем, что они воздействуют не только на Д1 и Д2 рецепторы в моторной части стриатума, замещая недостаток дофамина, вызванный гибелью дофаминергических клеток компактной части черного вещества, но и на аналогичные рецепторы в прилежащем ядре (вентральном стриатуме), являющемся частью лимбической цепи базальных ганглиев, где концентрация дофамина близка к норме, так как дофаминергические клетки вентрального поля покрышки остаются сохранными при болезни Паркинсона. Лимбическая цепь вносит значительный вклад в регуляцию цикла сон-бодрствование благодаря модуляции кортико-стриатных входов и растормаживанию ППЯ со стороны базальных ганглиев (рис. 1) [12].

Кроме того дофамин может влиять на активность ОРН в латеральном гипоталамусе, причем известные экспериментальные данные об этом влиянии кажутся противоречивыми. Воздействие

дофамина на ОРН опосредованное, так как нейроны гипоталамуса редко экспрессируют РНК дофаминовых рецепторов [37]. Естественно предположить, что дофамин действует на клетки, являющиеся пресинаптическими по отношению к ОРН, на которых имеются дофаминовые рецепторы. Показано, что при определенных условиях дофамин (или апоморфин) увеличивает активность ОРН, причем эффект возникает не за счет действия дофамина на прилежащее ядро, так как перерезка последнего его не устраняет [37]. Наблюдавшееся в вышеуказанной работе увеличение активности ОРН блокировалось антагонистами как D1, так и D2 рецепторов. Согласно правилам модуляции (таблица), воздействие на связанные с $G_{q/11}$ -белками D1-рецепторы может способствовать длительной потенциации возбудительных входов к постсинаптическим нейронам и повышению их активности, тогда как воздействие на связанные с $G_{i/o}$ -белками D2/D3-рецепторы должно способствовать длительной депрессии возбудительных входов к нейронам и снижению их активности. Поэтому, использование антагонистов D1 и D2 рецепторов может привести к сходному эффекту, как это показано в работе [37], только если D1 рецепторы располагаются на возбудительных интернейронах, а D2 рецепторы – на тормозных интернейронах, являющихся пресинаптическими по отношению к ОРН (рис. 2).

В работе [38] отмечено, что дофамин увеличивает выброс глутамата и активность основных нейронов только в части случаев. В других случаях дофамин уменьшает активность гипоталамических нейронов, причем этот эффект блокируется антагонистами D2-рецепторов [38]. Авторы вышеуказанной работы приходят к заключению, что дофамин подавляет импульсацию клеток гипоталамуса частично за счет депрессии активности возбудительных клеток через D2 рецепторы (как это и следует из правил модуляции). В таком случае на возбудительных интернейронах имеются и D2 рецепторы. Поскольку в некоторых клетках увеличивается и амплитуда спонтанных ТПСТ, было предположено, что снижение активности пирамидных гипоталамических клеток частично связано с увеличением под действием дофамина активности ГАМКергических клеток, являющихся пресинаптическими по отношению к основным гипоталамическим клеткам [38]. Из правил модуляции (таблица) следует, что такое увеличение активности ГАМКергических клеток может быть связано с потенциацией их возбуждения при условии наличия на них D1 рецепторов. Если и на возбудительных, и на тормозных интернейронах имеются оба типа рецепторов (рис. 2), то из-за разного средства D1 и D2 рецепторов с дофамином эффект его действия является дозозависимым. Поскольку средство D1-рецепторов с

дофамином больше, чем у D2-рецепторов [39], низкие дозы дофамина через D1 рецепторы могут усиливать возбуждение постсинаптической клетки, а высокие – через D2-рецепторы подавлять ее возбуждение. Дозо-зависимый характер воздействия дофамина на возбуждение ОРН продемонстрирован в работе [40]. Как и в новой коре или гиппокампе, низкие дозы дофамина (1 мкМ) через D1 рецепторы усиливают возбуждение ОРН, а высокие (10–100 мкМ) – через D2-рецепторы его уменьшают. Эти эффекты являются пресинаптическими по отношению к ОРН, так как влияют на частоту, а не на амплитуду миниатюрных ВПСР [40], т.е. являются результатом модулирующего влияния дофамина на возбудительные интернейроны через D1, и D2-рецепторы. Следует также иметь в виду, что избирательные агонисты дофаминовых рецепторов могут по-разному влиять даже на рецепторы одного и того же типа, поскольку как среди D1, так как и среди D2 рецепторов, есть подгруппы с высоким и низким сродством к дофамину [41].

