

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИЯХ ЭТАНОЛОМ

С.И.ГОЛОВКО, С.Ю.ЗЕФИРОВ, А.И.ГОЛОВКО, Л.С.ШПИЛЕНЯ*,
Ю.А.НЕКРАСОВ, О.И.РОМАНЕНКО

Северо-западный региональный медицинский лечебно-диагностический центр
"Бехтерев", 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира д.16 Тел. (812) 232-3517, факс (812)
352-4930, Эл. почта: teplicky@infopro.spb.su

*Городской наркологический диспансер, Васильевский остров, 4-линия, дом 23, Тел.
(812) 323-43-08, факс (812) 323-15-64.

Экспериментальные данные и клинические наблюдения свидетельствуют, что многие нейротоксические эффекты этанола обусловлены изменениями определенных нейрорецепторов и потенциалозависимых ионных каналов. Возможной мишенью алкоголя являются глутаматные рецепторы. Глутаминовая кислота относится к важнейшим возбуждающим нейротрансмиттерам в головном мозге млекопитающих. Острые воздействия этанолом сопровождаются угнетением ионных токов в глутаматных рецепторах, в то время как при хронических интоксикациях этиловым алкоголем отмечается противоположный эффект. В данном обзоре рассматриваются эффекты этилового спирта на функциональное состояние центральных рецепторов глутаминовой кислоты.

Ключевые слова: этанол, глутаминовая кислота, рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ Токсические эффекты этилового спирта при острых и хронических воздействиях в значительной степени реализуются посредством модуляции центральной нейротрансмиссии [1, 2]. Вероятной мишенью алкоголя являются рецепторы глутаминовой кислоты [2, 3]. Глутамат считается основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге млекопитающих. Острые воздействия этанолом сопровождаются ингибированием катионных токов, индуцированных глутаматом, в то время как при хронических интоксикациях функциональная активность глутаматных рецепторов возрастает.

Рецепторы глутаминовой кислоты

Глутамат является важнейшим возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих [4-8]. Эффекты глутаминовой кислоты реализуются через специфические рецепторы. Традиционно выделяют две группы глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. Нейротрансмиссия с участием рецепторов первой группы осуществляется посредством изменения ионной проницаемости нейрональных мембран. Метаботропные глутаматные рецепторы обеспечивают нейропередачу за счет модуляции внутриклеточных трансдукторных систем (циклических нуклеотидов, каскада арахидоновой кислоты, фосфоинозитидов, оксида азота и др.).

Ионотропные глутаматные рецепторы в зависимости от чувствительности к агонистам и фармакологическим агентам подразделяются на N-метил-D-

аспартатные (NMDA рецепторы), каинатные и AMPA рецепторы (AMPA - α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат) [4, 5, 7, 9, 10].

Метаботропные рецепторы глутаминовой кислоты подразделяются на 8 подтипов: mGluR1, mGluR2, mGluR3 и т. д. Каждый рецептор включает 7 трансмембранных доменов и большой внеклеточный участок, являющийся местом специфического связывания агонистов, антагонистов и модуляторов. Связь рецептора с внутриклеточными трансдукторными системами обеспечивают G-белки (гуаниннуклеотидсвязывающие белки) [2, 8, 11]. Метаботропные глутаматные рецепторы 1-го и 5-го типов связаны с фосфоинозитид/кальциевым каскадом, а рецепторы остальных шести классов сопряжены с обменом циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [8, 12].

К настоящему времени наиболее подробно изучены N-метил-D-аспартатные рецепторы. Они состоят из субъединиц двух типов: NR1 и NR2 [7, 9, 13, 14]. Субъединицы первого подтипа формируют ионный канал NMDA рецептора, тогда как субъединицы NR2 класса оказывают модулирующее влияние на характеристики канала [7, 9].

Имеются доказательства гетерогенности субъединиц первого подтипа. Так, установлено, что в процессе сплайсинга образуется 8 форм мРНК, ответственных за трансляцию данных белков. Среди субъединиц NR2 выделяют 4 подтипа: NR2A, NR2B, NR2C и NR2D [7, 13, 14]. Предполагается, что нативные NMDA рецепторы в мозге млекопитающих сконструированы преимущественно в виде гетеромеров, в основном димеров и тетрамеров [2, 9, 10, 13], либо в виде пентамеров [7]. Участие субъединиц первого подтипа в рецепторном комплексе обязательно, поскольку они формируют ионный канал. Вместе с тем следует признать, что окончательное представление о структуре NMDA рецепторов пока не сформировалось.

