

А.А. Королев, Г.А. Сулова
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия»

Нейротрансмиттеры в регуляции движений и развитии спастических двигательных нарушений

В понимании патофизиологических механизмов двигательного контроля, включающего сложное взаимодействие сенсорных, двигательных и когнитивных функций, достигнут большой прогресс. Новые перспективы в расшифровке сложных, еще недостаточно выясненных механизмов двигательных нарушений, а также в разработке подходов к их лечению открыли идентификация и исследование функциональной роли нейротрансмиттерных систем, участвующих в регуляции двигательных функций. Показано, что организация двигательного поведения, в том числе нейротрансмиттерная анатомия так называемых двигательных центров — церебральных структур, вовлеченных в двигательный контроль, является чрезвычайно сложной и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нейротрансмиттеры, регуляция движений, двигательные нарушения, спастичность.

Контакты: Андрей Анатольевич Королев koroland.dok@mail.ru

Neurotransmitters in the regulation of movements and in the development of spastic movement disorders

A.A. Korolev, G.A. Suslova

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Much progress has been made in the understanding of the pathophysiological mechanisms of motor control including a complex interaction of sensory, motor and cognitive functions. The identification and investigation of the functional role of the neurotransmitter systems that are involved in the regulation of motor functions offer new perspectives in interpreting the complex, inadequately clarified mechanisms of movement disorders and in developing approaches to their treatment. The organization of motor behavior, including the neurotransmitter anatomy of the so-called motor centers in the cerebral structures involved in motor control, is extremely complex and requires further investigation.

Key words: neurotransmitters, regulation of movement, movement disorders, spasticity.

Contact: Andrei Anatolyevich Korolev koroland.dok@mail.ru

Среди расстройств, приводящих к инвалидности, преобладают двигательные нарушения, в первую очередь спастический парез [1]. Спастический мышечный гипертонус характеризуется возникновением увеличивающегося сопротивления при первых быстрых пассивных движениях и затем внезапным уменьшением его — феномен «складного ножа» по Шеррингтону. В настоящее время под спастичностью понимают двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростью-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [5].

Однажды развившись, спастический парез, как правило, сохраняется в течение всей жизни больного. При длительном существовании спастичности развиваются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах (фиброз, атрофия, контрактура). Лечение спастического пареза — трудная задача. В связи с этим актуальна разработка подходов к лечению спастичности, основанных на изучении нейрхимических механизмов ее развития [3].

По современным представлениям, к супраспинальным двигательным центрам относят двигательные области лобной и теменной доли, базальные ганглии, двигательные ядра зрительного бугра, субталамическую область, мозжечок, двигательные области среднего мозга, моста и продолговатого мозга [4].

В спинном мозге нисходящие проекции супраспинальных двигательных центров оканчиваются на мотонейронах и главным образом на интернейронах, на уровне которых осуществляется интеграция нисходящих импульсов и соматосенсорной информации от мышц, суставов и кожных покровов. Результаты этой интеграции передаются на мотонейроны — «конечный общий двигательный путь», непосредственно регулирующий мышечную активность [5].

Во многих исследованиях показано, что в осуществлении и контроле двигательных актов участвуют различные нейротрансмиттеры: возбуждающие аминокислоты — глутамат и аспарат; гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин, опосредующие нейрональное торможение; таурин; ацетилхолин; моноамины — серотонин, норадреналин и дофамин, а также нейропептиды, которые могут выполнять функции как синаптических трансмисмиттеров, так и модуляторов [6]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о нейротрансмиттерной, или нейромодуляторной, роли в двигательных системах таких нейропептидов, как энкефалин, вещество Р, соматостатин, холецистокинин [7].