Необходимость принимать во внимание влияние концентрации дофамина на состояние сна или бодрствования отмечена в работе [15]. Показано, что к сонливости могут приводить высокие дозы агониста D2 рецепторов [42]. Именно эти рецепторы (особенно D2 рецепторы с высоким сродством к дофамину) являются основной мишенью противопаркинсонических веществ [41]. Поскольку при лечении болезни Паркинсона дофаминергическими препаратами наблюдается повышенная дневная сонливость, можно полагать, что дозы препаратов достаточно велики для активации D2 рецепторов на нейронах, возбуждающих ОРН, депрессии их активности, уменьшения выброса глутамата, ослабления возбуждения клеток-мишеней – ОРН и последующего снижения их активности. Это должно препятствовать переходу в состояние бодрствования из состояния сна, вызванного дофамином через базальные ганглии.

Из вышеизложенного следует очевидный вывод, на него указано и в работе [1], что для снижения гиперсомнии при болезни Паркинсона необходимо уменьшать дозу агонистов дофаминовых рецепторов. Противосомногенное действие такого уменьшения зависит от вовлечения рецепторов разных типов. Оказалось, что низкие дозы агониста именно D2 рецепторов могут приводить к пробуждению и снижению времени сна [42]. Примечательно, что к такому же эффекту приводит и агонист D1 рецепторов [42]. По-видимому, в данном случае превалирует действие агониста D1 рецепторов на интернейроны, возбуждающие ОРН, что способствует увеличению их активности и выделению орексина. При подборе препаратов следует учитывать индивидуальные особенности пациентов. Например, у пациентки с болезнью Паркинсона замена агониста дофаминовых

Д2 рецепторов каберголина агонистом Д1 и Д2 рецепторов перголидом помогла существенно снизить повышенную дневную сонливость [43].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОМНОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АДЕНОЗИНА

На сомногенное действие аденозина указывают ряд фактов. К концу дня в головном мозге уровень эндогенного аденозина, являющегося побочным продуктом АТФ – источника энергии всех клеток, повышается, что приводит к ощущению сонливости и может способствовать возникновению сна [44]. Сон вызывает и искусственная активация аденозиновых А1 рецепторов [44, 45]. В частности, парадоксальному сну способствует введение агонистов аденозиновых рецепторов в ретикулярную формацию моста [46]. Существует несколько причин увеличения сонливости под действием аденозина. Одной из них является депрессирующее действие аденозина через связанные с $G_{i/o}$ -белками А1 рецепторы (таблица) на активность холинергических клеток базальных ядер переднего мозга, которые возбуждающе действуют на новую кору [45]. Другой причиной, связанной с активацией А1 рецепторов, является депрессирующее действие аденозина на активность нейронов префронтальной коры, которые контролируют бодрствование через нисходящую систему [47]. Кроме того, вследствие воздействия на А1 рецепторы, эндогенный аденозин может способствовать переходу в состояние сна благодаря подавлению активности ОРН в латеральном гипоталамусе [48]. При действии на А1 рецепторы уменьшается частота постсинаптических потенциалов, вызванных глутаматом [49], что указывает на уменьшение частоты разрядов пресинаптических по отношению к ОРН глутаматергических нейронов.

Показано, что воздействие на А2А рецепторы с помощью агониста снижает активность ОРН, поэтому оно должно оказывать сомногенное действие [50]. Поскольку через связанные с $G_{q/11}$ -белками А2А рецепторы возбудительная передача может только потенцироваться (таблица), эффект, наблюдавшийся в работе [50], вероятнее всего был вызван потенциацией возбудительных входов к тормозным нейронам, являющихся пресинаптическими по отношению к ОРН (рис. 2). Поскольку МКГН в этом процессе не участвовали [50], такими нейронами могли являться ГАМКергические клетки преоптического ядра гипоталамуса, которые контролируют активность моноаминергических систем и гипокретин/орексиновых систем.

