

УДК 612.83:612.015.1:616.8-091.81:616.8-009.7

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНАЯ РОЛЬ АГМАТИНА, ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КЛАССИЧЕСКИМИ НЕЙРОМЕДИАТОРАМИ И УЧАСТИЕ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛИ

*И.В. Дюйзен^{1, 2}, Т.В. Балашова¹, Н.Е. Ламаиш², Л.А. Мнацаканян¹, В.Б. Шуматов¹*¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),² Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17)**Ключевые слова:** нейротрансмиттеры, агматиназа, оксид азота, спинной мозг.

Обзор литературы и данных собственных исследований в области изучения нейромедиатора агматина и распределения агматиназы (фермента деградации агматина) в мозге млекопитающих и человека. Собственные данные свидетельствуют в пользу наличия агматиназы в спинальных и супраспинальных мотонейронах, в интернейронах коры и гиппокампа. Не найдены агматинергические нейроны в задних рогах спинного мозга, однако в данной области иммуноцитохимически агматиназа обнаружена на телах и отростках нейронов. Кроме того, выделена популяция первично-чувствительных нейронов спинальных ганглиев, меняющих уровень активности при развитии воспалительной и нейропатической боли. Установлено наличие агматиназы в небольшой популяции крупных нейронов рострального вентромедиального ядра продолговатого мозга, входящего в состав эндогенной моноаминовой анальгетической системы мозга. Анализ данных литературы позволяет предположить, что в основе антиноцицептивного действия агматина могут лежать его достаточно тесные взаимодействия с нитроксидагетической и моноаминовой системами головного и спинного мозга.

Проблема боли и анальгезии занимает одно из центральных мест в современной биологии и медицине и является предметом мультидисциплинарных исследований [5]. Облегчение страданий пациента, уменьшение или полное устранение боли во время и после операций, травм, заболеваний – одна из самых важных задач повседневной медицинской практики [1, 2, 42, 49]. Основным методом предупреждения и купирования болевого синдрома продолжает оставаться применение лекарственных препаратов: наркотических и ненаркотических анальгетиков [2].

Использование наркотических анальгетиков при выраженных болевых синдромах различного генеза широко распространено в большинстве отечественных и зарубежных стационаров [2, 3, 7, 16, 41]. Однако при их клиническом применении необходимо иметь в виду весь комплекс многообразных центральных и периферических эффектов, опосредуемых опиоидными рецепторами. Каждый подтип рецепторов неспецифичен и участвует в регуляции многих процессов наряду с ноцицепцией, поэтому их фармакологическая активация с помощью экзогенного опиоида в анальгетической дозе может сопровождаться не только анальгезией, но и другими, в том числе нежелательными, побочными эффектами [6]. Социально значимой особенностью опиоидов является способность вызывать пристрастие (аддикцию) ввиду наличия у них эйфоризирующего действия и, как следствие этого,

опиоидную психическую зависимость и злоупотребление (наркоманию) [6].

Одним из способов улучшить лечение острой и хронической боли является применение комбинации болеутоляющих средств, имеющих взаимодополняющие механизмы и временные характеристики действия. Главной целью такого подхода к лечению является обеспечение более сильной болеутоляющей активности по сравнению с активностью каждого из лекарств, входящих в комбинацию. Это преимущество в терапевтическом действии часто достигается при меньших дозах каждого из активных компонентов, потенциально улучшая переносимость и характеристики безопасности анальгетиков. Успешные комбинации улучшают соотношение «риск–польза» путем усиления анальгетического эффекта и уменьшения выраженности побочных реакций. При этом соединение компонентов в одно лекарственное средство упрощает их введение и способствует соблюдению режима приема.

Поскольку центральная регуляция признается специфическим и надежным вариантом управления болью, наиболее часто в комплексный препарат включают анальгетики центрального действия. Известно немало клинических исследований, подтверждающих преимущества комбинаций анальгетиков, в первую очередь опиоидов, с нестероидными противовоспалительными препаратами и парацетамолом (трамадол/парацетамол).