В последнее десятилетие при изучении синаптических молекул сделан вывод о том, что синаптическая трансмиссия может быть опосредована и другими соединениями, которые отличаются от классических нейротрансмиттеров по химической природе, биосинтезу, механизмам действия и клеточной локализации [8]. К таким соединениям, полу-

чившим название «атипичные транмиттеры», или «нейрональные мессенджеры», относят газы — оксид азота (NO) и монооксид углерода (CO), цинк, выполняющий функцию антагонистического контранмиттера NMDA-рецепторов, а также локализованный в глиальных клетках D-серин, являющийся эндогенным лигандом места связывания глицина, входящего в состав NMDA-рецепторного комплекса [9].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что за исключением CO, участвующего наряду с NO в неадренергической и холинергической нейротрансмиссии в кишечнике, которая регулирует активность его гладких мышц [10], все остальные перечисленные нейрональные мессенджеры играют роль церебральных транмиттеров, в том числе в двигательных образованиях мозга. Показано, что нейроны, содержащие NO-синтазу, фермент, синтезирующий NO, локализируются в различных отделах мозга, но большей частью в области гранулярных клеток коры мозжечка [11]. О роли NO в функционировании мозга свидетельствует то, что терминали NO-синтезирующих нейронов, которые составляют примерно 1% всех клеток в коре мозга, имеют контакты практически с каждым корковым нейроном.

Свободный цинк, который составляет очень незначительную часть общего пула цинка в ЦНС, может выполнять нейротранмиттерную функцию, накапливаться вместе с глутаматом в синаптических пузырьках и влиять на активность глутаматергической трансмиссии, а также, возможно, на другие нейротранмиттерные системы мозга [12].

Большой интерес представляют полученные в последние годы данные о воздействии нейрональных транмиттеров на глиальные клетки и роли глиальной трансмиссии в передаче нервных импульсов. Идентифицирован новый уникальный глиальный нейротранмиттер D-серин, который синтезируется в протоплазматических астроцитах под влиянием фермента серинрацемазы и высвобождается в результате глутаматергической активации. Локализация D-серина совпадает с распределением NMDA-рецепторов; самый высокий его уровень отмечен в сером веществе переднего мозга. Показано, что в большинстве областей мозга за исключением мозжечка D-серин по сравнению с глицином обладает значительно более мощной способностью связывать «глициновое» место в NMDA-рецепторах, что является необходимым условием синаптической трансмиссии [13].

Большое значение в контроле синаптического гомеостаза придается, по данным последних исследований, прионному белку, изучение которого важно не только для понимания этиологии и патогенеза прионных болезней, но и для выяснения сложных механизмов функционирования мозга. В области синапсов отмечен высокий уровень экспрессии нормальной клеточной изоформы этого белка. При этом полученные данные свидетельствуют о том, что комплекс нормального прионного белка с медью защищает синапсы от окислительного повреждения [14].

Показано также, что в мозге существует так называемая экстраинаптическая, или паракринная, нейротрансмиссия, которая опосредуется транмиттерами, проникающими путем диффузии в экстрацеллюлярное пространство и действующими на рецепторы, расположенные за пределами синаптической щели. Результаты исследований показали, что паракринная нейротрансмиссия в мозге может быть опосредована серотонином, а также катехоламинами

норадреналином и дофамином, имеющими большое значение в контроле двигательного поведения [15].

При использовании более совершенных методов исследования механизмов передачи и переработки информации в ЦНС получены новые данные, свидетельствующие о том, что наряду с синаптической, в том числе паракринной трансмиссией, в основе которой лежат изменения мембранного потенциала, нейроны способны генерировать и получать различные сигналы через сеть биохимических реакций, которые могут не зависеть от электрических характеристик клеточных мембран. Отмечена тесная взаимосвязь биохимических и электрических сигналов в ЦНС. Биохимические сигналы, которые опосредуются вторичными мессенджерами, как правило, генерируются изменениями мембранного потенциала в результате активации рецепторов синаптически высвобождаемыми транмиттерами. При этом активированные метаболитные рецепторы могут передавать информацию независимо от изменений электрических сигналов [16].

