**Практична робота 6.**

**Допамін *(Dopamine)***–за хімічною будовою відноситься докатехоламінів, є моноаміном, нейромедіатором, який відіграє важливу фізіологічну роль в організмі людини і тварин, попередником норадреналіну і адреналіну. Допамін також відноситься до класу заміщених фенетиламінів (*substituted phenethylamines*), містить аміногрупу NH2. У головному мозку допамін функціонує, як нейромедіатор для передачі нервового імпульсу і продукується різними частками головного мозку, включно *substantia nigra* і *ventral tegmental area*.Людський мозок використовує5відомих допаміновихрецепторів: *D1, D2, D3, D4, D5*. Також, допамін є гормоном мозкового шару наднирників та деяких інших тканин (напр., нирок). Допамін має синтетичні аналоги і стимулятори його виділення у головному мозку. Зокрема, амфетамін *(amphetamine)* стимулює виділення допаміну завдяки впливу на його транспорт; кокаїн *(cocaine)* і психостимулятори блокують зворотне захоплення допаміну і підвищують його концентрацію у синапсі, що призводить до психостимулюючого ефекту. Морфін *(morphine)* і нікотин *(nicotine)* імітують дію природних нейромедіаторів,тоді як алкоголь блокуєдію допамінових антагоністів. Тривала стимуляція виділення допаміну призводить до зниження його продукції і зменшення кількості допаміновихрецепторів у головному мозку, що примушує підвищувати кількість/концентрацію вище перерахованих ЛЗ для отримання того ж ефекту. Нині деякі допамінові агоністи використовуються для лікування хвороби Паркінсона, та деякі антидепресанти мають допамінергічну активність. Одночасно, резерпін *(reserpine)* блокує пресинаптичне надходження допаміну у везикули. ЛЗ, які знижують рівень допаміну, викликають нездатність відчувати задоволення.

**Біосинтез.** Допамін в організмі людини синтезується усередині клітин,головним чином нейронів і клітин мозкового шару наднирників з трьох наступних амінокислот: *L-Phenylalanine (PHE), L-Tyrosine (L-4-hydroxyphenylalanine; L-TYR), L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine; DOPA)*.Джерелом їх є продукти харчування. Сам допамін також міститься у багатьох продуктах харчування, але він не може подолати ГЕБ, що обмежує можливість його функції у ЦНС. Допамін в організмі людини використовується для синтезу норадреналіну і адреналіну. Повний метаболічний шлях допаміну: *L-Phenylalanine→L-Tyrosine→L-DOPA→Dopamine → Norepinephrine → Epinephrine*.Дефіцит деяких потрібних длясинтезу допаміну, норадреналіну, адреналіну амінокислот, або кофакторів призводить до порушення цього синтезу і викликає їх недостатність, і навпаки, велика кількість потрібних для синтезу допаміну, норадреналіну, адреналіну амінокислот, або кофакторів призводить до підвищення синтезу допаміну, норадреналіну, адреналіну і підвищення їх кількості в організмі.

**Збереження, виділення і зворотне захоплення допаміну.** Післясинтезу допамін транспортується з цитозолі клітин у синаптичні пухирці за допомогою специфічного транспортеру. У синаптичних пухирцях допамін зберігається і в подальшому надходить у синаптичну щілину. Частина допаміну приймає участь у передачі нервового імпульсу, впливаючи на постсинаптичні допамінові рецептори, а інша частина допаміну вертається у пресинаптичний нейрон шляхом зворотного захоплення за допомогою специфічних транспортерів. Ауторегуляція вивільнення допаміну забезпечується D2 і D3 рецепторами на мембрані пресинаптичного нейрону.

**Розщеплення допаміну.** В подальшому,повернений у пресинаптичнийнейрон допамін розщеплюється за допомогою МАО, двох її ізоформ: МАО А МАО В, і далі – катехол-орто-метилтрансферази (КОМТ) до гомованілінової кислоти та виводиться із сечею.