Влияние аденозина на эти ГАМКергические нейроны продемонстрировано в работе [51].

Как уже указывалось, в цикле сон–бодрствование ОРН и МКГН реципрокно связаны друг с другом. Показано, что МКГН не разряжаются при бодрствовании, а срабатывают преимущественно в парадоксальной фазе сна и изредка в медленноволновой фазе [52]. Предполагается, что МКГН играют дополняющую по отношению к ОРН роль в регулировании цикла сон–бодрствование [52]. Для того, чтобы реализовывался реципрокный характер срабатывания, мы предполагаем, что имеются ингибирующие МКГН ГАМКергические интернейроны, активность которых модулируется ОРН (рис. 2). В такой локальной сети увеличение активности ОРН должно привести к потенциации возбуждения тормозных интернейронов и последующему подавлению активности МКГН. Если на МКГН, как и на ОРН, аденозиновые рецепторы отсутствуют, аденозин может влиять на них опосредованно, за счет изменения активности ОРН. При этом подавление активности ОРН под действием аденозина одновременно приведет к увеличению активности МКГН и будет способствовать переходу в состояние сна.

Из вышеизложенного следует, что антагонисты аденозиновых А1 и А2А рецепторов, т.е. вещества, обладающие противопаркинсоническим действием, должны оказывать и противосомногенное действие, и поэтому их целесообразно использовать при лечении болезни Паркинсона для подавления повышенной дневной сонливости. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что системное использование избирательного антагониста аденозиновых А1 и А2А рецепторов кофеина способствует пребыванию в состоянии бодрствования [44, 45]. Введение избирательного антагониста А1 рецепторов непосредственно в латеральный гипоталамус крыс, находящихся в свободном поведении, также приводило к переходу от сна к бодрствованию [53].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА НА ЦИКЛ СОН–БОДРСТВОВАНИЕ

Известно, что холинергические нейроны базальных ядер переднего мозга возбуждающе влияют на кору. На эти холинергические клетки возбуждающе действует орексин. В свою очередь, агонист холинергических рецепторов карбахол способствует деполяризации и возбуждению ОРН [17]. (Такое действие карбахол может оказывать через М1/М5 рецепторы (рис. 2).) Таким образом, взаимодействие ОРН и холинергиче-

ских клеток базальных ядер переднего мозга способствует переходу к бодрствованию. Кроме того, воздействие на мускариновые рецепторы с помощью карбахола может способствовать переходу к бодрствованию, благодаря гиперполяризации МКГН и ингибированию их активности [17, 54]. (Такое действие карбахол может оказывать через M2/M4 рецепторы.) По-видимому, вышеуказанные механизмы лежат в основе того факта, что холинергические вещества могут быть полезны при бессоннице [55]. Из вышеприведенных данных следует, что используемые для лечения болезни Паркинсона антагонисты мускариновых рецепторов могут препятствовать устранению дневной сонливости. Однако использование агонистов мускариновых рецепторов для подавления повышенной сонливости нежелательно, так как показано, что они могут приводить к таким побочным двигательным эффектам, как тремор или непроизвольные жевательные движения [56]. В частности, к тремору приводила активация M4 рецепторов [56].

Мы полагаем что активация мускариновых рецепторов может оказывать на сон неоднозначное действие. Это предположение сделано на основании данных о том, что в холинергическом базальном ядре переднего мозга имеются три типа клеток, которые не являются холинергическими и различаются по электрофизиологическим и иммуногистохимическим свойствам [57] (рис. 2). Мускарин способствовал деполяризации клеток типа А (примерно 44%) и гиперполяризации клеток типов В (примерно 23%) и С (примерно 15%). Через эти клетки ацетилхолин может по-разному влиять на соседние холинергические нейроны и на цикл сон–бодрствование. Примечательно, что карбахол или мускарин могут приводить к гиперполяризации холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга [58]. По-видимому, эффекты зависят от наличия мускариновых рецепторов разных типов на нейронах, являющихся пресинаптическими по отношению к холинергическим клеткам, а также от концентраций агониста, так как M2-рецепторы (через которые активность клеток подавляется, см. таблицу) имеют более сильное сродство с неизбирательным агонистом мускариновых рецепторов карбахолом, чем M1-рецепторы (через которые активность клеток усиливается, см. таблицу) [59]. Из вышеприведенных данных следует, что при определенных концентрациях антагонистов блокада мускариновых рецепторов может препятствовать гиперполяризации холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга и таким образом способствовать переходу к бодрствованию.

