



УДК 612.822.1+612.815.1

РАДИОЛИГАНДНЫЙ АНАЛИЗ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ 5-НТ₁-РЕЦЕПТОРОВ

КОРНЕЕВ А. Я.

НИИ фармакологии АМН СССР, Москва

В обзоре рассматривается проблема гетерогенности рецепторов серотонина. Приводятся данные, касающиеся радиолигандного анализа, физиологических эффектов, эффекторных механизмов и фармакологических свойств 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{1С} и 5-НТ_{1Д}-рецепторов.

Материал, посвященный сравнительному изучению 5-НТ₂ и 5-НТ₃-рецепторов опубликован ранее («Нейрохимия», т. 8, № 4, 1989 г.).

Гиперполяризующие серотониновые рецепторы—5-НТ₁-рецепторы включают как минимум 4 подтипа, которые различаются по фармакологическому профилю, эффекторному механизму, региональному распределению (по последним двум параметрам подтипы 1В и 1Д дублируют друг друга, будучи представленными у различных видов животных) и, видимо, соответствуют различным мембранным белкам (табл. 1, 2). Общим признаком 5-НТ₁-рецепторов является высокая (порядка нмоль) аффинность к серотонину (5-НТ), что позволяет использовать его как радиолиганд.

5-НТ_{1А}-рецепторы

5-НТ_{1А}-рецепторы филогенетически относительно стабильны, они обнаружены у всех исследованных видов млекопитающих [1]. Рецепторы со сходными свойствами присутствуют у *Aplysia* [2]. Вместе с тем, выявлены значительные межвидовые различия в региональном распределении 5-НТ_{1А}-рецепторов по отделам мозга [3]. Так, в гиппокампе крысы наибольшая их плотность наблюдается в зубчатой извилине, тогда как в гиппокампе человека—в *Regio Superior* и в *Subiculum* [1]. В коре мозга крысы концентрация 5-НТ₁-рецепторов выше в глубоких слоях, а в коре мозга человека—в наружных.

Данные по региональному распределению 5-НТ_{1А}-рецепторов в мозгу крысы представлены в табл. 1. Наибольшая концентрация отмечена в гиппокампе, латеральных ядрах перегородки, ядрах шва, энторинальной коре. В мозжечке 5-НТ_{1А}-рецепторы не обнаружены [4].

Используя фотоаффинный лиганд 5-НТ_{1А}-рецепторов—*p*-азидо-РАРР, Shih и соавт. показали, что величина *M* полипептида, на котором находятся места связывания, соответствует 55 кД [4].

Радиолигандный анализ. К числу соединений, обладающих высокой аффинностью и селективностью к 5-НТ_{1А}-рецепторам, принадлежит 8-гидроксн-2-(ди-*n*-пропиламино)тетралин (DPAT), 1-[2-(4-аминофе-

нил)этил]-4-(3-трифторметилфенил)пиперазин (РАР), ипсацирон (TVXQ 7821), буспирон, гепирон, флелиноксан, спироксагрин, Wу-47846, NDO-008, MLD-73005EF, MLD-72832, BAY R1531, CGS-18660A [4-10].

Таблица 1

Региональное представительство серотонинергической системы в мозгу крысы

Отдел мозга	Содержание**			Рецепторное связывание***		
	Ядро*	5-НТ	5-ОИУК	5-НТ	1A	1B
Обонятельный бугорок	м	48	80	53	27	31
Перегорodka	д	85		67	51	43
Базальные ганглии:						
прилежащее ядро	д	100	100	38	< 2	37
бледный шар	д			109	0	100
хвостатое ядро	д, м, в ₉			32	< 2	31
Миндалины	д	75		55	8	48
Гиппокамп:	м, д	45	65			
зубчатая извилина				100	100	16
поле СА-1				65	54	19
Гипоталамус	м, д	100	100			
вентромедиальные ядра				79	29	55
медиальные мамиллярные ядра				53	7	47
Таламус	м, д	66	100			
центромедиальные ядра				50	9	42
Скорлупа	м, д			44	13	33
Кора						
фронтальная	м, д	68	34	40	10	32
фронтотриетальная	м, д	55		46	12	35
затылочная	м, д					
Мозжечок	в ₅ , в ₆	8	8	10	< 4	< 4
Средний мозг:	м, д	76	100			
дорзальное ядро шва				69	47	30
медиальное ядро шва				34	20	17
Черное вещество:	д					
ретикулярная часть				81	22	62
компактная часть				24	0	24
Мост: ядро лицевого нерва		40	47	23	13	12
Продолговатый мозг						
ядро спинномозгового пучка тройничного нерва				32	20	16

Примечание. * Ядро, посылающее серотонинергические аксоны в данный отдел мозга. М—медиальное ядро шва, Д—дорзальное ядро шва. ** Концентрации серотонина (5-НТ) и 5-оксиндолюксусной кислоты (5-ОИУК) выражены в % от их содержания в гипоталамусе крысы, равного соответственно 15 пмоль на мг ткани (5-НТ) и 3,4 пмоль/мг ткани. *** Величина специфического связывания [³H]5-НТ и концентрации различных популяций 5-НТ-рецепторов выражены в % от максимальной величины для каждого рецептора.

Наиболее широко для изучения 5-НТ_{1A}-рецепторов используют [³H]DPAT. При помощи этого лиганда в гиппокампе и коре мозга человека выявлен один класс мест связывания с $B_{max} = 136$ и 107 фмоль/мг белка и $K_D = 0,87$ и 0,70 нМ соответственно [3]. В коре мозга крысы B_{max} для [³H]DPAT составляет 132 фмоль/мг белка и $K_D = 1,2$ нМ [11], а в гиппокампе $B_{max} = 405$ фмоль/мг белка и $K_D = 0,98$ нМ [5]. Фармакологический профиль данных мест связывания соответствует 5-НТ_{1A}-рецепторам. Вместе с тем, в полосатом теле мозга крысы выявлено два класса мест связывания [³H]DPAT, один

из которых, как заключают авторы на основании ингибиторного анализа, принадлежит нейрональному транспортеру 5-НТ [12]. Однако данные для полосатого тела мозга были получены при использовании инкубационной среды, не содержащей аскорбиновой кислоты, что мо-

Таблица 2

Подтипы 5-НТ₁-рецепторов

Подтип	5-НТ _{1А}	5-НТ _{1В}	5-НТ _{1С}	5-НТ _{1Д}
Селективный лиганд	DPAT PAPP VMU-7378 MDL 72832 инсапирон буспирон	CGS-12066B		
Радиолиганд	[³ H]5-НТ [³ H]DPAT [³ H]PAPP [³ H]WB-4101 [³ H]инсапирон	[³ H]5-НТ [¹²⁵ I]йодоцнано- пиндолол	[³ H]5-НТ [³ H]мезулергин [¹²⁵ I]йодоЛСД	[³ H]5-НТ [³ H]рауволь- сцин
Агонист	5-карбоксаминотриптамин			5-карбоксаминотриптамин
	MDL 72832 Rи-24. 969 DPAT, PAPP буспирон	CGS-12066B Rи-24. 969 TFMPP		Rи-24. 969
Антагонист	VMU-7378 пропранолол пиндолол метерголин спироперидол	метипетин пропранолол пиндолол метерголин (-) 21-009	мезулергин миансерин	
Отдел мозга с высоким содержанием	гиппокамп ядра шва латеральные ядра перегородки	бледный шар хвостатое ядро черное вещество скорлупа	сосудистые сплетения желудочков	бледный шар хвостатое ядро черное вещество скорлупа
Эффект внутри клетки	cAMP	cAMP	фосфатидилинозитол	cAMP