## **9.4.1 Допамінові рецептори.**

Допамін зв’язується і діє через специфічні длянього рецептори – допамінові (D) G протеїн-зв’язані рецептори *(G protein-coupled receptors – GPCRs)*: *D1, D2, D3, D4, D5.* Ці рецептори працюють, модулюючи систему вторинного месенджера – циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ – *cAMP*) для отримання клітинної відповіді. Усі п’ять допамінових рецепторів розділяються на відмінні групи за властивостями і біологічними ефектами: D1-подібні та D2-подібні рецептори. Так, D1 і D5 рецептори належать за своїми ознаками до D1-подібних рецепторів, які підвищують клітинну концентрацію цАМФ завдяки активації аденілатциклази. D2, D3, і D4 рецептори належать за своїми ознаками до D2-подібних рецепторів, які знижують клітинну концентрацію цАМФ завдяки інгібіції аденілатциклази. Зрештою, цАМФ вторинна месенджерова система сприяє відкриттю у плазмалемі іонних каналів для входження позитивно заряджених іонів натрію та калію у цитоплазму клітин у надлишковій кількостй, таким чином генеруючи потенціал дії.

Таблиця

Допамінові рецептори: група, , тип, механізм і дія в організмі людини

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Рецептор** | **Тип** | **Механізм** | **Дія** |  |
| D1-подібні | D1 | Gs-зв’язані | Підвищують рівень внутрішньоклітинної цАМФ завдяки активації аденілатциклази | збуджуюча |  |
| D5 |  |
|  |
|  |
| D2-подібні | D2 | Gi/Go-зв’язані | Знижують рівень внутрішньоклітинної цАМФ завдяки інгібіції аденілатциклази | пригнічуюча |  |
| D3 |  |
|  |
| D4 |  |
|  |
|  |

D1-подібні рецептори активують цю систему, тоді як D2-подібні рецептори інгібують її. D1 рецептори найбільш широко розповсюджені у ЦНС; D3, D4, D5 рецептори подані у значно меншій кількості ніж D1 і D2 рецептори. Проте, допамін має вищу спорідненість до тих допамінових рецепторів, яких менше в організмі людини. Тобто, загальна активація системи є добре збалансованою.

Таблиця

Місця розташування, механізм і ефекти активації допамінових рецепторів в організмі людини

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Рецептор** | **Механізми** | **Місця розташування** | **Ефекти активації\*\*** |
| ***D1*** | Стимуляціяаденілатциклази;Кальцієвий канал | Кірковий шарнаднирників, серце,нирки;Лейкоцити\*;Імунні клітини уселезінці, спинномумозку, кров’яномуруслі | Внесок у патофізіологіюта/або забезпеченняпідвищеного АТ у разіесенціальної артеріальноїгіпертензії;D1 рецептори євідповідальними закогнітив-підвищуючіефекти допаміну;Аналгетичний |
| ***D2*** | Інгібіціяаденілатциклази;Калієвий канал | Корковий шарнаднирників;Лейкоцити\*;Імунні клітини уселезінці, спинномумозку, кров’яномуруслі | Стимуляція накопичення цАМФ у мембранних частках мозкової речовини нирок; Контроль за нирковим кровообігом;D2 рецептори більш специфічні для моторних функцій мозку;Низьке зв’язування D2рецепторів відмічається у людей із соціальними фобіями;Аналгетичний |
| ***D3*** | Інгібіціяаденілатциклази;Калієвий канал | Вентральнийстріатум/прилегле ядро> неостріатум, кораголовного мозку, корамозочка;Мозок: прилегле ядро іострівці Каллеха;Лейкоцити\*;Імунні клітини уселезінці, спинномумозку, кров’яномуруслі |  |
| ***D4*** | Інгібіціяаденілатциклази | Мозок: префронтальначастина кори, скроневачастка кори > потилична частина кори;Легенева артерія;Аортальний ендотелій,ендотелій пупкової вени;Мозок: потилична частка, мозочок, гіпокамп, середня лобова звивина скроневої частки,поясна звивина лобної частки, мозочкова мигдалина > верхнялобова звивинаскроневої частки,верхня лобова звивиналобової частки,таламус, септальнеядро, гіпоталамус >чорна субстанція,каудальне ядро, блідийшар, верхня тім’яначастка;Лейкоцити\*;Імунні клітини уселезінці, спинномумозку, кров’яномуруслі | Модуляція секреціїфактора Віллібранта вендотеліальних клітинах;D4 рецептори євідповідальними закогнітив-підвищуючіефекти допаміну |
| ***D5*** | Стимуляціяаденілатциклази | Легенева артерія;Мозок: смугасте тіло,гіпокамп, зубчастазвивина, підлягаючатканина, лобова часткакори, лімбічна кора,потилична кора,мозочок;Лейкоцити\*;Імунні клітини уселезінці, спинномумозку, кров’яномуруслі |  |

\*- низька експресія рецепторів на Т-лімфоцитах і моноцитах, середня експресія на нейтрофілах і еозинофілах і висока експресія на В-клітинах і клітинах-кілерах.