В силу неоднозначности эффектов действия ацетилхолина, для подавления повышенной дневной сонливости при лечении болезни Паркинсона нужно не только снижать дозу дофаминергических препаратов, но и тщательно подбирать дозу антагонистов мускариновых рецепторов, либо отказаться от их использования.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГИСТАМИНА НА ЦИКЛ СОН–БОДРСТВОВАНИЕ

Кроме анализируемых выше нейромодуляторов на цикл сон–бодрствование влияют многие вещества, различные гормоны и регуляторные нейропептиды [60–62]. Важную роль играет гистамин, который подавляет сон [63]. Гистаминергические клетки туберомамиллярного ядра и ОРН способствуют взаимному возбуждению, поэтому выделение гистамина, как и выделение орексина, препятствует появлению парадоксальной и медленноволновой фаз сна [64]. Наоборот, подавление синтеза гистамина способствует появлению парадоксальной и медленноволновой фаз сна [65]. Известно, что сонливость вызывают различные антигистаминные препараты. Примечательно, что некоторые агонисты ГАМК_A рецепторов обладают сомногенным действием именно за счет ингибирования активности гистаминергических клеток туберомамиллярного ядра [66]. Однако при болезни Паркинсона уровень гистамина повышен в компактной части черного вещества (ЧВк), стриатуме и бледном шаре [67]. Поэтому в основе повышенной дневной сонливости при болезни Паркинсона не может лежать недостаток гистамина. Из этого следует, что использование гистаминергических препаратов для уменьшения повышенной дневной сонливости нецелесообразно. Более того, их применение нежелательно по следующим причинам. Во-первых, действуя через H1 рецепторы, эндогенный гистамин способствует дегенерации дофаминергических клеток ЧВк [64]. Вероятно, дегенерация вызвана тем, что активация связанных с G_{q/11}-белками H1 рецепторов способствует потенциации возбуждения дофаминергического нейрона (таблица), а чрезмерное возбуждение может привести к его гибели. Во-вторых, гистамин обладает про-тивопаркинсоническим действием, так как показано, что избирательный агонист H3 рецепторов подавлял, а антагонист H3 рецепторов улучшал локомоторную активность, вызванную агонистом D1 рецепторов [68]. По-видимому, эффект связан с наличием на стрионигральных клетках связанных с G_{i/o}-белками H3 рецепторов, где они

ко-локализованы с D1 рецепторами, а воздействие на H3 рецепторы способствует депрессии коркового входа к стрионигральным нейронам [69]. Вследствие этого, гистамин должен препятствовать растормаживающему действию дофамина через базальные ганглии на двигательную активность (рис. 3).

Поскольку на гистаминергических клетках туберомамиллярного ядра оканчиваются дофаминергические афференты [70], а на нейронах этого ядра располагаются связанные с $G_{i/o}$ -белками D3 рецепторы [71] (рис. 2), из правил модуляции (таблица) следует, что дофамин может способствовать депрессии возбуждения гистаминергических клеток и привести к уменьшению выделения гистамина. Антагонист дофаминовых рецепторов галоперидол приводит к увеличению выделения гистамина [72]. Из этих данных следует, что снижение дозы дофаминергических препаратов может привести к некоторому увеличению концентрации гистамина, и потому способствовать бодрствованию.