В настоящее время установлено, что ключевая возбуждающая нейротрансмиссия в ЦНС осуществляется в основном дикарбоновыми аминокислотами глутаматом и аспаратом, которые выполняют функцию нейрональных транмиттеров в 40% всех синапсов головного мозга. Показано, что взаимодействие этих возбуждающих нейротранмиттеров со специфическими мембранными рецепторами ответственно за осуществление многих важнейших функций мозга, таких как память, когнитивные, двигательные и чувствительные процессы. Основным возбуждающим транмиттером в мозге человека считается глутамат (глутаминовая кислота), который, как известно, выполняет большое количество различных метаболических функций [17].

К настоящему времени накоплено достаточно данных о глутаматергической природе кортикоспинальных систем, начинающихся от моторной, премоторной и дополнительной моторной областей коры и составляющих у человека примерно 60% всех волокон пирамидного тракта. Показана возбуждающая природа и других кортикофугальных нейронов двигательных областей коры. При этом установлено, что глутамат является транмиттером эфферентных путей к полосатому телу, зрительному бугру и двигательным центрам среднего мозга. В спинном мозге возбуждающие нейротранмиттеры секретируются из пресинаптических терминалей первичных афферентных систем, интернейронов, кортикоспинального тракта и других супраспинальных проекций. Предполагается, что глутамат высвобождается как первичными афферентными терминалями, так и интернейронами, а аспарат — только интернейронами [18].

Получено немало данных и о том, что возбуждающие аминокислоты вовлекаются в сегментарную рефлекторную активность, которая имеет большое значение в патогенезе спастичности. Гиперактивность рефлекторных реакций на спинальном сегментарном уровне, по современным представлениям, ответственна за развитие таких характерных клинических признаков спастического пареза, как повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, флексорные спазмы. При этом полагают, что быстрое и медленное возбуждение, а также моносинаптические и полисинаптические рефлексы опосредуются разными типами глутаматных рецепторов. Отмечена повышенная чувствительность супраспинальных и спинальных двигательных нейронов к повреждениям, опосредуемым инотропными рецепторами

глутамата, селективно связывающими альфа-аминометил-глютаматпропиленовую кислоту (AMPA-рецепторы) и каинатными глутаматными рецепторами, что важно учитывать при изучении патохимических механизмов двигательных нарушений [19].

Представленные данные позволяют думать, что блокирование спинальных постсинаптических глутаматных рецепторов может уменьшать гиперактивность рефлекторных реакций у больных со спастичностью. В экспериментальных моделях спастичности антагонисты глутаматных рецепторов уменьшали полисинаптическую рефлекторную активность и снижали мышечный тонус. Однако применение этих соединений в лечении спастичности у больных невозможно без создания препаратов, оказывающих селективное действие на спинальные сегментарные структуры без снижения сохранных двигательных возможностей и других функций, опосредуемых возбуждающими нейротрансмиттерами, и дальнейших клинических исследований [20].

Основным ингибиторным трансмиссивом в ЦНС является ГАМК, которая осуществляет нейрональную трансмиссию в трети всех синапсов головного и спинного мозга. Известно, что уменьшение (ниже критического уровня) синтеза ГАМК приводит к гипертоническим разрядам, а повышение — к акнезии. Хорошо известная роль ГАМК в пре- и постсинаптической ингибиторной трансмиссии, наличие огромного количества ГАМК-ергических синапсов в ЦНС, токсическое влияние соединений, которые тормозят биосинтез ГАМК или блокируют ее рецепторы, указывают на то, что выраженное и генерализованное торможение церебральных ГАМК-ергических механизмов несовместимо с жизнью. Имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли ГАМК в регуляции двигательных функций. Показана ГАМК-ергическая природа различных типов интернейронов в двигательных и ассоциативных областях мозговой коры [21].