\*\*- фармакологічні ефекти допамінових агоністів.

**Біологічна роль.** Допамін*(Dopamine)*в організмі людини виконуєдуже важливу роль, включно в поведінці (пригнічує тенденції до небажаних дій), у когнітивних функціях, вільному русі, мотивованому покаранні і винагороді, в інгібіції продукції пролактину (допамін, як інгібітор секреції пролактину – гормону передньої долі гіпофізу, називається пролактин-інгібуючим фактором, або пролактин-інгібуючим гормоном, або пролактостатином), у лактації, сексуальному задоволенні, забезпеченні сну, настрою, уваги, працездатності, пам’яті, здатності до навчання, у комунікабельності. Допамінергічні нейрони, тобто ті, в яких первинним нейромедіатором є допамін, переважно знаходяться у вентральній області покришки середнього мозку, у чорній субстанції і дугоподібному ядрі гіпоталамусу. Допамінергічні нейрони середнього мозку є головним ресурсом допаміну у головному мозку.

Допамін зазвичай асоціюється з системою відчуття задоволення і посилення мотивації людини для виконання певних видів діяльності. Допамін відіграє важливу роль у вираженості потенційно важливих стимулів, таких як відчуття задоволення, небезпеки, стимулює швидкість прийняття рішень, підвищує творчу генерацію ідей. Допамін виділяється у відповідь на задоволення від їжі, сексу, наркотиків, або нейтральних стимулів, які почали асоціюватися з ними. Сучасні дослідження довели, що виділення допаміну може стимулюватися і агресією.

Деякі патологічні стани пов’язані з допаміновою дисфункцією, такі як шизофренія, психози, аутизм, дефіцит уваги, гіперактивність, а також зловживання наркотиками, хвороба Паркінсона і хворобливі симптоми, що їй притаманні: синдром печіння порожнини рота, фіброміалгія, синдром неспокійних ніг. В той же час стани, при яких виробляється надлишок допаміну, пов’язані з гіперсоціальністю (надзвичайно підвищене бажання спілкуватися з людьми), гіперсексуальністю. Лібідо підвищується дією ЛЗ, які впливають на допамін, але не ЛЗ, які впливають на опіати або інші нейромедіатори.

У фронтальній частині головного мозку допамін контролює потік інформації з інших областей головного мозку.

Аналгетичні можливості допаміну пов’язані з активацією D2 і D3 допамінових рецепторів.

Допамін є співпричетним до контролю над нудотою і блюванням через взаємодію з хеморецепторами тригерної зони.

Допамін діє на імунні клітини через усі типи допамінових рецепторів, які знаходяться у лейкоцитах: Т-лімфоцити, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли, В-клітини і природні клітини-кілери. Симпатична іннервація лімфоїдної тканини є допамінергічною і підвищується на тлі стресу. Допамін також діє на імунні клітини селезінки, спинного мозку, кров’яного русла. більш того, допамін може бути синтезований і виділятися імунними клітинами. А ефекти допаміну на імунні клітини залежать від їх фізіологічного стану. Так, допамін активує неактивні Т-лімфоцити і інгібує активні. Більш того, при шизофренії, хворобі Паркінсона, які пов’язані з порушенням допамінергічної нервової передачі, порушується і імунна функція.

**Допамін як гормон** має деякі фізіологічні властивості:підвищуєпериферичний судинний опір, систолічний АТ, силу серцевих скорочень, серцевий викид, прискорює ритм серця, підвищує потребу міокарду у кисні і доставку кисню до міокарду завдяки підвищенню коронарного кровообігу, знижує судинний опір у нирках, підвищує кровообіг в них і ниркову фільтрацію, підвищує натрійурез, розширює мезентеріальні судини в протилежність іншим катехоламінам, інгібує синтез альдостерону у наднирниках, знижує секрецію реніну у нирках, підвищує секрецію простагландинів у ниркових тканинах, інгібує моторику ШКТ, викликає релаксацію сфінктера стравоходу і дуодено-гастральний рефлюкс, у ЦНС допамін стимулює хеморецептори тригерної зони і блювотний центр.