На гистаминергических клетках туберомамиллярного ядра имеются и аденозиновые A1 рецепторы, поэтому аденозин может влиять на цикл сон-бодрствование за счет влияния на выделение гистамина [45] (рис. 2). В соответствии с правилами модуляции (таблица) показано, что инъекция агониста A1 рецепторов в туберомамиллярное ядро приводит к снижению выброса гистамина [45]. Кроме того в туберомамиллярном ядре имеются ГАМКергические клетки, экспрессирующие A2A рецепторы. Как и следует из правил модуляции (таблица), воздействие на A2A рецепторы приводит к усилению активности этих клеток, увеличению выброса ГАМК и ингибированию гистаминергических клеток, а уменьшение выброса гистамина в коре вызывало сон [73] (рис. 2). Вышеприведенные данные позволяют предположить, что антагонисты и A1, и A2A рецепторов могут поддерживать состояние бодрствования, поскольку препятствуют ингибированию гистаминергических клеток. С другой стороны, на ГАМКергических клетках туберомамиллярного ядра имеются и A1 рецепторы, так что через них аденозин может уменьшать вызванные ГАМК ТПСР в гистаминергических клетках туберомамиллярного ядра, как это показано в работе [74], и тем самым увеличивать их активность. По-видимому, результирующий эффект зависит от концентрации аденозина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ И В КОНТРОЛЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Основным выводом проведенного анализа является то, что при лечении болезни Паркинсона для подавления дневной сонливости и улучшения двигательной активности необходимо понижать дозу агонистов дофаминовых рецепторов, использовать антагонисты аденозиновых рецепторов, а также понижать дозу антагонистов мускариновых рецепторов. Эти рекомендации полезны при лечении болезни Паркинсона не только потому, что позволяют подавить повышенную дневную сонливость. Понижение дозы антагонистов мускариновых рецепторов полезно для уменьшения когнитивных нарушений. Понижение дозы дофаминергических препаратов позволит уменьшить такие хорошо известные негативные побочные последствия их длительного применения, как дискинезия или когнитивные нарушения [75]. Использование антагонистов аденозиновых рецепторов не вызывает дискинезии и снижает такие когнитивные дисфункции, как ухудшение памяти при болезни Альцгеймера (что показано на моделях) или нарушения, связанные с ухудшением внимания и гиперактивностью [76]. Примечательно, что новый антагонист A1 и A2A рецепторов ASP-5854 не только обладает противопаркинсоническим действием, но и ослабляет ухудшение памяти, вызванное антагонистом мускариновых рецепторов скополамином [36].

Следует отметить, что взаимодействие структур, участвующих в цикле сон-бодрствование и в контроле двигательной активности, более сложное, чем это представлено в настоящей работе. В частности, нами не учитывалось то обстоятельство, что МКГН иннервируют шипиковые клетки прилежащего ядра (вентрального стриатума) на которых имеются МКГ-1 рецепторы [77]. По-видимому, благодаря этому МКГ может влиять на двигательную активность. На это косвенно указывают данные о том, что у мышей с отсутствием МКГ-1 рецепторов (т.е. в отсутствие действия МКГ) повышается локомоторная активность в ответ на новые стимулы [78]. В свою очередь, шипиковые клетки прилежащего ядра, хотя и не проецируются непосредственно на ОРН или МКНГ, могут влиять на их активность, так как аксоны шипиковых клеток оканчиваются на глутаматергических нейронах латерального гипоталамуса [79] (рис. 2). С другой стороны, на шипиковых клетках стриатума имеются связанные с $G_{q/11}$ -белками рецепторы, чувствительные к орексину. В соответствии с правилами модуляции

(таблица) показано, что орексин А, действующий на ОР-1 рецепторы, увеличивает токи через АМ-ПА и НМДА рецепторы на нейронах стриатума [80], т.е. потенцирует возбуждающие входы. Не исключено, что увеличение выделения орексина, вызванное антагонистами А1 и А2А рецепторов, будет способствовать не только бодрствованию, но и улучшению двигательной активности у пациентов с болезнью Паркинсона. Это предположение сделано нами на основании данных о том, что унилатеральное введение в прилежащее ядро орексина А и орексина В (т.е. агонистов орексиновых рецепторов типов 1 и 2), усиливало вращательную активность, вызванную введением агонистов Д1 и Д2 рецепторов [81]. Из предложенного нами механизма [23] следует, что такой эффект мог достигаться, если чувствительные к орексину рецепторы располагаются на стрионигральных клетках, способствуя потенциации корковых входов к этим клеткам и растормаживанию через базальные ганглии таламических и корковых нейронов (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа влияния нейромодуляторов на функционирование нейронных цепей, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование и в контроле двигательной активности, предлагаются пути подавления повышенной дневной сонливости, вызванной дофаминергическими препаратами при лечении болезни Паркинсона. Очевидно, что для подавления дневной сонливости целесообразно снизить дозы препаратов, увеличивающих концентрацию дофамин или являющихся агонистами дофаминовых Д1 рецепторов и особенно Д2 рецепторов. Однако, чтобы это не приводило к двигательным нарушениям, необходимо увеличить дозы препаратов, содержащих антагонисты аденозиновых А1 и А2А рецепторов, которые обладают противопаркинсоническим и противосомногенным действием. Такими антагонистами являются, например, природные метилксантины (кофеин из кофе, теofilлин из чая, теобромин из какао) [7], а также недавно разработанный синтетический препарат ASP-5854 [36]. Следует также тщательно подбирать дозы препаратов, являющихся антагонистами мускариновых рецепторов, либо исключить их применение.