Известно, что анальгетический эффект может создаваться с помощью веществ, непосредственно не взаимодействующих с опиатными рецепторами. Разнородная группа таких препаратов объединяется под общим названием «биполярные модуляторы функции опиатов», или биполярные анальгетики [4, 50]. К их числу относятся центральные симпатомиметики – агонисты α_2 -адренорецепторов (клофелин, мевазерол, дексметедомидин), агонисты имидазолиновых рецепторов (гуанфацин, агматин), антагонисты NMDA-рецепторов (неспецифический антагонист – кетамин), ингибиторы NO-синтазы. Общим свойством этих препаратов является способность потенцировать анальгезию, вызванную наркотическими анальгетиками, препятствовать нарастанию толерантности и эффективно блокировать вегетативные и поведенческие симптомы абстинентного синдрома. Кроме того, каждое из этих веществ обладает собственной антиболевой активностью. В настоящее время в качестве потенциальных биполярных анальгетиков рассматриваются препараты,

действие которых имитирует эффекты нейромедиатора агматина, относительно недавно открытого в мозге млекопитающих и человека.

Агматин является эндогенным полиамином, образующимся при декарбоксилировании аргинина. В мозге фермент синтеза агматина аргинин-декарбоксилаза располагается на внутренней мембране митохондрий, в отличие от аналогичного фермента у бактерий, имеющего цитозольную локализацию [51]. Биохимические механизмы образования и дальнейшего метаболизма агматина достаточно консервативны и сходны у бактерий, растений, беспозвоночных и позвоночных животных [51]. Ферментом агматиназой он гидролизуется до путресцина – предшественника других биологически активных полиаминов: спермина, спермидина. Метаболизм агматина тесно связан также с биосинтезом важнейших нейромедиаторов мозга – глутамата и γ -аминомасляной кислоты [39].

Фермент аргининосукцинатсинтетаза восполняет пул эндогенного аргинина, используя в качестве источника его синтеза цитруллин. В клетках (хотя и не во всех органах) существует также система образования аргинина *de novo*, которая активируется в условиях недостаточного поступления аминокислоты с пищей. Основу этой системы формирует группа митохондриальных ферментов – орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоил-фосфат-синтетазы, эффективная работа которых зависит от достаточного уровня в клетке аспарагиновой кислоты [35]. Следует отметить, что данный синтетический механизм функционирует в слизистой оболочке тонкого кишечника, отчасти – в почках и отсутствует в тканях мозга.

Гидролиз аргинина с образованием орнитина и мочевины осуществляется с помощью двух изоформ аргиназы – цитозольной, с преимущественной локализацией в печени [34], и митохондриальной, максимальная активность которой описана в почках, тонкой кишке и мозге [25].

При участии аргининдекарбоксилазы аминокислота превращается в биогенный амин агматин, являющийся предшественником целой группы полиаминов (путресцина, спермина, спермидина), биологические эффекты которых в настоящее время находятся в сфере пристального внимания исследователей [43].

Современные авторы трактуют роль агматина как нового нейротрансмиттера центральной нервной системы. Он синтезируется в нервных клетках, депонируется в синаптических везикулах, высвобождается из аксонов при деполяризации кальцийзависимым механизмом, инактивируется путем обратного захвата при участии ферментов деградации и действует на соответствующие постсинаптические рецепторы. С высокой аффинностью он связывается со всеми подклассами α_2 -адренорецепторов и имидазолиновыми рецепторами и блокирует лигандзависимые катионные каналы NMDA-глутаматных рецепторов [26]. Описанные к настоящему времени нейромедиаторные свойства агматина делают весьма привлекательным для

решения фундаментальных и прикладных задач исследование нейрофизиологических процессов с участием агматинергической системы мозга. Достоверно показана вовлеченность данного нейромедиатора в реализацию таких патологических состояний, как депрессия, судорожная активность, наркотическая зависимость, а также болевой синдром. Однако, несмотря на высокую актуальность подобного рода исследований, многие аспекты организации агматинергической системы мозга остаются неизученными или содержат много противоречивых данных. В частности, до настоящего времени отсутствует детальная характеристика нейронов, синтезирующих данный нейротрансмиттер в головном и спинном мозге человека и животных. Неизвестны локализация и топографические взаимодействия агматина с известными нейромедиаторами в различных регионах центральной нервной системы. Кроме того, отсутствует единодушное мнение относительно условий, при которых работа ферментов метаболизма агматина обеспечивает синаптическую деградацию трансммиттера либо направлена на синтез других нейроактивных полиаминов. И наконец, неизвестна роль агматина в процессах нормального функционирования мозга.

Большинство имеющихся в литературе данных о распределении структур нервной системы, использующих агматин в нейротрансмиссии, основано на иммунохимическом выявлении основных ферментов его метаболизма. Аргинин-декарбоксилаза (ключевой фермент синтеза агматина) обнаружена в мозге крыс, а также – в желудке, тонкой кишке и аорте [43].