В спинном мозге ГАМК играет роль ингибиторного трансмиссива как на пресинаптических рецепторах, локализованных на терминалах афферентных проекций, так и на постсинаптических рецепторах, идентифицированных на мото- и интернейронах. При этом пресинаптическое торможение, опосредуемое ГАМК А- и В-рецепторами, приводит к уменьшению притока афферентных импульсов к мото- и интернейронам, в то время как постсинаптическое торможение через активацию постсинаптических ГАМК А-рецепторов уменьшает активность мото- и интернейронов, а через активацию ГАМК В-рецепторов — только активность интернейронов. Показано, что спинальные ГАМК А- и В-рецепторы различаются как по фармакологическим характеристикам, так и по механизмам функционирования [22]. ГАМК А-рецепторы — это сложные макромолекулярные структуры, связанные с бензодиазепиновыми рецепторами. Они активируются ГАМК и некоторыми ее агонистами (мусцимол) и блокируются специфическим антагонистом ГАМК бикакулином. Активация этих рецепторов связана с открытием Cl-каналов. В то же время агонистами ГАМК В-рецепторов являются ГАМК и баклофен. Эти рецепторы не блокируются бикакулином и связаны через G-белки с Ca²⁺- и K⁺-каналами [23].

Потенцирование ГАМК-ергической ингибиторной синаптической трансмиссии, приводящее к снижению спинальной сегментарной рефлекторной активности, — один

из подходов к лечению спастичности. Бензодиазепиновые препараты, которые усиливают пре- и постсинаптическое торможение, опосредуемое ГАМК А-рецепторами, путем связывания со специфическими зонами, входящими в ГАМК А-рецепторный комплекс, широко применяются для лечения спастичности уже длительное время. Имеются также данные о повышении бензодиазепинами сродства ГАМК А-рецепторов к ГАМК [24]. Наряду с этим в эксперименте на животных показано, что основной областью действия бензодиазепиновых препаратов может быть ретикулярная формация мозгового ствола. В то же время основной областью действия баклофена — агониста ГАМК В-рецепторов, также широко применяемого для лечения спастичности, является спинной мозг. Баклофен, активируя ГАМК В-рецепторы через воздействие на Ca²⁺- и K⁺-ионные механизмы, подавляет моно- и полисинаптическое возбуждение мото- и интернейронов и, подобно бензодиазепинам, снижает высвобождение возбуждающих трансмиссивов из афферентных терминалей, что приводит к уменьшению сегментарной рефлекторной активности [25].

Большое значение в нейротрансмиссивных ингибиторных механизмах в спинном мозге имеет также глицин, высвобождаемый глицинергическими интернейронами, действие которого опосредуется постсинаптическими чувствительными к стрихнину рецепторами. Установлено, что приблизительно 25% спинальных пресинаптических терминалей являются глицинергическими. При этом показано, что ингибиторное действие глицина, как и активация ГАМК А-рецепторов, связано с открытием Cl-каналов. В настоящее время в спинном мозге идентифицированы два глицинергических пути к мотонейронам — от клеток Реншоу и ингибиторных интернейронов, получающих проекции от мышц-антагонистов. Таким образом, глицин является медиатором возвратного и реципрокного (сегментарного) торможения. Заслуживает внимания также то, что глицин, являясь коагонистом NMDA-рецепторов, наряду с этим может потенцировать действие возбуждающих аминокислот, влияя на не чувствительное к стрихнину «глициновое» место, входящее в состав NMDA-рецепторного комплекса. Имеются данные о пониженном высвобождении глицина при экспериментальной спинальной спастичности и благоприятном влиянии перорального приема глицина на симптомы спастичности у больных. Представляют интерес новые данные о структуре глициновых рецепторов. Показано, что эти рецепторы состоят из α- и β- субъединиц, а также гефирина — мембранного белка, связывающего их с микротубулами. Отмечено также, что ГАМК и глицин, как и их рецепторы, локализируются в одних и тех же синапсах, что дало основание выдвинуть положение о том, что они могут действовать в спинном мозге как котрансмиссивы [26].