По некоторым данным [82] новый противопаркинсонический препарат – агонист дофаминовых рецепторов ротигодин слабо влияет на цикл сон–бодрствование. Однако в описании этого препарата сонливость указывается как негативный побочный эффект. В некоторых случаях для

предотвращения дневных приступов сна у пациентов с болезнью Паркинсона используют те же препараты, что и для лечения нарколепсии, такие как модафинил (провигил) [83]. Обращает на себя внимание тот факт, что действие модафинила в значительной степени связано с его влиянием на дофаминовые рецепторы и зависит от дозы препарата [84].

Из настоящей работы следует, что при разработке препаратов для лечения болезни Паркинсона необходимо учитывать особенности взаимозависимого функционирования нейронных цепей, участвующих в контроле двигательной активности и в регуляции цикла сон–бодрствование.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант № 07-06-00336а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barone P., Amboni M., Vitale C., Bonavita V. // *Neurology*. 2004. V. 63. № 8. Suppl. 3. P. S35–S38.
2. Pandya M., Kubu C.S., Giroux M.L. // *Cleve Clin. J. Med.* 2008. V. 75. № 12. P. 856–864.
3. Zesiewicz T.A., Hauser R.A. // *CNS Drugs*. 2003. V. 17. № 8. P. 593–600.
4. Suzuk K., Miyamoto T., Miyamoto M. et al. // *J. Neurol. Sci.* 2008. V. 271. № 1–2. P. 47–52.
5. Verbaan D., van Rooden S.M., Visser M. et al. // *Mov. Disord.* 2008. V. 23. № 1. P. 35–41.
6. Cantor C.R., Stern M.B. // *Neurology*. 2002. V. 58. № 4. Suppl. 1. P. S71–S78.
7. Szabadi E. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006. V. 61. № 6. P. 761–766.
8. Arnulf I., Leu S., Oudiette D. // *Curr. Opin. Neurol.* 2008. V. 21. № 4. P. 472–477.
9. De Cock V.C., Vidailhet M., Arnulf I. // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008. V. 4. № 5. P. 254–266.
10. Baumann C.R., Scammell T.E., Bassetti C.L. // *Brain*. 2008. V. 131. № 3. P. e91.
11. Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V. et al. // *Prog Neurobiol.* 2008. V. 85. № 3. P. 335–353.
12. Silkis I.G. // *Neurochem. J.* 2007. V. 1. № 1. P. 21–30.
13. Hobson J.A., Stickgold R., Pace-Schott E.F. // *Neuroreport*. 1998. V. 9. № 3. P. R1–R14.
14. Romigi A., Placidi F., Peppe A. et al. // *Eur. J. Neurol.* 2008. V. 15. № 7. P. e64–e65.
15. Lima M.M.S., Reksidler A.B., Vital M.A.B.F. // *Biosci. Hypoth.* 2008. V. 1. № 1. P. 9–13.
16. Willie J.T., Sinton C.M., Maratos-Flier E., Yanagisawa M. // *Neuroscience*. 2008. V. 156. № 4. P. 819–829.
17. Adamantidis A., de Lecea L. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2008. V. 65. № 10. P. 1475–1488.
18. Bayer L., Eggermann E., Serafin M. et al. // *Neuroscience*. 2005. V. 130. № 4. P. 807–811.
19. Rao Y., Lu M., Ge F. et al. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 37. P. 9101–9110.
20. Gao X.B., van den Pol A.N. // *J. Physiol.* 2001. V. 533. № 1. P. 237–252.