жет привести к выявлению артефактных мест связывания. Кроме 5-НТ_{1А}-рецепторов, DPAT с аффинностью порядка сотен нМ взаимодействует с α -2-адренорецепторами, по отношению к которым является антагонистом [13] (табл. 3). Лигандами 5-НТ_{1А} рецепторов являются некоторые 3-метилпроизводные DPAT, а также его структурный аналог, соединение NDO-008. Структурно близкий к DPAT 5-метил-3-(ди-п-пропиламино)хроман (MDPAC) и ряд других производных дипропиламинохромана обладают высокой аффинностью и селективностью к 5-НТ_{1А}-рецепторам [5]. [³H]MDPAC выявляет в гиппокампе крысы один класс мест связывания с $B_{max} = 409$ фмоль/мг белка и $K_d = 1,04$ нМ, идентичный по фармакологическим критериям 5-НТ_{1А}-рецепторам. Можно отметить, что величина B_{max} в данном случае идентична полученной при помощи [³H]DPAT.

Представитель группы производных пиримидинил-пиперазина, высокоаффинных к 5-НТ_{1А}-рецепторам, [³H]инсапирон выявляет в гип-

покампе тетенка два класса мест связывания с $V_{max} = 200$ и 540 фмоль/мг белка и $K_d = 1,1$ и $52,0$ нМ соответственно [14, 15]. Высокоаффинные места соответствуют 5-HT_1 рецепторам, в то время как низкоаффинные, вероятно, $\alpha\text{-1}$ -адренорецепторам, также имеющим относительно высокое сродство к этому лиганду [9] (табл. 3). В микромолярных концентрациях [^3H]ипсацирон способен связываться также с $\alpha\text{-2}$ -адренорецепторами [9, 16].

Таблица 3

Аффинность 5-HT_1 селективных лигандов к различным типам моноаминовых рецепторов (IC_{50} , нМ)

Лиганды	Р е с е п т о р ы								
	Серотониновые			Адренилиновые			Дофаминовые Гис*		
	1A	1B	2	$\alpha\text{-1}$	$\alpha\text{-2}$	$\beta\text{-1}$	D1	D2	H1
ВМУ—7378	0.002	9.6	0.26	0.19	>10	>10	>2	0.1	1.95
DPAT	0.010	2.0	5.20	>6	0.4	>10	>2	>2	>1
mDPAC	0.003	0.29	>70				>5		
Ипсацирон	0.010	>8	>3	0.50	2.2	>10		>3	>1
Буспирон	0.020	>10	2.1	1.4	>7		>5	0.38	>4
TFMPP	0.03	0.1	0.15	>5	0.2	>2	>5	>1	
CGS—12066B	0.88	0.05	>6	>6	>1	>1		>5	
Иогианопиндолол	0.08	0.002							
WB—1101	0.001			0.001					

Примечание. *—Гистаминовые рецепторы. Данные взяты из работ [5, 9, 16, 22, 29, 92].

Сходный по структуре с ипсацироном [^3H]PAPP (LY 165—163) выявляет в гиппокампе, коре и полосатом теле мозга крысы один класс мест связывания с V_{max} соответственно 400, 160, 52 фмоль/мг белка [4]. Величина K_d во всех отделах соответствовала 1,6 нМ. В мозжечке мест связывания [^3H]PAPP не выявлено, PAPP и такие его аналоги, как п-азидо-PAPP (PAPP с замещением нитрофенила на азидофенил, являющийся фотоаффинной меткой 5-HT_{1A} -рецепторов), и 1-(2-метоксифенил)пиперазин (2-MPP) проявляют 100-кратную селективность к 5-HT_{1A} -рецепторам по сравнению с другим подтипом— 5-HT_{1B} -рецепторами [17]. В микромолярных концентрациях PAPP и 2-MPP взаимодействуют с 5-HT_2 и дофаминовыми D_2 -рецепторами.

Другой представитель этого класса соединений—буспирон также обладает достаточно высокой аффинностью и селективностью к 5-HT_{1A} -рецепторам. Вместе с тем, как видно из табл. 3, он способен взаимодействовать также с дофаминовыми D_2 -рецепторами, 5-HT_2 -рецепторами и $\alpha\text{-1}$ -адренорецепторами в концентрации порядка 100—1000 нМ [9, 16, 18—20]. Сходный с буспиронем по фармакологической активности структурный аналог гепирон (Mj 138—05) не проявляет сродства к дофаминовым D_2 -рецепторам и обладает значительно меньшим сродством к 5-HT_2 -рецепторам.

Высокую аффинность к 5-HT_{1A} -рецепторам проявляют такие антагонисты α -адренорецепторов, как WB-4101 (табл. 3), йохимбин, коринантин, урапидил [21—23]. Аффинность йохимбина и коринантина к 5-HT_{1A} -рецепторам (IC_{50} для специфического связывания [^3H]DPAT) составляет 120 и 280 нМ, тогда как к $\alpha\text{-1}$ -адренорецепторам соответственно 410 и 330 нМ [22]. В условиях полной блокады $\alpha\text{-1}$ -адренорецепторов (900 нМ празозина) [^3H]WB-4101 выявляет в ко-

ре мозга крысы [21] и человека [22] места специфического связывания с K_d соответственно 3,8 и 3,1 нМ, по фармакологическим критериям идентичные 5-HT_{1A}-рецепторам. Таким образом, многие эффекты йохимбина, коринантина и WB-4101 могут быть опосредованы через 5-HT_{1A}-рецепторы, а не α -1-адренорецепторы. Высокую аффинность к 5-HT_{1A}-рецепторам (IC_{50} =3,9 нМ) проявляет спирокартин—соединение, близкое по структуре к WB-4101.