Вопрос о распределении агматиназы (ключевой фермент деградации агматина) в мозге млекопитающих до настоящего времени не имеет единодушного ответа. Так, по данным M. Sastre et al. [46, 47], фермент преимущественно локализуется в гипоталамусе, меньшую активность он демонстрирует в продолговатом мозге и гиппокампе и минимальную – в коре и стриатуме крыс. В работе H.-G. Bernstein et al. [10], напротив, показано, что агматиназопозитивные корковые и гиппокампальные интернейроны представлены достаточно обширной популяцией, кроме того, фермент синтезируют практически все нейроны Пуркинье в мозжечке, и небольшую активность имеют некоторые ядра эпифаламуса и гипоталамуса. Проведенные нами исследования свидетельствуют о локализации данного фермента в спинальных и супраспинальных мотонейронах, а также подтверждают данные о высокой активности агматиназы в интернейронах коры и гиппокампа. Кроме того, была обнаружена популяция первично-чувствительных нейронов спинальных ганглиев, меняющих уровень активности при развитии воспалительной и нейропатической боли (рис., а, б, на с. 37).

Проведенные нами исследования подтверждают данные J. Otake et al. [37] об отсутствии агматинергических нейронов в задних рогах спинного мозга, при этом здесь выявляется большое число иммунопомеченных имидазолиновых рецепторов, демонстрирующих

высокую степень связывания с лигандом. Результаты иммуноцитохимической детекции агматиназы свидетельствуют о распределении фермента деградации агматина на телах и отростках нейронов задних рогов спинного мозга (рис., в, на с. 37). Такая локализация агматиназы позволяет предполагать, что антиноцицептивный эффект агматина обеспечивается в первую очередь за счет его высвобождения из терминалей первичных афферентов в задних рогах спинного мозга [23]. Во-вторых, агматин может включаться в организацию спинальных болевых рефлексов за счет изменения активности в мотонейронах. Не исключается также влияние агматина на функцию спинальных ворот боли за счет нисходящих катехоламинергических проекций. Это предположение имеет пока лишь косвенное подтверждение, основанное на том, что главный источник норадренергических нисходящих проекций – голубоватое пятно – содержит большую порцию агматин-иммунореактивных нейронов [37]. Кроме того, агматиназа, согласно проведенным нами исследованиям, локализована в небольшой популяции крупных нейронов рострального вентромедиального ядра продолговатого мозга (рис., г, на с. 37). Это ядро, как известно, входит в состав эндогенной моноаминовой анальгетической системы мозга.

Участие агматина в ноцицепции и системе модуляции боли исследуется с конца 1990-х годов. Несмотря на единодушие авторов относительно антиболевой активности экзогенно введенного агматина [15, 18, 20, 24, 40, 50, 56], до настоящего времени остается нерешенным ряд важных вопросов о механизмах реализации данных эффектов, роли эндогенного агматина в целостной реакции организма на острую и хроническую боль, особенностях его взаимодействия с про- и антиболевыми нейротрансмиттерными системами, а также о динамике активности эндогенной агматинергической системы в развитии болевого синдрома и при лекарственном обезболивании. Наконец, полностью отсутствуют данные о реакции агматинергической системы человека на боль.

У интактных животных введение агматина не изменяет порога болевой чувствительности, а его анальгетические эффекты реализуются в условиях развитого болевого синдрома. Так, на моделях острой (ноцицептивной), тонической (формалиновой), воспалительной (каррагинановой) и нейропатической боли показано, что агматин при интратекальном и внутрибрюшинном введении в разных дозировках способен уменьшать выраженность боли в большинстве использованных тестов, за исключением тестов на термическую ноцицепцию – теста горячей пластины и теста отведения хвоста [52].

Некоторые исследования механизмов антиноцицептивного действия агматина объясняют этот эффект его влиянием на систему синтеза оксида азота и взаимодействие с глутаматными рецепторами [20, 27, 32]. Известно, что глутамат является основным нейромедиатором, обеспечивающим на сегментарном уровне трансмиссию болевого сигнала и формирование

процессов центральной сенситизации [33]. Его влияние на AMPA- и NMDA-глутаматные рецепторы активирует цепь последовательных событий на уровне задних рогов спинного мозга, в результате которых происходит длительная деполяризация ноцицептивных нейронов, высвобождение протеинкиназ, мобилизация ионов Ca^{2+} и дополнительное высвобождение ноцицептивных и/или воспалительных субстанций – оксида азота, простагландинов и др. Данные молекулярные механизмы лежат в основе таких патологических болевых феноменов, как аллодиния и гиперальгезия. В этой связи зарегистрированные эффекты агматина как ингибитора некоторых типов нитроксидсинтаз и антагониста NMDA-глутаматных рецепторов могут обеспечивать некоторые его антиболевые свойства.

Другим возможным молекулярным механизмом антиноцицептивного действия агматина является его взаимодействие с системой адренергической медиации. Норадреналин через α -адренорецепторы участвует в комплексной реакции эндогенной анальгезии за счет нескольких известных механизмов. Симпатическая и стресс-вызванная модуляция боли опосредуется влиянием норадреналина на α_1 -адренорецепторы мозга и вегетативной нервной системы [30]. Антиноцицептивное действие катехоламинов обусловлено их влиянием на α_2 -адренорецепторы норадренергических ядер продолговатого, среднего и спинного мозга. Этот же тип рецепторов, а также имидазолиновые рецепторы I типа обеспечивают потенциацию опиоидной анальгезии, предотвращают увеличение толерантности при хроническом введении опиоидов и корректируют вегетативные и нейрональные сдвиги, сопутствующие развитию абстинентного синдрома [17, 55].

Известно, что агматин не связывается с опиоидными рецепторами, однако имеющиеся в настоящее время данные о его позитивном влиянии на развитие опиоидной анальгезии у мышей [19, 31] и крыс [28] позволяют предположить косвенное участие этого амина в механизмах антиноцицепции, опосредованной системой α_2 -адрено- и имидазолиновых-I рецепторов [11, 54]. В ряде исследований показано, что агматинергическая модуляция опиоидной анальгезии реализуется в большей степени на спинальном (в тесте отведения хвоста), а не на супраспинальном (в тесте горячей пластины) уровне и не вовлекает модуляцию нитроксидергической нейротрансмиссии [44, 45]. Зависимые от имидазолиновых рецепторов антиболевые и опиоидмодулирующие эффекты агматина до настоящего времени не нашли однозначного экспериментального подтверждения. Идазоксан (антагонист имидазолиновых и α_2 -адренорецепторов) либо проявляет, либо не проявляет блокирующее действие на агматиновую модуляцию спинальных ноцицептивных рефлексов [29].

При изучении роли нового нейротрансмиттера агматина в интегративной системе модуляции боли наиболее интересным представляется его взаимодействие с сигнальными механизмами известных нейротрансмиттерных систем. К их числу относится

нитроксида-зависимая медиация с традиционно закрепленной за оксидом азота ролью проболевого фактора. Взаимосвязь между нитроксид- и агматинергической системой в механизмах развития боли становится еще более актуальной в связи с тем, что источником образования обоих сигнальных молекул является единый предшественник – аргинин. Метаболизм этой аминокислоты, протекающий в большинстве органов млекопитающих, включен в очень широкую сеть биохимических процессов, обслуживаемых различными ферментными системами, которые могут быть солокализованы в одной клетке либо иметь тканевую специфичность. Превращение аргинина в цитрулин и оксид азота обеспечивается тремя изоформами NO-синтаз, локализация которых в различных тканях и органах у различных животных и при разных патологических состояниях исследована достаточно полно [38].

Рассматривая вопрос о взаимодействии агматинергической системы и оксида азота и его значении в развитии патологических состояний, совершенно необходимо детально изучить следующие вопросы:

1. Насколько высока степень солокализации систем синтеза (и/или метаболизма) агматина и оксида азота в центрах головного и спинного мозга, и, следовательно, осуществляются ли эти взаимодействия путем конкуренции за субстрат;
2. Насколько взаимозависимы динамические параметры активности обеих систем, происходящих из единого метаболического предшественника, в условиях патологического процесса;
3. Каковы векторы их взаимомодулирующих влияний в условиях болевой патологии;
4. В какой степени один из изучаемых нейромедиаторов влияет на систему синтеза, деградации, синаптические свойства или эффекты активных метаболитов другого нейротрансмиттера;
5. В какой степени и на каком молекулярном уровне данное взаимодействие является взаимным и/или односторонним;
6. Существуют ли и насколько выражены межвидовые отличия в развитии данного рода взаимодействий.

Ряд этих вопросов нашел отражение в современной литературе. В большинстве случаев данные сигнальные механизмы реализуются в противоположных биологических эффектах. Цитостатическому эффекту оксида азота противостоит пролиферативная активность полиаминов, антиболевого действию агматина – проноцицептивная активность оксида азота. При этом в регуляции некоторых биологических процессов оксид азота и агматин выступают в роли синергистов, например, в системе регуляции артериального давления. Агматин-зависимое усиление почечной перфузии определяется локальным уровнем выработки оксида азота [48].

Описана временная динамика активации обеих систем в участках воспаления, где первоначальный всплеск активности NO-синтаз, экспрессия индуцибельной NO-синтазы, генерация высоких и токсических концентраций оксида азота, формирующая

проапоптотический, некротический, цитостатический и цитотоксический эффекты, сменяется в последующую фазу восстановления усиленной продукцией агматина и его активных полиаминовых метаболитов, обладающих ярко выраженными пролиферативными эффектами [14]. В данном случае параллельное течение двух метаболических путей оказывается невозможным благодаря некоторым известным механизмам – конкуренция за субстрат и формирование промежуточных метаболитов оксида азота (NG-гидрокси-L-аргинина, NOHA), оказывающих тормозное влияние на аргиназный-орнитиндекарбоксилазный полиаминовый метаболизм аргинина [13]. Кроме того, оксид азота при избыточной выработке способен прямо нитрозировать орнитиндекарбоксилазу, снижая ее каталитическую активность [9]. Косвенное влияние нитроксида на синтез полиаминов осуществляется при участии интерферона и интерлейкинов 4 и 10, избыточная выработка которых зависит от присутствия оксида азота и способствует усилению продукции агматина в очаге воспаления [36].

В свою очередь агматин является эндогенным ингибитором всех трех форм NO-синтаз [21] – данным эффектом обусловлены нейропротекторные эффекты агматина при нейротравме, где нейротоксическая роль оксида азота считается доказанной [22]. Вместе с тем существует ряд доказательств о селективном ингибировании только индуцибельной формы NO-синтазы и даже – об активирующем влиянии агматина на эндотелиальную NO-синтазу [8, 12]. Не исключено, что направленность взаимомодулирующих влияний между данными системами определяется общим характером метаболической активности органов и тканей и меняется при прогрессировании патологического процесса.

Топографические особенности нейрональных популяций, синтезирующих оксид азота и агматин, согласно собственным наблюдениям и имеющимся в литературе данным, позволяют усомниться в существовании внутриклеточных взаимодействий данных сигнальных систем на синтетическом уровне – нитроксида-зависимые системы имеют преимущественную локализацию в сенсорных и локальных проекционных нейронах, в то время как агматин синтезируется и метаболизируется в популяции мотонейронов. Пожалуй, единственный тип клеток, где возможна (но пока не доказана) солокализация обоих медиаторов, – астроциты мозга. В этих клетках имеются хорошо развитые системы транспорта и внутриклеточного ресинтеза аргинина, а также локализуются ферменты, генерирующие оксид азота и агматин. По-видимому, адекватная интерпретация любых экспериментальных данных, описывающих нитроксид-агматиновые взаимодействия, невозможна без учета глиального компонента – как дополнительного источника аргинина для нервных клеток, как источника синтеза обеих нейроактивных субстанций и как локуса для осуществления их взаимомодулирующих влияний [53, 54].

Литература

1. Анестезиология и реаниматология: руководство для врачей / под. ред. Ю.С. Полушина. СПб.: Элби-СПб, 2004. 720 с.
2. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 320 с.
3. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черненко Л.Ю. Послеоперационная аналгезия // РМЖ. 2011. Т. 11, № 12. С. 707–713.
4. Дюйзен И.В., Ламаш Н.Е. Взаимодействие NO- и норадренергической систем головного мозга в механизмах боли и опиатной аналгезии // Вестник ДВО РАН. 2006. № 2. С. 70–76.
5. Михайлович В.А., Игнатъев Ю.Д. Болевой синдром. Л.: Медицина, 1990. 336 с.
6. Осипова Н.А., Петрова В.В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М.: МИА, 2013. 464 с.
7. Страшнов В.И., Волчков В.А., Бойкова Н.В., Томсон В.В. Современные подходы к устранению болевого синдрома // Анестезиология и реаниматология. 2000. Т. 7, № 3. С. 188–189.
8. Augnet M., Viossat I., Marin J.G. et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by agmatine // Jpn. J. Pharmacol. 1995. Vol. 69, No 3. P. 285–287.
9. Bauer P.M., Buga G.M., Fukuto J.M. et al. Nitric oxide inhibits ornithine decarboxylase via S-nitrosylation of cysteine 360 in the active site of the enzyme // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276, No. 37. P. 34458–34464.
10. Bernstein H.-G., Derst C., Stich C. et al. The agmatine-degrading enzyme agmatinase: a key to agmatine signaling in rat and human brain? // Amino Acids. 2011. Vol. 40, No. 2. P. 453–465.
11. Bhalla, S., Rapolaviciute V., Gulati A. Determination of $\alpha(2)$ -adrenoceptor and imidazoline receptor involvement in augmentation of morphine and oxycodone analgesia by agmatine and BMS182874 // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 651, No 1–3. P. 109–121.
12. Blantz R.C., Satriano J., Gabbai F., Kelly C. Biological effects of arginine metabolites // Acta Physiol. Scand. 2000. Vol. 168, No. 1. P. 21–25.
13. Buga, G.M., Wei L., Bauer P.M. et al. NG-hydroxy-L-arginine and nitric oxide inhibit Caco-2 tumor cell proliferation by distinct mechanisms // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 275, No. 4. P. R1256–R1264.
14. Cook H.T. et al. Arginine metabolism in experimental glomerulonephritis: interaction between nitric oxide synthase and arginase // Am. J. Physiol. 1994. Vol. 267, No. 4 Pt 2. P. 646–653.
15. Courteix C., Privat A.-M., Pelissier T. et al. Agmatine induces antihyperalgesic effects in diabetic rats and a superadditive interaction with R(-)-3-(2-carboxypiperazine-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid, a Ne-methyl-D-aspartate-receptor antagonist // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 2007. Vol. 322, No. 3. P. 1237–1245.
16. Cywinski J. B., Parker B.M., Xu M. et al. A comparison of postoperative pain control in patients after right lobe donor hepatectomy and major hepatic resection for tumor // Anesth. Analg. 2004. Vol. 108, No. 3 P. 1747–1752.
17. Dambisya Y.M., Chan K., Wong C.L. Role of adrenoceptors in the potentiation of opioid antinociception by ephedrine and phenylpropanolamine in mice // Psychopharmacology. 1991. Vol. 105, No. 4. P. 563–567.
18. Fairbanks C.A., Schreiber K.L., Brewer K. et al. Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury // Proc. Nat. acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97, No. 19. P. 10584–10589.
19. Fairbanks C.A., Schreiber K.L., Brewer K.L. et al. Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury PNAS // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97, No. 19. P. 10584–10589.
20. Gabotti V.M., Tibola D., Paszcuk A.F. et al. Contribution of spinal glutamatergic receptors to the antinociception caused by agmatine in mice // Brain Res. 2006. Vol. 1093, No. 1. P. 116–122.
21. Galea E., Regunathan S., Eliopoulos V. et al. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine // Biochem. J. 1996. Vol. 316, No. 1. P. 247–249.
22. Gilad G.M., Salame K., Rabey J.M. et al. Agmatine treatment is neuroprotective in rodent brain injury models // Life Sci. 1996. Vol. 58, No. 2. P. 41–46.
23. Goarcke-Postle, C.J., Overland A.C., Riedl M.S. et al. Potassium- and capsaicin-induced release of agmatine from spinal nerve terminals // J. Neurochem. 2007. Vol. 102, No. 6. P. 1738–1748.
24. Gonzalez S. Natural compound may offer new treatment for chronic pain // NIDA Notes. 2001. Vol. 16, No. 3. P. 10–11.
25. Gotoh T., Araki M., Mori M. et al. Chromosomal localization of the human arginase II gene and tissue distribution of its mRNA // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. Vol. 233, No. 2. P. 487–491.
26. Halaris A., Piletz J. Agmatine: metabolic pathway and spectrum of activity in brain // CNS Drugs. 2007. Vol. 21, No. 11. P. 885–900.
27. Herman Z.S. Agmatine-a novel endogenous ligand of imidazoline receptors // Pol. J. Pharmacol. 1997. Vol. 49, No. 2–3. P. 85–88.
28. Horvath G., Kekesi G., Dobos I. et al. Effect of intrathecal agmatine on inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 368, No. 2–3. P. 197–204.
29. Hou D., Suzuki K., Wolfgang W.J. et al. Presynaptic impairment of synaptic transmission in Drosophila embryos lacking Gsa // J. Neuroscience. 2003. Vol. 23, No. 13. P. 5897–5905.
30. Kinnman E., Levine J.D. Involvement of the sympathetic postganglionic neuron in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in the rat // Neuroscience. 1995. Vol. 65, No. 1. P. 283–291.
31. Kolesnikov Y.A., Jain S., Wilson R. et al. Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and a target of morphine tolerance // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996. Vol. 279, No. 2. P. 502–506.
32. Li J., Pei G., Qin B.-Y. Correlation between inhibitions of morphine withdrawal and nitric oxide synthase by agmatine // Acta pharmacol. sin. 1999. Vol. 20, No. 4. P. 375–380.
33. Millan M.J. Descending control of pain // Prog. Neurobiology. 2002. Vol. 66, No. 6. P. 355–474.
34. Miyanaka K., Gotoh T., Nagasaki A. et al. Immunohistochemical localization of arginase II and other enzymes of arginine metabolism in rat kidney and liver // Histochem. J. 1998. Vol. 30, No. 10. P. 741–751.
35. Morris S.M. Jr. Regulation of enzymes of urea and arginine synthesis // Annu. Rev. Nutr. 1992. Vol. 12. P. 81–101.
36. Munder M., Beak-San Choi, Rogers M. et al. Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells // J. Immunol. 1999. Vol. 163, No. 7. P. 3771–3777.
37. Otake J., Ruggiero D.A., Regunathan S. Regional localization of agmatine in the rat brain: an immunocytochemical study // Brain Res. 1998. Vol. 787, No. 1. P. 1–14.
38. Pegg A.E. Mammalian polyamine metabolism and function // IUBMB Life. 2009 Vol. 61, No. 9. P. 880–894.
39. Petroff O.A. GABA and glutamate in the human brain // Neuroscientist. 2002. Vol. 8, No. 6. P. 562–573.
40. Qin X.-H., Su R.-B., Wu N. et al. The analgesic effect of agmatine on inflammatory pain and its influence on the analgesic effect of morphine // Chin. Pharmacol. Bull. 2006. Vol. 22, No. 9. P. 1070–1074.
41. Rashid S., Koller M., Haykowsky M. et al. The effect of opioid analgesia on exercise test performance in chronic low back pain // Pain. 2003. Vol. 106, No 1–2. P. 119–125.
42. Ready L.B., Edwards W.T. Management of acute pain: a practical guide. Seattle: IASP Publications, 1992. 73 p.
43. Reis D.J., Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? // Trends Pharmacol. Sci. 2000. Vol. 21, No. 5. P. 187–193.
44. Roerig S.C. Spinal and supraspinal agmatine activate different receptors to enhance spinal morphine antinociception // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 1009. P. 116–126.
45. Ruiz-Durantez E., Llorente J., Ulibarri E. et al. Agmatine-morphine interaction on nociception in mice // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 1009. P. 133–136.
46. Sastre M., Galea E., Feinstein D. et al. Metabolism of agmatine in macrophages: modulation by lipopolysaccharide and inhibitory

- cytokines // *Biochem. J.* 1998. Vol. 330, No. 3. P. 1405–1409.
47. Sastre M., Regunathan S., Galea E. et al. Agmatinase activity in rat brain: a metabolic pathway for the degradation of agmatine // *J. Neurochem.* 1996. Vol. 67, No. 4. P. 1761–1765.
48. Satriano J. Agmatine: at the crossroads of the arginine pathways // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 1009. P. 34–43.
49. Schaible H.G., Schmidt R.F. Neurophysiology of chronic inflammatory pain: electrophysiological recordings from spinal cord neurons in rats with prolonged acute and chronic unilateral inflammation at the ankle // *Prog. Brain. Res.* 1996. Vol. 110. P. 167–176.
50. Su R.-B., Li J., Qin B.-Y. A biphasic opioid function modulator: agmatine // *Acta Pharmacol. Sin.* 2003. Vol. 24, No. 7. P. 631–636.
51. Tabor C.W., Tabor H. Polyamines // *Ann. Rev. Biochem.* 1984. Vol. 53. P. 749–790.
52. Uzbay T.I. The pharmacological importance of agmatine in the brain // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2012. Vol. 36, No. 1. P. 502–519.
53. Vega-Agapito V., Almeida A., Heales S.J. Peroxynitrite anion stimulates arginine release from cultured rat astrocytes // *J. Neurochem.* 1999. Vol. 73, No. 4. P. 1446–1452.
54. Wiesinger H. Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system // *Progress in Neurobiology.* 2001. Vol. 64, No. 4. P. 365–391.
55. Wigdor S., Wilcox G.L. Central and systemic morphine-induced antinociception in mice: contribution of descending serotonergic and noradrenergic pathways // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987. Vol. 242, No. 1. P. 90–95.
56. Zhen J.-Q., Weng X.-C., Gai X.-D. et al. Mechanism underlying blockade of voltage-gated calcium channels by agmatine in cultured rat hippocampal neurons // *Actapharmacol. Sin.* 2004. Vol. 25, No. 3. P. 281–285.