Роль моноаминергических нейротрансмиссивных систем в регуляции двигательных функций и патогенезе двигательных нарушений недостаточно выяснена. Идентифицированы нисходящие серотонинергические системы от ядер шва к спинному мозгу, которые расположены в основном в пирамидном тракте. Одна из них, оказывающая ингибиторное влияние на спинной мозг, содержит также ГАМК и оканчивается в задних рогах. Второй серотонинергический путь идет к мотонейронам, его терминалы наряду с серотонином содержат нейропептиды — вещество Z и гормон тиреотропин. Этот путь, по современным представлениям,

повышает чувствительность спинальных мотонейронов к глутамату и аспартату, а также к другим импульсам от красного ядра и коры [27].

В результате большого количества экспериментальных исследований была предложена гипотеза, согласно которой основной функцией серотонинергических систем в мозге является облегчение двигательных реакций наряду с конкурентным торможением сенсорной информации и координацией автономных и нейроэндокринных функций, связанных с двигательным поведением [28]. Важно отметить, что наибольшая плотность серотониновых терминалей наблюдается в двигательных областях ЦНС, таких как передние рога спинного мозга, двигательные ядра тройничного нерва, ядро лицевого нерва и черная субстанция. Показано, что серотонин оказывает тоническое модулирующее влияние на активность двигательных нейронов. В головном и спинном мозге идентифицированы различные типы серотониновых рецепторов — как пресинаптических, модулирующих высвобождение разных нейротрансмиттеров, так и постсинаптических, опосредующих серотонинергическую нейротрансмиссию [29].

Функциональное значение норадренергических систем в организации движений является предметом интенсивных исследований. Достоверное повышение содержания норадреналина в крови и цереброспинальной жидкости отмечено у больных с преимущественным поражением верхних двигательных мотонейронов и выраженной спастичностью [30].

Нисходящие проекции вентральной и дорсальной норадренергических систем проходят в составе нисходящего двигательного тракта в переднем и боковом столбцах спинного мозга. Их терминали оканчиваются в сером веществе, включая мотонейроны, на всем протяжении спинного мозга. При этом наличие коллатералей церулоспинального пути в спинном мозге свидетельствует об относительно диффузном характере его влияния на спинальные двигательные образования. Предполагается участие норадренергических систем в различных спинальных как двигательных, так и чувствительных функциях. Получены данные о том, что терминали норадреналинового пути образуют моносинаптические контакты на проксимальных отделах дендритов спинальных мотонейронов и уменьшают их активность. Показано, что норадреналин высвобождается из терминалей супраспинальных норадренергических систем, активирует адренорецепторы α_1 и α_2 , которые локализуются на интернейронах, терминалях основных афферентных путей и мотонейронах и могут опосредовать как возбуждение (α_1 -рецепторы), так и торможение (α_2 -рецепторы) [31].

О роли норадреналина в спинальных рефлекторных механизмах свидетельствует благоприятное влияние на спастичность агониста α_2 -адренорецепторов тизанидина, который, активируя эти рецепторы, тормозит высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров из афферентных проекций и интернейронов. Посредством этого механизма тизанидин подавляет реактивность спинальных интернейронов и уменьшает полисинаптические спинальные рефлексы. Наряду с этим тизанидин может уменьшать норадренергическое влияние на спинальные мотонейроны, действуя на торозные α_2 -ауторецепторы норадренергических нейронов.

Имеются указания на возможную транзитную роль адреналина в эфферентных проекциях к спинному мозгу от бульбоспинальных нейронов ростровентрального

отдела продолговатого мозга, а также о наличии дофаминергических систем в составе нигроретикулоспинального пути, действующего на быструю веретенообразную петлю в спинном мозге. С воздействием на эти нейротрансмиттерные системы, очевидно, следует связывать благоприятное влияние на спастичность фенотиазинных препаратов, которые являются мощными антагонистами дофаминовых, а также адренергических рецепторов. Показано, что эти соединения уменьшают активирующее влияние бульбоспинальных адренергических систем на фузимоторные волокна, иннервирующие мышечные веретена [32].