Треба відмітити, що підвищений рівень допаміну в крові мало впливає на функції ЦНС, тому що допамін погано долає ГЕБ, виключно тригерну зону. Такий підвищений рівень допаміну може бути у разі шоку, травми, опіків, втрати крові, стресу, при больовому синдромі, тривозі, страху. Таким чином, допамін грає важливу роль в адаптації організму до стресових ситуацій, травм, втрати крові тощо. Крім того, рівень допаміну у крові підвищується при погіршені ниркового кровообігу, підвищенні рівня іонів натрію, а також ангіотензину або альдостерону у плазмі крові. Мабуть це зв’язано з підвищеним синтезом допаміну у нирковій тканині у разі ниркової ішемії, або під впливом ангіотензину і альдостерону, і є фізіологічним механізмом корекції ниркової ішемії та для протидії гіперальдостеронемії і гіпернатріемії.

Увідповідності з науковими дослідженнями процес старіння проявляється зниженням кількості і щільності допамінових D2 рецепторів у смугастому тілі, у субкортикальній області головного мозку. Клінічними симптомами вище наведених порушень є збіднення міміки, деяка загальна млявість, сутулість, специфічна поза старої людини, а також зміни у когнітивній сфері: зниження швидкості реакції, стає все важче здобувати й здійснювати нову програму дій, зниження рівня уваги і об’єму пам’яті.

**Серотонін (*Serotonin*) або 5-гідрокситриптамін (*5-hydroxytryptamine -5-HT*)**є моноаміном,нейромедіатором,похідним триптофану.Приблизно90% людського серотоніну локалізовано у ендохромафінних клітинах ШКТ, решта його синтезуються у серотонінергічних нейронах ЦНС і регулює настрій, апетит, сон, когнітивну функцію, включно пам'ять і здатність до навчання.

**Біосинтез серотоніну.** Серотонін синтезується з амінокислоти*L-tryptophan* коротким метаболічним шляхом за допомогою двох ферментів: *триптофангідроксилази* (*tryptophan hydroxylase - TPH*)і *декарбоксилази (decarboxylase - DDC*). TPHіснує у двох формах:TPH1,що знаходиться врізних тканинах, і TPH2, яка є специфічною для головного мозку формою.

TPH-опосередкована реакція є швидкісно обмеженою. Триптофангідроксилаза синтезується тільки у сомі серотонінергічних нейронів, гідроксилація відбувається тільки у присутності іонів заліза і кофактору птеридину. Передумовою для синтезу серотоніну є наявність сонячного світла. У темряві гормон мелатонін синтезується із серотоніну в шишкоподібній залозі.

**Метаболізм серотоніну.** Під впливом МАО серотонін перетворюється у 5-гидроксиіндолальдегід, який в свою чергу зворотно трансформується у 5-гидрокситріптофол під дією алкогольдегідрогенази і незворотно трансформується у 5-гідроксиіндолоцтову кислоту під впливом ацетатдегідрогенази, та виводиться із сечею і калом.

Серотонін є попередником мелатоніну, який утворюється в присутності ферменту шишкоподібної залози арилалкіламін N-ацетилтрансферази (*arylalkylamine N-acetyltransferase–AANAT*) у самій залозі. Крім того, серотонін під впливом альдегідредуктази може перетворюватися у триптофол, і під впливом ацетальдегідрогенази-2 – у 5-гідроксиіндолоцтову кислоту (*5-hydroxyindoleacetic acid–5-HIAA*) переважно у печінці.

Серотонін може бути залучений у синтез ендогенних опіатів. Виділення серотоніну інгібується норадреналіном.

**Циркуляція серотоніну.** Синтезований у нейронах серотоніннадходить у везикули по градієнту концентрації. Це протон-зв’язаний транспорт. У везикули іони H+ закачуються з протон-залежною АТФ-азою. У відповідь на деполярізацію терміналів, серотонін виділяється у синаптичну щілину. Частина його залучається у передачу нервових імпульсів, діючи на постсинаптичну мембрану клітинних рецепторів, інша частина серотоніну зворотним захопленням повертається у пресинаптичний нейрон. Ауторегуляція виділення серотоніну здійснюється за допомогою активації пресинаптичних 5-HT рецепторів, викликаючі каскад реакцій, які регулюють вхід іонів кальцію у пресинаптичні закінчення (терміналі). В свою чергу іони кальцію активують фосфориляцію ферменту 5-триптофангідроксилази, який забезпечує перетворення триптофану у серотонін, що призводить до підвищення його синтезу. Зворотне захоплення серотоніну відбувається за допомогою транспортерів, що є специфічними протеїнами і забезпечують натрій-калій-зв’язаний транспорт. Після повернення у клітину серотонін руйнується МАО до 5-HIAA.

Хімія серотонінової транспортної системи подібна до такої для норадреналіну.

**Біологічна роль серотоніну.** Фізіологічні функції серотоніну дужерізноманітні. Зниження рівня серотоніну в організмі людини призводить до підвищення чутливості до болю. Серотонін секретується ентерохромаффінними клітинами в кінцевому рахунку у кров, де він активно підхоплюється тромбоцитами, які зберігають його. Для утворення тромбу, серотонін виділяється з тромбоцитів і діє як вазоконстриктор, допомагає зупинити кровотечу і утворити кров’яний згусток. Серотонін являється фактором росту деяких клітин, які відіграють роль у загоєнні ран.

Злоякісна пухлина з клітин нейроендокринної системи (карциноїдна пухлина) іноді секретує велику кількість серотоніну в кров, що веде до розвитку карциноїдного синдрому: припливи крові, діарея, серцеві проблеми, такі як проліферація міоцитів на трикуспідальному клапані і, як наслідок, – синдром трикуспідального клапану.

Серотонін також міститься у грибах і рослинах (фрукти, овочі, горіхи). Присутність серотоніну в отруті комах і шипах рослин служить причиною болю, який є побічним ефектом укусів комах і уколів шипами рослин. Серотонін продукується і патогенними амебами і викликає діарею. Широке розповсюдження серотоніну у насінні і фруктах може призводити до стимуляції ШКТ при їх вживанні.

У ЦНС людини серотонін виконує функцію нейромедіатора/ нейротрансміттера. Серотонінергічні нейрони локалізуються у стовбурі мозку, де вони є низхідними проекціями у спинному мозку і висхідними проекціями у мозочку, лімбічній системі, базальних гангліях і корі головного мозку. В той же самий час, нейрони відрізняються морфологічно, електрофізіологічно, за цільовою іннервацією і чутливістю до визначених нейротоксичних агентів.

В кінцевому рахунку функціями серотоніну є сприяння моторній активності; прийняття участі у механізмах гіпоталамічної і таламічної регуляції функцій; підвищення секреції пролактину та інших гормонів передньої частки гіпофізу, протилежний ефект стимуляції дофамінергічних шляхів.

**Серотонін як гормон.** Серотонін відіграє важливу роль у формуваннікров’яного згустку. Як згадувалося вище, тромбоцити містять значну кількість серотоніну, мають здатність захоплювати і акумулювати його з плазми крові. З іншого боку, серотонін підвищує функціональну активність тромбоцитів і їх тенденцію до агрегації і формування тромбу. Більш того, серотонін викликає підвищення синтезу факторів згортання крові у печінці. Виділення серотоніну з уражених тканин є одним з механізмів утворення кров’яного згустку в місці пошкодження і крім того, серотонін викликає звуження судин.

Серотонін є залученим у процеси алергії і запалення. Він підвищує проникність судинної стінки, посилює хемотаксис і міграцію лейкоцитів до місця запалення, підвищує рівень еозинофілів в крові, посилює дегрануляцію опасистих клітин і виділення інших медіаторів алергії та запалення.

Місцеве (внутрішньом’язеве) введення екзогенного серотоніну викликає сильний біль у місці введення. Імовірно, серотонін поряд з гістаміном і простагландинами, стимулюючі рецептори в тканинах, відіграє роль у розповсюджені больових імпульсів від місця пошкодження або запалення.

Велика кількість серотоніну продукується в кишечнику. Там серотонін посилює моторику і секреторну активність, і, більш того, серотонін активує бактеріальний метаболізм в товстій кишці. З свого боку, бактерії у товстій кишці мають здатність декарбоксилювати триптофан і таким шляхом підвищувати секрецію серотоніну кишечником. У стані дисбіозу та інших хвороб товстої кишки продукція серотоніну значно знижується.

Масове вивільнення серотоніну із відмираючих клітин слизової оболонки шлунка і кишечника після та на протязі цитотоксичної хіміотерапії злоякісних пухлин викликає нудоту, блювання, діарею. Крім того, і деякі злоякісні пухлини також можуть продукувати серотонін.

Висока кількість серотоніну знаходиться у матці, де серотонін грає роль паракринної регуляції скоротливої активності матки і фалопієвих труб, і координує пологи. Продукція серотоніну у міометрії підвищується за декілька днів, годин до пологів і навіть під час пологів. Серотонін також є включеним у процес овуляції – його концентрація у фолікулярній рідині збільшується безпосередньо перед розривом фолікула, що, можливо призводить до підвищення тиску всередині фолікула. Серотонін справляє значний вплив на процеси збудження і гальмування у статевих органах. Так, збільшення концентрації серотоніну у чоловіків затримує настання еякуляції.

Серотонін пригнічує виділення інсуліну з β-клітин підшлункової залози, і інгібітори оборотного селективного захоплення серотоніну затримують ріст плоду завдяки тому, що серотонін контролює виділення інсулін-подібного фактору росту. Людський серотонін може прямо впливати на фактор росту. Ушкодження печінки підвищує клітинну експресію серотонінових 5-HT2A і 5-HT2B рецепторів. Серотонін, що присутній в крові, стимулює клітинний ріст для відновлення пошкоджень печінки. 5HT2B рецептори також активують остеоцити, які формують кістки. Серотонін ще й інгібує остеобласти через 5-HT1B рецептори.

**Біологічні ефектисеротоніну:**

* Підвищення тонусу гладеньких м’язів
* Вазоконстрикція виключно судини скелетних м’язів і серця
* Підвищення АТ
* Активація агрегації тромбоцитів і формування тромбів
* Підвищення тонусу і моторики ШКТ і міометрію
* Стимуляція болю
* Стимуляція нудоти і блювання
* Стимуляція клітинного росту для репаративних процесів у печінці
* Пригнічення вироблення інсуліну β-клітинами підшлункової залози
* Регуляція формування кісток

**Патологічні стани, асоційовані з серотоніном.** Знижений рівеньсеротоніну у головному мозку є одним з факторів формування депресії і мігреней. Гіперактивність серотоніну може викликати галюцінації. Підвищений рівень серотоніну асоціюється з шизофренією.

***Серотоніновий синдром.*** Надзвичайно високий рівень серотонінувикликає стан, який називається *серотоніновим синдромом*, що передбачає токсичні і потенційно смертельні ефекти. Цей синдром може бути викликаний застосуванням психостимуляторів, антидепресантів, опіатів, транквілізаторів і подібних їм ЛЗ або ЛЗ, які підвищують серотонінергічну передачу, включно рекреаційне застосування (застосування психоактивних ЛЗ не пов’язане з медичними показами, а з метою отримання задоволення). Клінічні симптоми серотонінового синдрому включають дезорієнтацію, сплутаність свідомості, збудження, гіпоманії, неспокій, лихоманку, озноб, тремор, пітливість, діарею, нудоту, блювання, атаксію, гіперрефлексію, міоклонію (раптові короткі посмикування м'язів), абдомінальні спастичні болі, гіперпірексію (температура тіла більш ніж 41,1°C), артеріальну гіпертензію, тахікардію тощо, починаючи від ледь помітних до смертельних. Інтенсивність серотонінового синдрому широко варіює від легких форм, які можуть проявлятися і при нетоксичних рівнях серотоніну, до важких. Початкова стадія розвитку серотонінового синдрому маніфестує спочатку гастроінтестинальними розладами і розладами ЦНС. У наступних стадіях клініка серотонінового синдрому стає подібною такій при злоякісному нейролептичному синдромі: раптовий початок лихоманки, профузний піт, маскоподібне обличчя, сальність обличчя, гострі розлади функції серцево-судинної системи, які ведуть до смерті.

Як вже було відмічено вище, серотонін знаходиться у грибах, фруктах (бананах, ананасах, ківі, сливах) та овочах (помідорах), горіхах. Попередник серотоніну – триптофан – знаходиться у бананах, сливах, інжирі, томатах, молоці, соєвих бобах, чорному шоколаді, які підвищують синтез серотоніну і покращують настрій. Ці продукти можуть викликати серотоніновий синдром, якщо використовуються у великій кількості при лікуванні певними групами антидепресантів. Як попередники серотоніну, так і сам серотонін, не долають ГЕБ, тобто серотонін з ШКТ не може впливати на ЦНС.

В отруті ос і скорпіонів знаходиться серотонін, який підвищує біль від укусів у людей і крупних тварин і викликає смертельну вазоконстрикцію у невеликих тварин. Серотонін є компонентом отрути, що міститься у кропиві *(Urtica dioica)*,яка також підсилює біль при контакті з людьми та тваринами.Деякі рослини містять серотонін, наприклад *Anadenanthera colubrine (Yopo),* і використовуються, як галюциногени у вигляді нюхального порошку.