Таблица 4

Аффинность серотонинергических лигандов к 5-HT₁-рецепторам (IC_{50} , нМ)

Лиганд	Кора				Гиппокамп		
	радиолиганд						
	DPAT [53]	DPAT [53]	DPAT [93]	DPAT [3]	DPAT [8]	Ипсапирон [8]	[³ H]RAPP [14]
5-карбоксаминотриптамин		0,2	1,2	1,1			6
DPAT	1,7	1,9	2,5	2,0	1,7	0,4	5
5-HT	2,9	3,1	5,2	5,1	2,7	1,3	
5-метокси-диметилтриптамин					4,9		
RH 24 969					5,1		
Ипсапирон	5,1	7,2	10,7	8,1	10,0	2,2	8
Буспирон					21,0	11,0	23
(-)-21-009	7,4	11,2	11,2	12,3			
Йодоцианопиндолол	4,1	7,4					
Метергин		5,5	6,2	4,4			
Метерголин	7,7	7,9	13,5	6,8		70,0	20
(-)-Пиндолол	19,0	23,1					
Индоренат		15,8				6,9	
Метителлин	72,4	79,4	151	85			
(-)-Пропаолол	115	215					
Спироперидол	66	83	407	295	210	23	38
TFMPP	33				200		
Млансерин				190			
Мезулергин	275	588	400	323			
Пирепирион	1900	1200	1500	1600			
Кетансерин	1900	1400	3300	3800		1200	1600
Квиазин	3300	3100			4500		

В табл. 4 приведены данные об аффинности ряда соединений к 5-HT_{1A}-рецепторам. Сродство к этим рецепторам психотропных агентов подробно рассмотрено в ряде работ [24—26]. Обращает на себя внимание высокое сродство к 5-HT_{1A}-рецепторам ряда α -1-адренергических (см. выше) и β -адренергических агентов (пиндолол, пропранолол, йодоцианопиндолол). Высокую аффинность проявляет также спироперидол, считавшийся селективным по отношению к D₂-дофаминовым и 5-HT₂-рецепторам. Характерно, что во всех случаях спироперидол является антагонистом [27]. В наномольных концентрациях взаимодействует с 5-HT_{1A}-рецепторами лизурин, считавшийся антагонистом для дофаминовых и адренорецепторов [28]. Высокоселективным антагонистом 5-HT_{1A}-рецепторов является, вероятно, соединение ВМУ 7378, близкое по структуре к буспирону [29]. Как можно видеть из данных, представленных в табл. 4, IC_{50} спироперидола для специфического связывания [³H]RAPP, [³H]ипсапирона в гип-

покампе значительно ниже, чем для 3H DPAT. Одним из возможных объяснений этих результатов является предположение о гетерогенности 5-HT_{1A}-рецепторов. При этом в гиппокампе быка DPAT вызывает все 5-HT_{1A}-рецепторы, а ипсапирон только субпопуляцию, высокоаффинную к спироперидолу.

Физиологические эффекты. Инофоретическая аппликация 5-HT способна ингибировать импульсную активность нейронов гиппокампа [30] и ядер шва [11, 31]. Хотя при исследованиях на срезах гиппокампа показано, что 5-HT способен как увеличивать, так и уменьшать амплитуду популяционного спайка, только ингибирующий эффект опосредован через 5-HT_{1A}-рецепторы [24]. Методом внутриклеточных отведений установлено, что 5-HT и его агонисты — ЛСД, 5-метокси-N,N-диметилтриптамин и лизурид вызывают гиперполяризацию 5-HT нейронов ядер шва [31, 32], и латеральных ядер перекрестка [33], связанную с увеличением K_d проводимости.

Селективные к 5-HT_{1A}-рецепторам лиганды, DPAT [35], ипсапирон [11, 36, 37], буспирон [31, 38, 39] и гефирон [31] дозозависимым образом ингибируют активность 5-HT нейронов ядер шва крысы. Таким образом, рассматриваемые соединения ведут себя как агонисты 5-HT. Тот факт, что пропранолол способен блокировать влияние DPAT и ипсапирона на активность 5-HT нейронов ядер шва [37] подтверждает это заключение. Вместе с тем, основные метаболиты буспирона 1,2-пиримидинил-пиперазин и 5-гидрокси-буспирон не оказывают ингибирующего действия [39]. Предполагают, что в ядрах шва 5-HT_{1A}-рецепторы, опосредующие ингибиторный эффект локализованы на 5-HT нейронах, то есть являются ауторецепторами [40].

На срезах гиппокампа крысы DPAT, ипсапирон и буспирон дозозависимым образом вызывают снижение амплитуды популяционного спайка [36, 41], то есть ведут себя как агонисты 5-HT. Ипсапирон способен также снижать частоту разрядов нейронов гиппокампа [42]. Вместе с тем, ряд данных указывает на то, что в гиппокампе DPAT, ипсапирон и буспирон не являются полными (или чистыми) агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов. Так, при регистрации на срезах гиппокампа методом внутриклеточных отведений DPAT вызывает значительно меньшее увеличение мембранной проводимости, чем 5-HT [43]. DPAT (0.1 мкМ) ингибирует увеличение мембранной проводимости и гиперполяризацию нейронов под действием 5-HT (30 мкМ). Учитывая, что данный эффект наблюдается при достаточно низкой концентрации DPAT, авторы предполагают, что он является скорее антагонистом, чем агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов [43]. Сходные результаты получены при внутриклеточном отведении на срезах гиппокампа в случае буспирона и гефирона [40]. Буспирон вызывает значительно более слабый гиперполяризующий эффект, чем 5-HT, и при совместном введении ингибирует гиперполяризующий эффект 5-HT.

По-видимому, наиболее сильно отличается от 5-HT по величине собственной активности в гиппокампе крысы ипсапирон, который способен ингибировать даже гиперполяризующее действие DPAT [44, 45]. Так, при аппликации с низкой скоростью ипсапирон блокирует подавление нейрональной активности, вызванной DPAT. При аппликации с более высокой скоростью он способен сам вызывать подавление нейрональной активности, однако в значительно меньшей степени, чем DPAT. Таким образом, в отличие от ядер шва, в гиппокампе крысы DPAT, буспирон и ипсапирон являются, по-видимому, не полными, а частичными агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов, причем наименее активным является ипсапирон [31].

При изучении влияния 5-HT_{1A}-селективных агентов на обмен 5-HT показано, что системное введение DPAT снижает скорость обмена 5-HT [46] и содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты [18] в мозгу. DPAT уменьшает скорость освобождения 5-HT в коре [47, 48], в ядрах шва [47, 49], перегородке, среднем мозгу, гипоталамусе [47], супрахиазмальном ядре [44], но не влияет на скорость освобождения 5-HT в гиппокамне [47]—отделе с наибольшей концентрацией 5-HT_{1A}-рецепторов. Интересно отметить, что инесапирон подавляет указанный эффект DPAT в супрахиазмальном ядре, что подтверждает рассмотренные выше данные о его минимальной собственной активности [44]. α -2-Антагонист—идазоксан ингибирует влияние DPAT на обмен 5-HT в супрахиазмальном ядре, в то время как 5-HT₂-антагонист—ритансерин не активен. 5-HT_{1A}-селективный агент, буспирон, в отличие от DPAT, дозозависимым образом снижает скорость обмена 5-HT в гиппокамне [50]. Предполагают, что влияние DPAT и буспирона на обмен 5-HT может быть связано с ингибированием активности 5-HT-нейронов ядер шва. Эффективным блокатером обмена 5-HT в мозгу является также индолол, антагонист 5-HT₁-рецепторов и β -адренорецепторов [51—53]. По данным ингибиторного анализа, его эффект опосредован через 5-HT_{1A}-рецепторы.