21. Силькис И.Г. // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
22. Силькис И. Г. // Журн. высш. нервн. деят. 2002. Т. 52. № 4.С. 392–405.
23. Silkis I. // Biosystems. 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
24. Abdel-Salam O.M. // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2008. V. 7. № 4. P. 321–342.
25. Pahwa R. // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2006. V. 7. № 7. Suppl. 2. P. 4–10.
26. Rezak M. // Dis. Mon. 2007. V. 53. № 4. P. 214–222.
27. Langmead C.J., Watson J., Reavill C. // Pharmacol. Ther. 2008. V. 117. № 2. P. 232–243.
28. Kelsey J.E., Langelier N.A., Oriol B.S., Reedy C. // Psychopharmacology 2009. V. 201. № 4. P. 529–539.
29. Simola N., Morelli M., Pinna A. // Curr. Pharm. Des. 2008. V. 14. № 15. P. 1475–1489.
30. Pomfret T.C., Gagnon J., Pietarinen J. // Formulary. 2008. V. 43. № 5. P. 157–165.
31. Schapira A.H. // Mov. Disord. 2007. V. 22. Suppl. 17. P. S385–S391.
32. Schwarzschild M.A., Agnati L., Fuxe K. et al. // Trends Neurosci. 2006. V. 29. № 11. P. 647–654.
33. Chen J.F. // Drug News. Perspect. 2003. V. 16. № 9. P. 597–604.
34. Xu K., Bastia E., Schwarzschild M. // Pharmacol. Ther. 2005. V. 105. № 3. P. 267–310.
35. Floran B., Barajas C., Floran L. et al. // Neuroscience. 2002. V. 115. № 3. P. 743–751.
36. Mihara T., Iwashita A., Matsuoka N. // Behav. Brain Res. 2008. V. 194. № 2. P. 152–161.
37. Bubser M., Fadel J.R., Jackson L.L., et al. // Eur. J. Neurosci. 2005. V. 21. № 11. P. 2993–3001.
38. Belousov A.B., van den Pol A.N. // J. Neurophysiol. 1997. V. 78. № 2. P. 674–688.
39. Seeman P., Van Tol H.H. // Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. 1993. V. 6. № 4. P. 602–608.
40. Alberto C.O., Trask R.B., Quinlan M.E., Hirasawa M. // J. Neurosci. 2006. V. 26. № 39. P. 10043–10050.
41. Seeman P. // Synapse. 2007. V. 61. № 12. P. 1013–1018.
42. Monti J.M., Jantos H. // Prog. Brain Res. 2008. V. 172. P. 625–646.
43. Suzuki K., Miyamoto T., Miyamoto M., et al. // Sleep Biol. Rhythms. 2008. V. 6. № 3. P. 180–182.
44. Landolt H.P. // Biochem. Pharmacol. 2008. V. 75. № 11. P. 2070–2079.
45. Oishi Y., Huang Z.L., Fredholm B.B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. № 50. P. 19992–19997.
46. Marks G.A., Birabil C.G. // Neuroscience. 1998. V. 86. № 1. P. 29–37.
47. Van Dort C.J., Baghdoyan H.A., Lydic R. // J. Neurosci. 2009. V. 29. № 3. P. 871–881.
48. Liu Z.W., Gao X.B. // J. Neurophysiol. 2007. V. 97. № 1. P. 837–848.
49. Obrietan K., Belousov A.B., Heller H.C., van den Pol A.N. // J. Neurophysiol. 1995. V. 74. № 5. P. 2150–2162.
50. Satoh S., Matsumura H., Kanbayashi T. et al. // Behav. Brain Res. 2006. V. 170. № 2. P. 277–286.
51. Szymusiak R., McGinty D. // Ann. NY Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 275–286.
52. Hassani O.K., Lee M.G., Jones B.E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 7. P. 2418–2422.
53. Thakkar M.M., Engemann S.C., Walsh K.M., Saha P.K. // Neuroscience. 2008. V. 153. № 4. P. 875–880.