Поступила в редакцию 16.07.2013.

NEUROTRANSMITTER ROLE OF AGMATINE, ITS INTERACTION WITH CLASSIC NEUROMEDIATORS AND CONTRIBUTION TO MECHANISM OF PAIN DEVELOPMENT

I.V. Dyuzhen^{1,2}, T.V. Balashova¹, N.E. Lamash², L.A. Mnatsakanyan¹, V.B. Shoumatov¹

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), ² Institute of Marine Biology named after A.V. Zhirmunsky (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690041 Russian Federation)

Summary – The paper reviews the literature data and in-house researches on neurotransmitter agmatine and distribution of agmatinase defined as the agmatine-degrading enzyme in mammalian and human brain. The in-house studies are indicative of agmatinase known to occur in spinal and supraspinal motoneurons, cortical interneurons and hippocampal interneurons. The agmatineric neurons are lacking in the posterior horn of the spinal cord. The immunocytochemical agmatinase is found in this region on neuron body and process. The authors have identified a population of initially sensitive neurons in spinal ganglions known to change the activity level, given the inflammatory and neuropathic pain. The agmatinase has been found in a small population of large neurons of rostral ventromedial medulla that formed part of endogenous monoamine analgesic systems in brain. The literature data analysis allows supposing that the antinociceptive action of agmatine arises from its rather close relationship with nitroxydergic and monoamine systems in brain and spinal cord.

Key words: neurotransmitters, agmatinase, nitric oxide, spinal cord.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 22–27.

УДК 616.8-091.81:616-008.7: 616.12-008

НОВЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ И ИХ РОЛЬ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.М. Черток, А.Е. Коцюба

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: нейроны, оксид азота, монооксид углерода, сероводород.

В обзоре рассмотрены современные представления о роли газообразных посредников (оксида азота, монооксида углерода, сероводорода) в центральных механизмах регуляции гемодинамики. Обобщены результаты собственных исследований, а также данные литературы по организации «вазомоторных» ядер ромбовидного мозга, нейроны которых участвуют в обмене этих веществ.

В центральных механизмах регуляции кровообращения особенно важное значение придается бульбарному отделу сердечно-сосудистого центра, морфологическим воплощением которого является небольшой участок ромбовидного мозга, лежащий каудальнее нижнего четверохолмия [8, 12, 32]. Здесь находится большое количество ядер, нейроны которых используют для передачи нервного импульса многие классические медиаторы: ацетилхолин, норадреналин, серотонин и т.д. Решающее значение этих веществ в центральных механизмах управления сердечно-сосудистой

системой долгое время не подвергалось сомнению. Однако представления о роли нейротрансмиттеров в процессах регуляции кардинально изменились после того, как их список в конце 70-х годов прошлого века пополнился монооксидом азота. Эту небольшую молекулу, обладающую амфифильными свойствами и свободно проникающую через клеточные мембраны, отнесли к новому классу нейротрансмиттеров – газообразных посредников. В начале 90-х годов в него включили монооксид углерода, а несколькими годами позже – сероводород.

Газообразные посредники, удовлетворяя основным критериям передатчиков нервного импульса, в то же время имеют коренные отличия от «классических» нейротрансмиттеров. Они не накапливаются в синаптических пузырьках, не освобождаются экзоцитозом, могут выделяться из любого участка клетки, у них нет «собственных» рецепторов на постсинаптической мембране [94]. Одним из уникальных свойств газотрансмиттеров является молекулярный механизм, за счет которого данные вещества передают сигнал.