Значение таурина, широко распространенной в мозге серосодержащей аминокислоты, в нейротрансмиттерных механизмах регуляции двигательных функций нуждается в дальнейших исследованиях. Показано, что таурин уменьшает высвобождение таких нейротрансмиттеров, как глутамат и аспартат, ГАМК, норадреналин, ацетилхолин. В связи с этим допускаясь, что он может выполнять роль ингибиторного нейротрансмиттера или нейромодулятора. Заслуживают внимания результаты исследований, указывающие на то, что основное значение таурина в ЦНС заключается в длительном потенцировании синаптической трансмиссии [33].

Ацетилхолин был первым трансмисмиттером, открытым в периферической нервной системе в 1914 г. Н. Dale. В настоящее время установлено, что он осуществляет нейрональную трансмиссию в широко распространенных в центральной и периферической нервной системе холинергических синапсах. Показана холинергическая природа спинальных мотонейронов, которые через двигательные нервы передают опосредуемую ацетилхолином информацию скелетным мышцам, а также через коллатерали аксонов — глицеринергическим интернейронам Реншоу и мотонейронам, от которых они берут начало, участвуя таким образом в нейротрансмиттерных механизмах возвратного торможения. Основные идентифицированные церебральные холинергические нейрональные системы локализуются в ретикулярной формации и вентральной области покрывки среднего мозга, пути от которых идут к зрительному бугру, базальным ганглиям и другим областям среднего, промежуточного и переднего мозга, составляя часть восходящей ретикулярной активирующей системы. При этом самое высокое содержание ацетилхолина найдено в интерпедункулярном ядре. Предполагается также существование таламокортикальных холинергических проекций. Важная роль в нейротрансмиттерных механизмах двигательного контроля придается холинергическим интернейронам полосатого тела. О значении холинергических систем в регуляции двигательных функций свидетельствует длительное применение антихолинергических и холинергических средств для лечения различных двигательных нарушений [34].

В заключение необходимо отметить, что двигательные нейротрансмиттерные системы, а также их взаимодействие на супраспинальном и спинальном сегментарном уровне недостаточно изучены. Не установлена природа значительного числа нейрональных систем, входящих в состав руброспинального и тектоспинального трактов. Неясна роль в регуляции движений нейропептидов, идентифицированных в двигательных областях головного и спинного мозга. Дальнейшее изучение этих проблем поможет понять нейротрансмиттерные механизмы таких тяжело инвалидизирующих двигательных нарушений, как церебральные параличи и спастичность, и разработать новые подходы к их лечению.