Эффекторный механизм. Специфическое связывание селективных, к 5-HT_{1A}-рецепторам [³H]DPAT и [³H]RAPP с мембранами гиппокампа крысы снижается в присутствии GTP. GTP также понижает аффинность буспирона, инесапирона, RU 24 969, 5-метокситриптамина и N,N-диметилтриптамина к местам специфического связывания [³H]DPAT в коре мозга крысы [54]. На основании этих наблюдений можно заключить, что 5-HT_{1A}-рецепторы сопряжены с GTP-связывающим белком (G-белком). Наиболее вероятным эффекторным механизмом, которым 5-HT_{1A}-рецепторы управляют при участии G-белка является система аденилатциклазы.

5-HT способен влиять на синтез cAMP в мозгу, действуя через различные типы 5-HT рецепторов, как предполагают, на различные классы аденилатциклазы [7, 55—58]. Так, по данным Shenker и соавт. [58], 5-HT способен активировать аденилатциклазу гиппокампа морской свинки через два типа рецепторов: высокоаффинный (EC₅₀=43 нМ) и низкоаффинный (EC₅₀=410 нМ). При этом агонистами для высокоаффинного типа рецепторов являются 5-карбоксамидотриптамин (EC₅₀=6 нМ), DPAT (EC₅₀=29 нМ), 5-HT, буфотенин, буспирон (EC₅₀=130 нМ) и гепирон. По данным других авторов, два последних агента ведут себя как частичные агонисты [59]. Спироперидол является антагонистом высокоаффинных 5-HT-рецепторов, кетансерин и соединение MLD7222 не активны. Рассмотренные данные позволяют заключить, что высокоаффинные 5-HT-рецепторы, стимулирующие аденилатциклазу в гиппокамне морской свинки, являются 5-HT_{1A}-рецепторами [58].

В то же время на аденилатциклазу, сопряженную с низкоаффинными 5-HT-рецепторами DPAT и буспирон не влияли. В гиппокампе крысы DPAT и RAPP также стимулируют активность аденилатциклазы с EC₅₀ порядка 30 нМ, при этом EC₅₀ для 5-HT составляет 100 нМ [58, 60]. Вместе с тем, величина максимальной стимуляции для DPAT и RAPP была в два раза меньше, чем для 5-HT, то есть оба агента вли на себя как частичные агонисты. Тот факт, что DPAT, RAPP, буспирон и гепирон являются частичными агонистами 5-HT по влиянию на активность аденилатциклазы, может быть связан с тем, что они влияют только на одну из нескольких 5-HT-чувствительных аденилатциклаз в гиппокамне, а именно, на сопряженную с 5-

НТ_{1A}-рецепторами. Вместе с тем, приведенные результаты согласуются с предположением о том, что перечисленные агенты являются частичными агонистами 5-НТ_{1A} рецепторов, что следует также из рассмотренных выше данных по их электрофизиологической активности.

Наряду со стимулирующим действием на активность аденилатциклазы, для 5-НТ_{1A}-рецепторов продемонстрирован также ингибирующий эффект на индуцированную активность этого фермента. Так, 5-НТ, Ru-24.969 (селективный к 5-НТ₁-рецепторам), DPAT (селективный к 5-НТ_{1A}-рецепторам) ингибируют накопление сАМР, индуцированное вазоактивным кишечным пептидом (VIP) в нейрональных культурах полосатого тела и коры мозга мыши [61]. Аналогичным образом, 5-НТ, 5-карбоксамидотриптамин, DPAT, буспирон и нисапирон в наномолевых концентрациях ингибируют форсколинстимулирующую аденилатциклазу в гиппокампе морской свинки [29, 62, 63]. При этом эффект 5-НТ, 5-карбоксамидотриптамина и DPAT дозозависимым образом блокировали селективный антагонист 5-НТ_{1A}-рецепторов, ВМУ-7378, а также спироперидол. Для восьми исследованных соединений IC₅₀ стимулированной форсколином аденилатциклазы хорошо коррелирует с их сродством к 5-НТ_{1A}-рецепторам [29]. В гиппокампе крысы 5-НТ, DPAT и буспирон ингибируют активность стимулированной форсколином аденилатциклазы, причем максимальный эффект DPAT и буспирона равен 70% и 50% от максимального эффекта 5-НТ. Таким образом, в данном случае DPAT и буспирон ведут себя как частичные агонисты.

Необходимо отметить, что такие агенты, как 5-метоксиприптамин, Ru-24.969 и метерголин оказывают выраженный ингибирующий эффект на активность индуцированной аденилатциклазы в гиппокампе морской свинки, но лишены активности в гиппокампе крысы [63]. Эти наблюдения еще раз подчеркивают межвидовые различия в свойствах 5-НТ₁-рецепторов.

Гетерогенность. Рассмотренные в предыдущих разделах данные позволяют предположить, что 5-НТ_{1A}-рецепторы не являются гомогенной популяцией рецепторов, а включают два или более подкласса. В пользу существования функциональной, а возможно и структурной гетерогенности, свидетельствуют следующие данные. Влияние на активность аденилатциклазы: одна группа рецепторов опосредует стимулирующий, другая—ингибирующий эффект. Фармакологические критерии: а) DPAT, буспирон, нисапирон являются частичными агонистами для одной группы рецепторов и полными—для другой (на 5-НТ нейронах в ядрах шва); б) метерголин, 5-метоксиприптамин, Ru-24.969 являются для 5-НТ_{1A}-рецепторов гиппокампа морской свинки агонистами, а для 5-НТ₁-рецепторов гиппокампа крысы не проявляют активности; в) одна группа рецепторов обладает высокой аффинностью к спироперидолу (IC₅₀=20 нМ), другая—низкой (IC₅₀=200 нМ).

По-видимому, не все рассмотренные данные отражают реальные признаки подклассов 5-НТ_{1A}-рецепторов, однако в целом они достаточно убедительно свидетельствуют в пользу существования таковых. Отметим, что перечисленные различия могут быть связаны с присутствием модулирующего агента, посттрансляционной модификацией молекулы рецептора, сопряжением рецептора с различными типами G-белков и т. д.

5-НТ_{1B}-рецептор

5-НТ_{1B}-рецепторы выявлены в мозгу грызунов и не обнаружены в коре мозга человека, обезьяны, свиньи, а также в гиппокампе

свиньи [11]. Предполагают, что в мозгу человека, обезьяны, свиньи данный подтип рецепторов отсутствует. В табл. 1 представлены данные по региональному распределению 5-HT_{1B}-рецепторов в мозгу крысы [64]. Наибольшие концентрации отмечены в бледном шаре, хвостатом ядре, миндалине, гипоталамусе, черном веществе, ядрах мозжечка, то есть в районах с высокой концентрацией 5-HT и 5-оксиндолакусеной кислоты.