54. van den Pol A.N., Acuna-Goycolea C., Clark K.R., Ghosh P.K. // Neuron. 2004. V. 42. № 4. P. 635–652.
55. Schafer D., Greulich W. // J. Neurol. 2000. V. 247. Suppl. 4: P. IV/24–27.
56. Salamone J.D., Correa M., Carlson B.B. et al. // Life Sci. 2001. V. 68. № 22–23. P. 2579–2584.
57. Fort P., Khateb A., Serafin M. et al. // Neuroreport. 1998. V. 9. № 1. P. 61–65.
58. Khateb A., Fort P., Williams S. et al. // Neuroscience. 1997. V. 81. № 1. P. 47–55.
59. Segal M., Auerbach J.M. // Life Sci. 1997. V. 60. № 13–14. P. 1085–1091.
60. Ковальзон В.М., Фесенко Г.М. // Нейрохимия. 2005. Т. 22. № 2. С. 120–124.
61. Ковальзон В.М. // Журн. эвол. биохим. физиол. 1994. Т. 30. № 2. С. 310–319.
62. Bourgin P., Lebrand C., Escourrou P. et al. // Neuroscience. 1997. V. 77. № 2. P. 351–360.
63. Gottesmann C. // Neuroscience. 2006. V. 140. № 4. P. 1105–1115.
64. Huang Z.L., Qu W.M., Li W.D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 17. P. 9965–9970.
65. Lin J.S., Sakai K., Jouvet M. // Eur. J. Neurosci. 1994. V. 6. № 4. P. 618–625.
66. Lu J., Greco M.A. // J. Clin. Sleep. Med. 2006. V. 2. № 2. P. S19–S26.
67. Rinne J.O., Anichtchik O.V., Eriksson K.S. et al. // J. Neurochem. 2002. V. 81. № 5. P. 954–960.
68. Ferrada C., Ferre S., Casado V. et al. // Neuropharmacology. 2008. V. 55. № 2. P. 190–197.
69. Arias-Montano J.A., Floran B., Garcia M. et al. // Br. J. Pharmacol. 2001. V. 133. № 1. P. 165–171.
70. Ericson H., Blomqvist A., Kohler C. // J. Comp. Neurol. 1989. V. 281. № 2. P. 169–192.
71. Gurevich E.V., Joyce J.N. // Neuropsychopharmacology. 1999. V. 20. № 1. P. 60–80.
72. Ito C., Onodera K., Yamatodani A. et al. // Tohoku J. Exp. Med. 1997. V. 183. № 4. P. 285–292.
73. Hong Z.Y., Huang Z.L., Qu W.M. et al. // J. Neurochem. 2005. V. 92. № 6. P. 1542–1549.
74. Yum D.S., Cho J.H., Choi I.S. et al. // J. Neurochem. 2008. V. 106. № 1. P. 361–371.
75. Bonuccelli U., Ceravolo R. // Expert. Opin. Drug. Saf. 2008. V. 7. № 2. P. 111–127.
76. Takahashi R.N., Pamplona F.A., Prediger R.D. // Front Biosci. 2008. V. 13. P. 2614–2632.
77. Georgescu D., Sears R.M., Hommel J.D. et al. // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 11. P. 2933–2940.
78. Tyhon A., Adamantidis A., Foidart A. et al. // Behav. Brain Res. 2006. V. 173. № 1. P. 94–103.
79. Sano H., Yokoi M. // J. Neurosci. 2007. V. 27. № 26. P. 6948–6955.
80. Shin H.S., Cho H.S., Sung K.W., Yoon B.J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. V. 378. № 3. P. 409–413.
81. Kotani A., Ikeda H., Koshikawa N., Cools A.R. // Neuropharmacology. 2008. V. 54. № 3. P. 613–619.
82. Scheller D., Dürmüller N., Moser P. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2008. V. 584. № 1. P. 111–117.
83. Adler C.H., Caviness J.N., Hentz J.G. et al. // Mov. Disord. 2003. V. 18. № 3. P. 287–293.
84. Qu W.M., Huang Z.L., Xu X.H. et al. // J Neurosci. 2008. V. 28(№ 34): 8462–9.

Поступила в редакцию
11.09.2009 г.