Таблиця

Місця розташування, механізми і ефекти активації серотонінових рецепторів у людини

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Рецептор** | **Механізми** | **Місця****розташування** | **Ефекти активації\*** |
| ***5-HT1A*** | Інгібіціяаденілатциклази;Стимуляція cAMP,накопичення | Доброякісні та злоякісні тканинипростати;Слабо виражені у коронарних артеріях, передсердях, шлуночках серця і епікарді;Спинний мозок: задній ріг >вентральний ріг;ЦНС: зубчаста звивина, гіпокамп, підлягаюча тканина, парагіпокампальна звивина і неокортикальні регіони (поверхнева і середня пластини),ядра шву стовбура мозку;Нирки: висхідне коліно петлі Генлє, дистальні звиті канальці, сполучні клітини канальців, основні клітини збірних трубочок | Стимуляція клітинноїпроліферації |
| ***5-HT1B*** | Інгібіціяаденілатциклази | збірнs трубочкикортикальні мозкові артерії (гладком’язевий клітинний шар > ендотеліальний клітинний шар); Коронарні артерії > передсердя > шлуночки, епікард; Доброякісні та злоякісні тканини простати; Головний мозок: чорна субстанція, блідий шар >смугасте тіло >мозочкова мигдалина, гіпокамп, септальний регіон, гіпоталамус; Трійчастий ганглій;Головний мозок: чорна субстанція, блідий шар >хвостате ядро, путамен, прилегле ядро, центральна сіра речовина, гіпокампальне утворення > різні кортикальні регіони;Головний мозок: смугасте тіло, кора, латеральнеколінчасте ядро,ядра шва | Вазоконстрик-ція |
| ***5-HT1D*** | Інгібіціяаденілатциклази | Доброякісні та злоякісні тканинипростати;Блідий шар > фронтальна кора > путамен;Спинний мозок:задній ріг > вентральний ріг;Слабо виражені у коронарнихартеріях, передсердях, шлуночках серця і епікарді;Трійчастий ганглій | Виділення гормонуросту |
| ***5-ht1e*** | Інгібіціяаденілатциклази | Путамен >фронтальна кора,блідий шар;Кортикальні області,хвостате ядро,путамен, мозочковамигдалина |  |
| ***5-HT1F*** | 5-HT1F5-HT1F | Головний мозок,матка (ендометрій і міометрій), брижа;Шлуночкова стінка > передсердя,епікард, коронарні артерії;Головний мозок: пластинка V фронтальної кори у великих пірамідальних клітинах,Гіпокампальні пірамідальні клітини, таламічні ядра і задній шов |  |
| ***5-HT2A*** | Стимуляціяфосфоліпази C | Передсердя, коронарні артерії > шлуночкова стінка, епікард;ЦНС: парагіпокампальна звивина і Неокортикальні регіони (поверхнева і середня пластини) > зубчаста звивина, гіпокамп (усі поля), підлягаюча тканина;Спинний мозок: задній ріг | Спазм коронарнихартерій;Посилення тромбоцитарної активації індукованоїAДФ (аденозин-діфосфатом) ітромбіном |
| ***5-HT2B*** |  | Матка, трахея, тонкий кишечник >печінка, серце, яєчники, скелетні м’язи, головний мозок, нирки, яєчки, плацента, передміхурова залоза, підшлункова залоза |  |
| ***5-HT2C*** | Стимуляціяфосфоліпази C;Інгібіціяаденілатциклази | Неактивнілімфоцити |  |
| ***5-HT4*** | Стимуляціяаденілатциклази;Активація Ca2+каналів і інгібіція K+каналів упередсерднихміоцитах і нейронах | Головний мозок: хвостате ядро > лінзоподібні/ сочевицеподібні ядра, чорна субстанція, гіпокамп, фронтальна кора;Серце: передсердя, шлуночки;Головний мозок: стріато-нігральнасистема > гіпокамп, кора і бугорок;  Головний мозок: задні ганглії (каудальне ядро, путамен, прилегле ядро), гіпокампальне утворення;Головний мозок: задні ганглії (каудальне ядро, путамен, прилегле ядро, бліде ядро, чорна субстанція) > мозочкова мигдалина, гіпокампальне утворення, кора; Гладенькі м’язи прямої кишки;Сплетіння Ауербаха (myenteric plexus) і гладенькі м’язи товстої кишки;Стравохід, передсердя, сіноатріальний вузол, наднирники;Головний мозок: фронтальна кора,гіпокамп > хвостате ядро, путамен > бліде ядро, чорна субстанція | Потенціювання ЦНС-опосередкованогоскорочення детрузора(м’язів сечовогоміхура);Стимуляція секреціїальдостерону укортикальному шарінаднирників;Стимуляціявипорожнення шлунку;Розслаблення товстоїкишки;Стимуляціяперистальтичногорефлексу (позростанню скорочення іза спаданнямрозслаблення);Миготлива аритмія |
| ***5-ht5a*** | Інгібіціяаденілатциклази;Стимуляціяфосфоліпази C | Неактивні лімфоцити;Головний мозок: мозочкова мигдалина, хвостате ядро, мозочок, гіпоталамус, чорна субстанція, таламус;Не виражені у периферичних тканинах;Головний мозок: неокортикальні, гіпокамп, мозочок (клітини Пуркін’є, зубчаста звивина і гранулярні клітини) |  |
| ***5-ht5b******5-HT6*** | Стимуляціяаденілатциклази;Стимуляціяфосфоліпази C | Усічений нефункціональний 5-HT6 рецептор із 289 bp делецією регіону кодування ідентифікований у хвостатому ядрі і чорній субстанції людського мозку |  |
| ***5-HT7*** | Стимуляціяаденілатциклази | Серце: стінка шлуночка > епікард>передсердя, коронарні артерії; Коронарні артерії > головний мозок > низхідна ободова кишка, клубова кишка; Мозочкова мигдалина, аорта, кора головного мозку, гіпокамп, таламус, тонкий кишечник > селезінка, підшлункова залоза, шлунок, нирки; ЦНС: трійчастий ганглій; ЦНС: супрахіазматичне ядро |  |