1. Белова Н.А. Нейрореабилитация. Рук-во для врачей. М.: Антидор, 2002;736 с.
2. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона. Под ред. И.А. Завалишина, А.И. Осадчих, Я.В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005;11–54.
3. Парфенов В.А. Спастичность. В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: рук-во для врачей. Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. М.: Каталог, 2001;108–23.
4. Constantinidis C., Williams G.V., Goldman-Rakic P.S. A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nature Neurosci* 2002;5(2):175–80.
5. Завалишин И.А., Бархатова В.П., Шитикова И.Е. Спастический парез. В кн.: Рассеянный склероз. М., 2000;436–55.
6. Adachi K., Rhule B.N., Li M. Thyrotropin-releasing hormone and its receptor in the cerebellum of inferior olive destroyed rat brain. *Neur Res* 2000;22(4):401–3.
7. Bunin M.A., Wightman R.M. Paracrine neurotransmission in the CNS: involment of 5-HT. *Trends Neurosci* 1999;22:377–82.
8. Barando D.E., Ferris C.D., Snyder S.H. Atypical neural messengers. *Trends Neurosci* 2001;24(2):99–106.
9. Shumway-Cook A., Woollacott M.H. In: Motor control and practical application. USA, 2001;50–90.
10. Verma A. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1997;259:381–4.
11. Bredt D.S. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 2000;347:768–70.
12. Peters S. Zinc selectively blocks the action of N-metyl-D-aspartate on cortical neurons. *Sciens* 1997;236:589–93.
13. Hashimoto A. Endogenous D-serine in rat brain: N-methyl-D-aspartate receptor related distribution and aging. *J Neurochem* 1993;60:783–6.
14. Brown D.R. Prion and prejudice: normal protein and synapse. *Trends Neurosci* 2001;24:85–90.
15. Fuxe K., Agnati L. Volume transmission in the brain: novel mechanisms for neural transmission. Raven Press 1991;260 p.
16. Chesselet M., Delfs J.M. Basal ganglia and movement disorders. *Trends Neurosci* 1996;19:417–22.
17. Katz P.S., Clemens S. Biochemical networks in nervous systems: expanding neuronal information capacity beyond voltage signals. *Trend Neurosci* 2001;24:346–52.
18. Parent A., Hazrati L. Functional anatomy of the basal ganglia. *Brain Res Rev* 1995;20:91–127.
19. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Аскарова Л.Ш. Изменения нейротрансмиттеров при рассеянном склерозе. *Журн неврол и психиатр* 1997;5:7–10.
20. Turski L., Schwarz M., Turski W.A. Muscle relaxant action of excitatory amino acid antagonists. *Neurosci Lett* 1995;53:321–6.
21. Llinas R., Welsh J.P. On the cerebellum and motor learning. *Current Opinion in Neurobiol* 1993;3:958–65.
22. Davidoff R.A. The pyramidal tract. *Neurology* 1990;40:332–9.
23. Nicoletti F., Bruno V., Copani A. Metabotropic glutamate receptors: a new target for the therapy of neurodegenerative disorders. *Trends neuroci* 1996;19:267–71.
24. Kawaguchi Y., Wilson C., Augood S. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *TINS* 1995;18:527–35.
25. Young A., Penney J., Dauth G. Glutamate or aspartate as a possible neurotransmitter of the cerebral cortico-fugal fibers in the monkey. *Neurology* 1993;33:1513–16.
26. Todd A.J., Watt C., Spike R.S. Colocalization of GABA, Glycine and their receptors at synapses in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1996;16:974–82.
27. Oertel W.H. Distribution of synaptic transmitters in motor centers with reference to spasticity. In: Spasticity. The current status of research and treatment. Ed. M. Emre. USA, 1999;27–44.
28. Jacobs B.L., Fornal C.A. 5-HT and motor control: a hypothesis. *TINS* 1993;16:346–52.
29. Voogd J., Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci* 1998;21:370–5.
30. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Костюк А.В. Изменения нейротрансмиттеров при боковом амиотрофическом склерозе. *Журн неврол и психиатр* 1996;4:78–85.
31. Smith B., Sweet W. Monoaminergic regulation of central nervous system function. Noradrenergic systems. *Neurosurgery* 1998;3:109–19.
32. Minson J.B., Neville A.H. Quantative analysis of spinally projecting adrenaline-synthesizing neurons of C1, C2 and C3 groups in rat medulla oblongata. *J Auton Nerv Syst* 1990;30:209–20.
33. Galarreta M., Solis J.M. Taurine induces a long-lasting increase of synaptic efficacy and axon excitability in the hippocampus. *TINS* 1996;16:92–102.
34. Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:226–71.

В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая, Ю.А. Старчина

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вторичная профилактика ишемического инсульта на основе антигипертензивной терапии

Представлен обзор данных литературы о вторичной профилактике ишемического инсульта на основе использования антигипертензивной терапии. Приведены международные рекомендации и результаты крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных использованию различных антигипертензивных средств у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. При анализе преимуществ эпросартана перед нитрендипином во вторичной профилактике инсульта обсуждаются возможные нейропротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. Анализируются реалии и оптимизация вторичной профилактики инсульта в амбулаторной практике.

Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта, антигипертензивные препараты, эпросартан.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru