**NMDA-рецепторы**

Наиболее изученными из ионотропных рецепторов глутамат являются NMDA-рецепторы. Им отводится особая роль в регуляции нейрональной возбудимости, синаптической пластичности (Cotman C.W. еt al., 1987), а также в патогенезе эпилепсии и судорог (Chapman A.G. 1998; Bradford H.F. 1995; Dingledine R. et al., 1990).

NMDA-рецепторы представляют собой тетрамерный комплекс, формируемый комбинацией двух субъединиц: NR1 и NR2 (Laube B. et al., 1998). Каждая из субъединиц NMDA-рецептора представлена рядом изоформ, возникающих в результате альтеранивного сплайсинга. Различные их комбинации формируют рецепторы, различающиеся по фармакологическому профилю, чувствительности к Mg2+ и свойствам каналов (Sucher N.J. et al., 1996).

Ионный канал, образованный субъединицами, высоко проницаем для K+, Na+, Ca2+ (McBain C.J., Mayer M.L., 1994) и заблокирован ионом Mg2+ потенциалзависимым способом (Nowak L. et al., 1984). Деполяризация постсинаптической мембраны (от -50 до -30 мВ), вызванная активацией других глутаматных ионотропных рецепторов, устраняет «магниевый блок» и приводит к открытию канала. Ионофор NMDA-рецепторов является участком связывания так называемых «канальных» блокаторов (фенциклидина, кетамина, мемантина, МК-801) (Dingledine R. et al., 1999; McBain C.J., Mayer M.L., 1994).

Применение радиолигандного анализа показало наибольшую плотность NMDA-рецепторов в конечном мозге, прежде всего в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалине и стриатуме (Maragos W.F. et al., 1988; Monaghan D.T., Cotman C.W., 1985). Следует отметить, что именно эти структуры прежде всего ответственны за память и обучение в традиционном понимании этих слов и ассоциированы с сенсорной функцией, осуществление которой требует повышенного ресурса синаптической пластичности (Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 2000). Представляет также интерес то, что указанные структуры обладают низким порогом эпилептизации и высокой степенью возбудимости.

Во всех слоях гиппокампа выявлен высокий уровень NMDA-рецепторов, за исключением тел нейронов пирамидного и гранулярного слоев, а также striatum lucidum (терминальная зона мшистых волокон гиппокампа). Среди кортикальных областей ассоциативные зоны коры часто имеют большую плотность рецепторов, чем проекционные зоны. Фронтальная, инсулярная, пириформная, периринальная и передняя поясная кора также содержат больше количество рецепторов в отличие от височной, затылочной, париетальной и задней поясной участков коры. Гранулярные корковые области имеют выраженную ламинарность распределения NMDA-рецепторов. Так, во внешних слоях I-III и слое Vа париетальной коры показана бoльшая плотность рецепторов, чем в других корковых слоях.

NMDA-рецепторы опосредуют возбуждающее действие глутамата, однако, оно не распространяется на все виды активации нейрона. Они не участвуют в возникновении быстрого и кратковременного возбуждения, с которым связаны физиологические реакции (например, защитный рефлекс одергивания и др.). Быстрые возбуждающие постсинаптические потенциалы, характерные для подобных реакций, формируются при участии ионотропных не-NMDA-рецепторов. Роль же NMDA-рецепторов велика в патологии нейронов, их гиперактивации и эпилептизации, так как обеспечивают усиленную и длительную активацию нейронов. Показано, что селективный антагонист NMDA-рецепторов – амино-5-фосфовалериановая кислота – предупреждает и ослабляет гиперактивацию нейронов и судорожные реакции, но существенно не влияет на физиологические двигательные реакции (Крыжановский Г.Н., 1997).

В физиологических условиях NMDA-рецепторы активируются миллимолярными концентрациями глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение нескольких миллисекунд (Clements J.D. et al., 1992). При патологической импульсации рецепторы активируются микромолярными концентрациями, но в течение значительно большего времени (Globus M.Y. et al., 1988). В результате этого происходит увеличение концентрации Са2+ в клетках и накопление ионов К+ во внеклеточном пространстве. "Кальциевая перегрузка" нейронов и активация Са2+-зависимых процессов (повышение активности протеаз, киназ, эндонуклеаз, липооксигеназ, фосфолипазы А2 и др. ферментов) ведет к значительным изменениям в метаболизме и генетическом аппарате клетки, неконтролируемому действию свободных радикалов и может привести к необратимой клеточной гибели (Choi D.W., 1985). В настоящее время считается, что поступление ионов Са2+ внутрь клетки через каналы NMDA-рецепторов является ключевым событием в реализации токсических эффектов глутамата (Bading H. et al., 1993). Так, установлено, что эквивалентный подъем внутриклеточной концентрации Са2+, поступающего через потенциал-зависимые кальциевые каналы, приводит к меньшим нейрональным повреждениям (Dubinsky J.M. et al. 1991). Насыщение нейронов ионами кальция служит триггером для мобилизации ионов из внутриклеточного депо, что также имеет значение в токсических эффектах глутамата (Frandsen A. et al., 1992; Lei S.Z. et al., 1992). Повышение концентрации внеклеточного К+ рассматривается многими авторами как один из важнейших механизмов вовлечения нейронов в эпилептический процесс (Dichter M.A. et al., 1972; Hillman H., 1970). Орошение срезов мозга средой, обогащенной ионами К+, как известно, является моделью эпилептогенеза in vitro. Так, в поле СА1 гиппокампа повышение К+ индуцирует спонтанные электрофизиологические судороги с тонической и клонической фазами, характерными для фокальной эпилепсии (Traynelis S.F., Dingledine R., 1988).

Дополнительным результатом активации NMDA-рецепторов является внутриклеточная продукция активных форм кислорода, прежде всего супероксид-аниона и гидроксид-радикала. При дефиците аргинина, субстрата нитроксидсинтазы, также может образовываться супероксид-анион. В условиях избыточного образования различных радикалов возможно взаимодействие вторичного мессенджера – оксида азота и супероксида с образованием пероксинитрита, обладающего исключительно высоким окислительным потенциалом (Ha H.C., Snyder S.H., 2000).

Таким образом, гиперактивация NMDA-рецепторов, несомненно, вносит определенный вклад в судорожную активность и связанную с ней гибель нейронов, что также подтверждается большим количеством экспериментальных данных о выраженном противосудорожном эффекте антагонистов NMDA-рецепторов, проявляющемся на различных моделях судорог. Так, существуют указания на усиление антагонистами NMDA-рецепторов лечебного эффекта бензодиазепинов и барбитуратов при данных состояниях (Федонюк В.П. и соавт., 2001).

Глутамат играет важную роль в процессах дифференцировки, миграции и жизнеспособности нейронов, в основном, через усиление входящего тока Ca++ (Hack and Balazs 1994 , Yano et al. 1998 ).

Блокада НМДА рецепторов в пренатальный период [дизоцилпином (MK-801), фенциклидином, этанолом] может вызыветь апоптоз в уязвимых нейронах (селективная уязвимость, зависящая от стадии развития) (Ikonomidou et al. 1999 ).

Перевод: Иванов И.М.