Фармакологические свойства. Предположение о существовании подтипов 5-HT₁-рецепторов возникло в связи с обнаружением среди 5-HT_{1B}-рецепторов субпопуляций, обладающих как высокой (5-HT_{1A}-рецепторы), так и низкой (5-HT_{1B}-рецепторы) чувствительностью к спироперидолу [65]. Как можно видеть, сравнивая данные, представленные в табл. 4 и 5, аффинность 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B}-рецепторов к этому агенту, а также к индоренату различается более чем в 100 раз. Агонист 5-HT-рецепторов квиназин проявляет обратный профиль активности, в 10 раз большее сродство к подтипу 1B. Важной особенностью фармакологического профиля 5-HT_{1B}-рецепторов является высокое сродство и стереоспецифичность к некоторым антагонистам β-адренорецепторов; (—) пропранололу, (—) индололу, соединению (—) 21.009, йоданоиндололу (ICYP). Вместе с тем, 5-HT_{1A}-рецепторы также обладают аффинностью к перечисленным агентам, хотя и несколько меньшей (табл. 4). Например, ICYP дискриминирует «1A» и «1B» подтипы с селективностью в 10—20 раз, что позволяет использовать его для радиолигандного анализа 5-HT_{1B}-рецепторов. При этом для предотвращения связывания ICYP с β-адренорецепторами, к которым он имеет очень высокое сродство ($K_d = 0,01$ нМ), используют изапрепалин (30 мкМ). В этих условиях [¹²⁵I] ICYP выявляет в полосатом теле, коре и гиппокампе крысы один класс мест связывания с $K_d = 0,2$ нМ и $V_{max} = 270, 180$ и 140 фмоль/мг белка соответственно [66, 67].

Избирательность к 5-HT_{1B}-рецепторам проявляют такие производные фенил-пиперазина, как 1-(м-трифторметил)фенил) пиперазин (TFMPP) и 1-(м-хлорфенил) пиперазин (mCPP), для которых аффинность к «1A» и «1B» подтипам различается в 4—5 раз, а также соединение 7-трифторметил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-пирроло(1,2-а)квиноксалин малсат (CGS 12066B), для которого различия в аффинности достигают 10—20 раз [16, 68, 69]. Необходимо отметить, что TFMPP и mCPP обладают также достаточно высокой аффинностью к 5-HT₂-рецепторам и α-2-адренорецепторам. Оба соединения являются метаболитами ряда нейротропных агентов, в частности, mCPP — один из основных метаболитов антидепрессанта trazodona.

Агонист 5-HT-рецепторов Ru-24.969 обладает равным сродством к 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B}-рецепторам. Для фармакологической идентификации 5-HT_{1B}-рецепторов многие авторы используют такой критерий, как чувствительность к Ru-24.969, при отсутствии влияния DPAT, селективного к 5-HT_{1A}-рецепторам [64, 69—74]. При радиолигандном анализе места связывания, соответствующие 5-HT_{1B}-рецепторам, идентифицируют при помощи [³H]5-HT в присутствии 10—100 нМ DPAT [64].

Физиологические эффекты. Тот факт, что региональное распределение 5-HT_{1B}-рецепторов в мозгу крысы хорошо коррелирует с распределением 5-оксиндолакусеной кислоты и 5-HT, свидетельствует об их возможной связи с 5-HT-синапсами. Действительно, ауторецепторы, локализованные на 5-HT-синапсах и регулирующие выброс серотонина, проявляют ряд признаков, характерных для 5-HT_{1B}-рецепторов. Среди таких признаков можно отметить хорошую

корреляцию между аффинностью ряда соединений к 5-HT_{1B}-рецепторам и их действием на выброс синаптическими серотонином [16, 72].

В ряде отделов мозга крысы природа 5-HT-рецепторов, регулирующих выброс синаптическими 5-HT, была исследована методами ингибиторного анализа. Так, на срезах фронтальной коры мозга показано, что Ru-24.969 ингибирует индуцированный K⁺ выброс [³H] 5-HT с эффективностью, сходной с 5-HT [71, 73]. Максимальный эффект достигается при концентрациях порядка 1 мкМ. Блокаторами действия 5-HT и Ru-24.969 являются метипетени, метерголин, пропранолол и кветиазин. Отметим, что последнее соединение считают агонистом 5-HT. Ритансерин, селективный антагонист 5-HT₂-рецепторов, не влиял на данный эффект. На синапсосомах, выделенных из мозжечка, где 5-HT_{1A} и 5-HT₂-рецепторы, но-видимому, отсутствуют [4], Ru-24.969 был эквивалентен с 5-HT по ингибированию индуцированного K⁺ выброса [³H] 5-HT [70, 74]. Метипетени и пропранолол подавляли этот эффект. В то же время DPAT, спироперидол, цитансерин и кетансерин были не активны. На синапсосомах гиппокампа 5-HT, TFMPP, Ru-24.969 и CGS-12066B являются ингибиторами индуцированного K⁺ выброса [³H] 5-HT [16, 75]. Метипетени и пропранолол блокируют данный эффект. Вместе с тем, DPAT в концентрациях до 3 мкМ не влияет на индуцированный выброс и не блокирует эффект агониста. Спироперидол, метисергид и кетансерин также были неактивны. На срезах гиппокампа кролика 5-HT также является ингибитором индуцированного K⁺ выброса [³H] 5-HT [76]. Метипетени блокирует этот эффект. Рассмотренные данные свидетельствуют о том, что 5-HT_{1B}-рецепторы являются пресинаптическими ауторецепторами в мозгу крысы и, возможно, кролика. В то же время 5-HT_{1B}-рецепторы могут быть и пресинаптическими гетерорецепторами. Так, на препаратах синапсом гиппокампа крысы 5-HT и Ru-24.969 ингибируют индуцированный выброс AX, в то время как DPAT не оказывает такого действия [77]. Метипетени и пропранолол подавляют указанный эффект, тогда как спироперидол, метисергид и кетансерин не активны.

Таким образом, по отношению к эффектам 5-HT, опосредованным 5-HT_{1B}-рецепторами и приводящим в рассмотренных выше случаях к подавлению выброса медиатора, такие соединения как Ru-24.969, TFMPP и CGS-12066B являются агонистами, а метипетени, метерголин, пропранолол и цитанопиндол—антагонистами.

Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что 5-HT_{1B}-рецепторы негативно сопряжены с аденилатциклазой [65].

5-HT_{1C}-рецептор

Изучение параметров связывания 5-HT лигандов в сосудистом сплетении желудочков мозга показало, что в этой ткани присутствует только один особый подтип 5-HT-рецепторов, проявляющий высокую аффинность к 5-HT и названный 5-HT_{1C}-рецепторами [76, 78, 79]. У всех исследованных видов животных, а также у человека максимальное содержание 5-HT_{1C}-рецепторов в мозгу обнаружено именно в сосудистых сплетениях желудочков. В других отделах их содержание в 10—100 раз меньше [64, 80]. Можно отметить значительное сходство в региональном распределении в мозгу 5-HT_{1C}-рецепторов, с одной стороны, и бензодиазепиновых рецепторов периферического типа с другой [80, 81]. В обоих случаях наибольшие концентрации выявлены в сосудистых сплетениях и следовые—в других отделах

Таблица 5

Аффинность серотонинергических лигандов к 5-HT_{1B}-рецепторам (IC₅₀, нМ)

Лиганд	Радиолиганд		
	1-1111* [53]	5-HT [16] IC ₅₀ (нМ)	5-HT [8]
1-йодо-5-гидроксииндол	0.39		
(-)-21-009	0.41		
Rh 24.969	3.80		
5-карбоксамидотриптамин	5.1		160
TFMRP		9.0	960
5-HT	25.0	5.7	7.5
(-)-21-009	46.0		
(-) Пропранолол	47.0		
Метитенин	50.0		
CGS 12066B		51.0	
(-) Пиндолол	78.0		
Метергин	250		
Квинэлин	316		7100
Кетансерин	1900	10000	
Индоренат	3600		
Спароперидол	4800		18000
Пирепитрон	6600		
Ипсанитрон		8000	17000
DRAT	63000	3000	31000
Мезулергин	13000		

Примечание. *—йодо-5-гидроксииндол.