Рецепторы глутаминовой кислоты являются мишенью для действия веществ различных фармакологических групп, в том числе и этанола. В NMDA рецепторе установлены места специфического связывания для глутаминовой кислоты и других агонистов, для антагонистов конкурентного типа, для катионов Mg^{2+} и Zn^{2+} , для веществ, меняющих редокс-состояние рецептора, для модулятора глицина. В области ионного канала связываются неконкурентные антагонисты фенциклидин, МК-801 (5-метил-10,11-дигидро-5Н-добензо[а,d]циклогептен-5,10-иминомалеат), кетамин, полиамины и другие агенты [2, 5, 7, 14, 15].

Влияние этанола на глутаматные рецепторы

Острое и хроническое воздействие этанолом сопровождается изменением функционального состояния ионотропных глутаматных рецепторов каинатного и AMPA-типа. На изолированных культурах нейронов и срезах ткани мозга показано, что при однократной аппликации алкоголя наблюдалось угнетение кальциевых токов в каинатных и AMPA рецепторах [16, 17, 18, 19]. Сходные данные получены на рецепторных конструкциях, экспрессированных в ооцитах *Xenopus laevis* и в клетках НЕК-293 (human embryonic kidney) [20, 21].

Хроническая экспозиция культур нейронов к этанолу чаще сопровождалась усилением чувствительности каинатных и AMPA рецепторов к глутамату. Так, при инкубации зрелых нейронов мозжечка грызунов с этиловым спиртом (33 мМ, в течение 1-2 недель) наблюдалось усиление токов кальция в глутаматных рецепторах, чувствительных к каиновой кислоте [17].

Имеются сведения о чувствительности к этиловому алкоголю метаботропных рецепторов глутамата. В частности, этанол ингибировал кальций-зависимый хлорный ток в метаботропных рецепторах типа mGlu5, экспрессированных в ооцитах *Xenopus*. На рецепторных конструкциях типа mGlu1 эффект спирта был выражен слабее. Предположено, что механизм ингибирования метаботропных рецепторов включает протеинкиназу С [22].

Наиболее подробно изучены эффекты этилового спирта на N-метил-D-аспартатные рецепторы. Показано, что этанол влияет на функции ионного канала

(усиление или ослабление кальциевых токов) [13, 23, 24, 25, 26] и на специфическое связывание лигандов рецепторного комплекса [15, 27, 28, 29, 30]. Этим изменениям сопутствуют сдвиги содержания белка субъединиц, формирующих ионофор NMDA рецептора [23, 31]. В некоторых исследованиях обнаружены нарушения образования мРНК, соответствующих субъединиц [32-35].

Острые воздействия этиловым спиртом сопровождаются подавлением функции NMDA рецепторов. Коррелятами такого ингибирования могут быть угнетение кальциевых ионных токов [13, 24, 26], модуляция связывания специфических лигандов [2, 36], ослабление синаптических потенциалов, опосредуемых NMDA рецепторами [16, 37]. Как результат - нарушение глутамат-зависимых нейрональных механизмов, таких как: регуляция экзоцитоза других нейротрансмиттеров [38], созревания и апоптоза нейронов [40, 41], консолидации памяти [42] и т. д.

Механизмы угнетения функциональной активности глутаматных рецепторов при острых воздействиях этанолом выяснены недостаточно. Этиловый алкоголь мало эффективен в отношении мест рецептирования глутаминовой кислоты, многочисленных модуляторов рецепторного комплекса (глицина и его антагонистов, ионов Mg^{2+} и Zn^{2+} , кетамина и других) [14, 16, 24, 39]. Вероятнее всего участок для связывания этанола находится в пределах ионного канала [16]. Он близок к месту специфического связывания полиаминов.

Ингибирование NMDA рецептора этиловым спиртом может быть сопряжено с процессом фосфорилирования посредством протеинкиназ и тирозинкиназ [43, 44]. Механизм блокирования рецептора, по-видимому, специфичен для различных областей головного мозга [44]. Достаточно определенно можно утверждать, что подавление функциональной активности NMDA рецепторов при острых воздействиях этанолом не связано с модуляцией липидной матрицы нейрональной мембраны [45].

Итак, имеются доказательства, что этиловый алкоголь при острых воздействиях ингибирует NMDA рецепторы нейронов. Хроническая алкоголизация сопровождается противоположными изменениями.