# **9.6 Медіатор глутамат**

Рис. Глутаматний синапс

Дев'яносто відсотків нейронів кори використовують глутамат - основний збудливий медіатор, що збільшує ймовірність розвитку аксонного потенціалу дії на постсинаптичному нейроні при вивільненні в синаптичну щілину. У людському мозку глутамат найчастіше використовується великими пірамідними нейронами кори і глибших структур мозку. Також цей медіатор нерідко використовується в синапсах,щл модифікуються, обумовлюючи навчання. Оскільки глутамат являє собою найважливіший трансмітер ЦНС, як засіб для наркозу застосовують фармакологічний препарат кетамін, який представляє собою антагоніст глутамату.

Глутаматергічна сигналізація вимагає участі трьох клітин. Глюкоза є одним з проміжних метаболітів при синтезі глутамату. Глутамат прямо відкриває неспецифічний іонний канал для катіонів. Існує, принаймні, три основних типи постсинаптичних рецептори, у кожного з яких багато підтипів. Вони розрізняються по своїй здатності зв'язуватися з екзогенними агоністами. До цих рецепторів відносяться іонотропні рецептори - ліганд - керовані катіонні канали NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (α-аміно-3 - гідрокси-5-метил-4-изоксазол-пропіонова кислота) і метаботропний mGluR1-5, дія якого здійснюється через ІФ3/ДАГ (інозитолтрифосфат/діацил - гліцерол).

Через катіонний канал AMPA в постсинаптичну область входять іони Na+, які деполяризують постсинаптичну мембрану. На відміну від AMPA, NMDA-канал відкривається, якщо постсинаптична мембрана досить деполяризована. Через цей канал в постсинаптичну область надходять і іони Na+ і Са2+. Вхід Са2+ в клітину призводить до активації протеїнкінази С. Паралельно Са2+ зв'язується в комплекс з кальмодуліном і активує Са2+/кальмодулін кіназу II. Обидва ці процеси спрямовані на фосфорилювання синаптичних білків. В результаті запускається процес введення додаткових AMPA - рецепторів у постсинаптичну мембрану, який сприяє тривалому потенціюванню - довготривалму синаптическому потенціюванню (Long-Term potentiation - LTP).

Варто відзначити, що надмірне збудження багатьох NMDA синапсів може необоротно пошкодити постсинаптичні клітини (так звана ексайтотоксичність - цитотоксичність, властива збудливим нейротрансмітерам). Ексайтотоксичність посилює багато неврологічних захворюваннь, таких, як порушення слуху, перебіг хвороби Альцгеймера або спадкові пошкодження, викликані первинною гіпоксією.

Після реалізації збуджуючого ефекту глутамат із синаптичної щілини видаляється або за допомогою зворотного захоплення в пресинаптичну область, або в клітини глії.