Таблица 6

Аффинность серотонинергических лигандов к 5-HT_{1B}-рецепторам (IC₅₀, нМ)

Лиганд	Ссудистое сплетение свинья		ж-лудочков мозга человек		кора крыса	
	радиолиганд					
	ME3 [53]	1-1111** [57] [94]	5-HT [78]	ME3 [80]	1-1111 [78]	ME3 [53]
Метерголин	0.5	0.01		0.7		1.0
Мезулергин	1.6	9.5	4.0	4.2		2.1
Мезансерин	10.0	9.1	12.6	6.5	1.9	7.9
Метитенин	27.5	5.5	3.1	1.3		1.7
Метергин	46.8		43.7			
5-HT	33.1	81.0	19.6	166	30.0	15.8
Пирепитрон	60	59	12.6	52		15.1
Кетансерин	98	98	158	186	25.0	76.0
Квинэлин	186	575				23.0
Rh 24.969	400	407	158	540		910
Спароперидол	1150	705	20000	8360		1700
(-) Пропранолол	324	1580			741	1400
Фентоламин	895	1230			1240	1120
5-Карбоксамидотриптамин	616	3600		4200		17800
(-)-21-009	5200	2000	20000	52000		11000
DRAT	7200	7600	5100	40000	7700	13000
Йодо-5-гидроксииндол	20000					15000
(-) Пиндолол	34000	8300				

Примечание. *—мезулергин, **—йодо-1111СД.

мозга. Учитывая, что на нейронах периферические бензодиазепиновые рецепторы не выявлены [81, 82], представляется вероятным, что 5-HT_{1C}-рецепторы также локализованы исключительно на ненейрональных элементах мозга. Этот вывод подтверждается данными о том, что в сосудистых сплетениях 5-HT_{1C}-рецепторы присутствуют только на мембранах эндотелиальных клеток [78].

Радиолигандный анализ. Высокоаффинный лиганд 5-HT_{1C}-рецепторов [³H]мезулергин связывает в сосудистом сплетении желудочков мозга человека и свиньи один класс мест связывания с K_d 1,7 нМ и V_{max} = 870 и 530 фмоль/мг белка соответственно [88]. При этом в коре мозга человека K_d для [³H]мезулергина также равнялась 1,7 нМ, тогда как V_{max} не превышала 9 фмоль/мг белка, то есть была почти в 100 раз меньше, чем в сосудистом сплетении. При помощи другого лиганда [¹²⁵I] ЛСД в сосудистом сплетении желудочков мозга свиньи также выявлен один класс мест связывания с V_{max} = 360 фмоль/мг ткани и K_d = 0,55 нМ [83]. Места связывания [³H]мезулергина, [¹²⁵I] ЛСД, а также [³H]5-НТ в сосудистых сплетениях мозга человека, свиньи, крысы характеризуются сходным фармакологическим профилем (табл. 6). При этом по фармакологической специфичности 5-HT_{1C}-рецепторы значительно отличаются от других подтипов 5-HT₁-рецепторов (табл. 4, 5, 6). Они обладают значительно более низким сродством к таким агентам как 5-карбоксамидотриптамин, RU-24.969, (—) 21—009, пиндололу, йодошанопиндололу. Вместе с тем, 5-HT_{1C}-рецепторы проявляют высокую аффинность к ряду антагонистов 5-HT-рецепторов: мезулергину, мнсансерину, метерголину. В целом, по фармакологическому профилю 5-HT_{1C}-рецепторы довольно близки к 5-HT₂-рецепторам (что хорошо согласуется со сходством в их эффекторных механизмах), однако отличаются от последних по аффинности к 5-НТ, спироперидолу, кетансерину и некоторым другим лигандам.

Эффекторный механизм. Действие агониста на 5-HT_{1C}-рецепторы эндотелиальных клеток сосудистых сплетений приводит к подавлению секреции спинномозговой жидкости [84].

Для изучения внутриклеточного ответа на активацию 5-HT_{1C}-рецепторов их экспрессию вызывали в ооцитах *Xenopus laevis* путем инъекции плазмиды МРНК (5—6 кБ), кодирующей полипептид рецептора, которая была выделена из панломы сосудистых сплетений желудочков мозга мыши [85]. На мембранах таких ооцитов выявляются функционально активные 5-HT_{1C}-рецепторы, способные вызывать изменения мембранного потенциала при действии 5-НТ. Вместе с тем, другие типы 5-НТ-рецепторов на ооцитах отсутствуют. С использованием данной модели показано, что внутриклеточные эффекты 5-HT_{1C}-рецепторов опосредованы взаимодействием с G-белком и выражаются в стимуляции фосфолипазы С, активации обмена фосфатидилинозитолов и Ca²⁺-зависимого Cl-канала [85]. На переживающей ткани сосудистых сплетений 5-НТ также вызывает активацию обмена фосфатидилинозитолов, при этом концентрация полумаксимальной стимуляции составляет 50 нМ [86, 87]. Мнсансерин, кетансерин и спироперидол ингибируют этот эффект с IC₅₀ = 12, 130 и 6200 нМ, что хорошо совпадает с аффинностью к 5-HT_{1C}-рецепторам. Необходимо отметить, что в коре мозга, где активацию обмена фосфатидилинозитолов вызывают 5-HT₂-рецепторы, концентрация полу-

максимальной стимуляции для 5-HT в 100 раз больше, чем в сосудистом сплетении.

Интересно отметить, что внутрижелудочковое введение крысе 5, 7-дигидроэргинамина, вызывающее дегенерацию 5-HT-нейронов ядер шва, приводит к значительному увеличению эффекта 5-HT в сосудистом сплетении желудочков [88]. Предполагают, что это связано с идикуцией или возрастанием чувствительности 5-HT_{1C}-рецепторов энтеринальных клеток сплетений в ответ на хронической дефицит медиатора. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что 5-HT₁-рецепторы находятся под непрерывным (тоническим) контролем серотонинергической системы мозга. Другими словами, постоянная активность 5-HT-нейронов подавляет избыточную продукцию спинномозговой жидкости [84].

5-HT_{1D}-рецепторы

В ряде работ показано, что в мозгу приматов [³H]5-HT способен связываться не только с 5-HT_{1A} и 5-HT_{1C}, но как минимум еще с одним подтипом 5-HT₁-рецепторов [89, 90]. Так как 5-HT_{1B}-рецепторы в мозгу приматов не выявлены, этот подтип назван 5-HT_{1D}-рецептором. Распределение 5-HT_{1D}-рецепторов в мозгу человека, быка, свиньи аналогично распределению 5-HT_{1B}-рецепторов в мозгу крысы [91]. Учитывая данные о сходном эффекторном механизме обоих подтипов рецепторов, считают, что 5-HT_{1D}-рецепторы в мозгу приматов являются аналогом 5-HT_{1B}-рецепторов мозга грызунов [65, 91].

Места связывания, соответствующие 5-HT-рецепторам, могут быть выявлены в мозгу человека и быка при помощи [³H]5-HT в присутствии 100 нМ DPAT (подавляющего связывание с 5-HT_{1A}-рецепторами) и 100 нМ мезулергина (подавляющего связывание с 5-HT_{1A}-рецепторами). В данных условиях E_{max} для [³H]5-HT в коре и хвостатом ядре мозга человека составляет 110 и 240 фемоль/мг белка и K_d = 3—5 нМ [91]. 5-HT_{1D}-рецепторы проявляют высокое сродство к таким агонистам, как 5-карбоксамидотриптамин, 5-метоксидотриптамин, 5-HT, триптамин (расположены в порядке убывания сродства). Вместе с тем, они обладают крайне низкой аффинностью к DPAT, буспирону, пропранололу, пиндололу.

При изучении эффекторного механизма 5-HT_{1D}-рецепторов получены данные об их ингибирующем влиянии на активность аденилатциклазы [65]. Действительно, в черном веществе мозга телянка 5-HT ингибирует форсколин-активированную аденилатциклазу, тогда как DPAT лишен такого действия. Данный эффект резистентен к шанопиндололу, спироперидолу, мiansерину. Вместе с тем, метитепин является антагонистом, на основании чего авторы заключают, что действие 5-HT опосредовано 5-HT_{1D}-рецепторами.

BRAIN SEROTONIN RECEPTORS: RADIOLIGAND ANALYSIS AND FUNCTIONAL HETEROGENEITY

KORNEYEV A. YA.

Institute of Pharmacology, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow

This is a short review on localization and peculiarities of brain serotonergic neurons. Properties of brain serotonin receptors are considered from the following viewpoints: methodology of radioligand analysis of serotonin receptors and their classification; radioligand analysis, pharmacology and effector mechanism of 5-HT₂ receptors; radioligand analysis, pharmacology and effector mechanism of 5-HT₃ receptors.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Koller C., Ritscher A. G., Lang W., Chan-Paluy V.* Neurosci. Lett., v. 72, p. 43—48, 1986.
2. *Ram J. L., Kreiman M. A., Gole D.* Eur. J. Pharmacol., v. 139, p. 247—250, 1987
3. *Чыер D., Pizos A., Probst A., Palacios J. M.* Brain Res., v. 376, p. 85—96, 1986
4. *Shih J. C., Asarch K. B., Rauson R.* Psychopharmacol. Bull., v. 22, p. 818—824, 1986.
5. *Cossero J. M., Cozlan H., Spampinato U., Perdicakis C., Guillaumont G., Pichat L., Hamon M.* Eur. J. Pharmacol., v. 140, p. 143—155, 1987.
6. *Mir A. K., Hibert M., Tricklebank M. D., Middlemiss D. N., Kidd E. J., Fozard J. R.* Eur. J. Pharmacol., v. 149, p. 107—121, 1988.
7. *Peroutka S. J.* Neuropharmacol., v. 23, p. 1487—1492, 1984.
8. *Peroutka S. J.* Brain Res., v. 344, p. 167—171, 1985.
9. *Peroutka S. J.* Biol. Psychiatr., v. 20, p. 971—979, 1985.
10. *Peroutka S. J., Heurtag R. E., Mank M. D., Kocsis J. D.* Psychopharmacol., v. 22, p. 813—817, 1986.
11. *Sprouse J. S., Aghajanian G. K.* Soc. Neurosci. Abstr., v. 11, p. 47, 1985.
12. *Schoemaker H., Langer S.* Eur. J. Pharmacol., v. 124, p. 371—373, 1986.
13. *Crist J., Sarprenant A.* Brit. J. Pharmacol., v. 92, 341—348, 1987.
14. *Dompert W. U., Glaser T., Traber J.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm., v. 328, p. 467—470, 1985.
15. *Glazer T., Traber J.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm., v. 329, p. 211—215, 1985,
16. *Neale R. F., Fallon S. L., Bayar W. C., Wastley W. F., Martin L. L., Stone G. A., Glaeser B. S., Sinton C. M., Williams M.* Eur. J. Pharmacol., v. 136, p. 1—9, 1987.
17. *Glennon R. A.* Neurotransmission, v. 2, № 1, 1986.
18. *Hjortu R. S., Lindberg P., Sanchez D., Wikstrom H., Arvidsen L. E., Hackel G., Nilson J. L. G. J.* Neural Trans., v. 55, p. 169—188, 1982.
19. *Корнеев А. Я., Фактор М. И. Аи Ч. Т. Б.* Бюл. эксперим. биол. и мед., № 1, с. 41—43, 1988.
20. *Ribblt L. A., Taylor D. P., Eison M. S., Stauton H. C. J.* Clin. Psychiatry v. 43, p. 11—16, 1982.
21. *Norman A. B.* Eur. J. Pharmacol., v. 106, p. 461—462, 1985.
22. *Peroutka S. J., Gonzales D. A., Shapiro M.* Experimental Neurology, v. 96 p. 344—351, 1987.
23. *Wander T. J., Nelson A., Okazaki H., Richelson E.* Eur. J. Pharmacol., v. 132 p. 115—121, 1986.
24. *Brittain R. F., Butler A., Coates I. M., Fortune D. H.* Brit. J. Pharmacol., v. 90, p. 87P, 1987.
25. *Hadjiconstantinou M., Neff N. H.* Neuropharmacol., v. 22, p. 939—943, 1983.
26. *Wander T. J., Nelson A., Okazaki H., Richelson E.* Eur. J. Pharmacol., v. 143 p. 279—282, 1987.
27. *Lum J. T., Piercey M. F.* Eur. J. Pharmacol., v. 149, p. 9—17, 1988.
28. *Hoyer D.* Brit. J. Pharmacol., v. 90, p. 92P, 1987.
29. *Yocca F. D., Hystop D. K., Smith D. W., Maayan S.* Europ. J. Pharmacol. v. 137, p. 293—294, 1987.
30. *Szgal M.* Brain Res., v. 94, p. 115—131, 1975.
31. *Wahder Maelen C. P., Taylor D. P., Gehlbach G., Eison M. S.* Psychopharmacol., v. 22, p. 807—812, 1986.
32. *Aghajanian, G. K., Vander Maelen C. P.* Brain Res., v. 238, p. 463—469, 1982.
33. *Joels M., Twery M. J., Shinnick-Gallager P., Gallager J. P.* Europ. J. Pharmacol., v. 129, p. 293—294, 1986.
34. *Aghajanian G. K., Lakoski J. M.* Brain Res., v. 305, p. 181—185, 1984.
35. *De Montigny C., Blier P., Chaput Y.* Neuropharmacol., v. 23, p. 1511—1519, 1984.
36. *Roman M. J., Anwyl R.* Eur. J. Pharmacol., v. 132, p. 93—96, 1987.

37. *Sprouse J. S., Aghajanian G. K.* *Europ. J. Pharmacol.*, v. 128, p. 295-258, 1986.
38. *Trulsson M. E., Trulsson T. J.* *Neurochirurgia*, v. 32, p. 1047, 1979.
39. *Vander Maelen C. P., Matheson G. K., Wildermau R. C., Paterson L. A.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 129, p. 123-130, 1986.
40. *Andr are R., Nicoll R. A.* *Soc. Neurosci. Abstr.*, v. 11, 181-185, 1984.
41. *Peroutka S. J., Muuk M. D., Koests J. D.* *Neuropharmacol.*, v. 26 p. 139-146, 1987.
42. *Basse-Tomusk A., Rohrc G. V.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 130, p. 141-143, 1986.
43. *Colino A., Hullivcoll J. V.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 130, p. 151-152, 1986.
44. *Marsden R., Hoyer D.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.*, v. 333, p. 277-286, 1986.
45. *Morlin K. F., Mason R.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 141, p. 479-485, 1987.
46. *Hamon M., Bourcolin S., Gozlan H., Hull M. D., Goetz C., Artand F., Horu A. S.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 160 p. 263-276, 1984.
47. *Hutson P. H., Dourish C. T., Curson G.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 129, p. 347-352, 1986.
48. *Routledge C., Marsden C. A.* *Soc. Trans.*, v. 13, p. 1058-1061, 1985.
49. *Kennet G. A., Markon M., Dourison C. T., Curson G.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 138, p. 53-60, 1987.
50. *Mennini T., Gobbi M., Ponzio F., Garattini S.* *Arch. Int. Pharmacodyn.*, v. 279, p. 40-49, 1986.
51. *Hjorth S., Carlsson A.* *Neuropharmacol.*, v. 24, p. 1143-1146, 1985.
52. *Hjorth S., Carlsson A.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 118, p. 1-12, 1985.
53. *Hoyer D., Engel G., Kalkman H. O.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 118, p. 13-23, 1985.
54. *Schlegel J. R., Peroutka S. J.* *Biochem. Pharmacol.*, v. 35, p. 1943-1949, 1986.
55. *Barbaccia M. L., Frunello N., Chuang D., Costa E. J.* *Neurochem.*, v. 40 p. 1671-1679, 1983.
56. *Shannon M., Buttigaglia G., Glennon R. A., Titeler M.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 109 p. 427-429, 1985.
57. *Stenker A., Maayani S., Weinstein H., Green J. P.* *Mol. Pharmacol.*, v. 109, 427-429, 1985.
58. *Stenker A., Maayani S., Weinstein H., Green J. P.* *Mol. Pharmacol.*, v. 31 p. 357-367, 1987.
59. *Yocca F. D., Maayani S.* *The Pharmacologist*, v. 27, p. 195-199, 1985.
60. *Markstein R., Hoyer D.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.*, v. 333, p. 335-341, 1986.
61. *Weiss S., Sebben M., Kemp D. E., Bockaert J.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 143 p. 279-282, 1987.
62. *Bockaert J., Dumms A., Bonhelat R., Sebben M., Cory R. N.* *Naunyn Schmiedeberg's Arch.*, v. 335, p. 588-592, 1987.
63. *De Voo M., Maayani S.* *The J. of Pharmacol. and Exper. Ther.*, v. 238, p. 248-253, 1986.
64. *Pazos A., Palacios J. M.* *Brain Res.*, v. 346, p. 205-230, 1985.
65. *Hoyer D., Schoeffer I.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 147, p. 145-149, 1988.
66. *Edwards E., Whitaker-Azmitia P. M.* *Neuropharmacol.*, v. 26, p. 93-96, 1987.
67. *Hoyer D., Ehgel G., Kalkman H. O.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 118, p. 1-12, 1985.
68. *Fuller R. W.* *Psychopharmacol. Bull.*, v. 22, p. 825-828, 1986.
69. *Sills M. A., Wolf B. B., Frazer A. J.* *Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 321, p. 480-487, 1984.
70. *Bonanno C., Maura G., Raitary M.* *Eur. J. Pharmacol.*, v. 126, p. 317-321, 1986.
71. *Brazell M. P., Marsden C. A., Nisbet A. P., Routledge C.* *Brit. J. Pharmacol.*, v. 86, p. 209-216, 1985.
72. *Engel G., Gothert M., Hoyer D.* et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.*, v. 322, p. 1-7, 1986.
73. *Middlemiss D. N. J.* *Pharm. Pharmacol.*, v. 37, p. 434-437, 1985.

74. Raiteri M., Maura G., Bonanno G., Pittaluda A. J. *Pharmacol., Exper. Therap* v. 237, p. 644-648, 1988.
75. Maura G., Rocca-tagliata E., Raiteri M. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* v. 334, p. 323-326, 1986.
76. Verbeuren I. J., Coen E. P., Shoups A., Vander Velde R., Baeyens R., De Potter W. P. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, v. 327, p. 102-106, 1984.
77. Maura G., Raiteri M. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 129, p. 333-337, 1986.
78. Yagaloff K. A., Hartig P. R. *J. Neurosci.*, v. 5, p. 3178-3183, 1985.
79. Yagaloff K. A., Hartig P. R. *Mol. Pharmacol.*, v. 29, p. 120-125, 1986.
80. Hoyer D., Pazos A., Probst A., Palacios J. M. *Brain Res.*, v. 376, p. 97-107, 1986.
81. Richards J. G., Mohler G., Hufeley W. *Trans. Pharmacol. Sci.*, v. 3, p. 233-235, 1982.
82. Syapin P. J., Skolnik P. J. *Neurochem.*, v. 32, p. 1047, 1979.
83. Hoyer D., Srvats A. S., Pazos A., Probst A., Palacios J. M. *Neurosci. Lett.*, v. 69, p. 269-274, 1986.
84. Moeda K., *Nihon Univer. J. Med.*, v. 25, p. 155-174, 1983.
85. Lubbert H., Hoffman B. J., Sautch T. P., Van Dyke T., Levins A. J., Hartig P. R., Lester H. A., Davidson N. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, v. 84, p. 4332-4336, 1987.
86. Conn P. J., Sanders-Bush E., Hoffman B. J., Hartig P. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, v. 83, p. 4086-4088, 1986.
87. Sanders-Bush E., Conn P. J. *Psychopharm. Bull.*, v. 22, p. 829-836, 1986.
88. Conn P. J., Jankowsky A., Sanders-Bush E. *Brain Res.*, v. 400, p. 396-398, 1987.
89. Heruig R. E., Peroutka S. J. *J. Neurosci.*, v. 7, p. 894-903, 1987.
90. Waerber C., Diel M. M., Hoyer D., Probst A., Palacios J. M. *Neurosci. Lett.*, v. 88, p. 11-17, 1988.
91. Hoyer D., Waerber C., Pazos A., Probst A., Palacios J. M. *Neurosci. Lett.*, v. 85, p. 357-363, 1988.
92. Leysen J. E. - In: *Neuropharmacology of Serotonin* (ed. A. R. Green), p. 79-116, Oxford University Press, Oxford, New York, 1985.
93. Gilbert M. J., Newberry N. P. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 144, p. 385-389, 1987.

Поступила 16.X.1989