При длительном инкубировании нейронов коры больших полушарий эмбрионов мышей с этанолом (50 мМ, в течение 5 суток) наблюдалось возрастание функциональной активности NMDA рецепторов. Это выражалось в активации кальциевого тока, индуцированного NMDA. Параллельно отмечалось усиление связывания $[^3H]$ МК-801 - лиганда ионного канала данного рецептора [46]. Сходные данные получены в опытах *in vivo*, когда крысы получали этиловый спирт с жидкой пищей в течение 12 дней. После окончания алкоголизации оценивали кальциевые токи в нейронах головного мозга (область перегородки) в ответ на аппликацию NMDA. У крыс, получавших этанол, отмечалось достоверное повышение активности ионных каналов NMDA рецепторов. Оказалось также, что нейроны таких животных слабее реагировали на этанол, вносимый в инкубационную среду (*in vitro*). Это может указывать на вовлечение изменений NMDA рецепторов в механизмы толерантности к этиловому спирту [25]. Влияние длительной алкоголизации на усиление специфического связывания NMDA рецепторов носит дозозависимый характер, зависит от условий эксперимента, длительности воздействия и изучаемой области головного мозга [30].

Есть доказательства изменения состояния ионотропных глутаматных рецепторов в головном мозге алкоголиков. В работе [27] оценивали специфическое связывание лигандов для NMDA рецепторов ($[^3H]$ глутамат, $[^3H]$ CGRP-39653 и $[^3H]$ МК-801), каинатных и AMPA рецепторов ($[^3H]$ каинат и $[^3H]$ AMPA) с синаптическими мембранами из фронтальной коры алкоголиков (13 препаратов). Полученные данные сравнивали с контрольными значениями (13 препаратов фронтальной коры лиц, не страдавших алкоголизмом). Как выяснилось, хронический алкоголизм сопровождается умеренным повышением NMDA

рецепторов. Аналогичные показатели для каинатных и AMPA рецепторов не отличались от контроля.

Изучены изменения субъединичного состава NMDA рецепторов и уровни мРНК, различных субъединиц этих рецепторов, в процессе хронического воздействия этанолом. Оказалось, что различные субъединицы неодинаково реагируют на длительную алкоголизацию. При этом сдвиги содержания белка какой-либо субъединицы часто не коррелируют с уровнем соответствующей мРНК. Так, инкубация нейронов мозжечка крыс с этанолом (опыты *in vitro*, концентрация этанола - 100 мМ) в течение 2-4 суток сопровождалась повышением содержания белка субъединицы NR1 - на 20%. Аналогичный показатель для белка субъединицы NR2A понижался на 30%. При этом уровни соответствующих мРНК оставались в пределах исходных показателей [47].

В других исследованиях, также выполненных в условиях *in vitro*, нейроны коры больших полушарий эмбрионов мышей C57BL/6 инкубировали в течение 5 суток с этанолом (75 мМ). После окончания экспозиции уровень белка субъединиц NR1 и NR2B был повышен, соответственно, на 27% и на 63%. В момент прекращения воздействия этиловым спиртом наблюдалось возрастание интенсивности экспрессии мРНК только для NR2B субъединицы. К 72 часу после окончания хронического воздействия этанолом названный показатель возвращался к норме. Результаты указывают на то, что механизмы изменений структуры N-метил-D-аспартатных рецепторов и экспрессии мРНК при хроническом воздействии этиловым алкоголем могут различаться [31, 33].

В опытах с хроническим поступлением алкоголя в организм лабораторных животных (*in vivo*) также продемонстрированы изменения как содержания белка субъединиц NMDA рецепторов, так и сдвиги экспрессии соответствующих мРНК. Анализ результатов таких экспериментов свидетельствует, что в наибольшей степени сдвиги показателей выражены в первые часы после прекращения алкоголизации. Чаще отмечается повышение, а не снижение уровня экспрессии субъединиц и соответствующих мРНК (*up regulation*). Более чувствительными к хроническим эффектам алкоголя оказались субъединицы типа NR1, NR2A, NR2B, (но не NR2C) и их мРНК. Часто изменения концентрации белка субъединиц не коррелируют со сдвигами мРНК. Кроме того, нарушения показателей носят отчетливый региональный характер. Например, они особенно заметны в гиппокампе [23, 32, 34, 35, 48].

Полагают, что возрастание функциональной активности NMDA рецепторов при хронической алкоголизации достаточно специфично. Так, при длительном приеме этилового спирта у крыс выявлялось повышение содержания белка субъединицы NR1 в гиппокампе. В случае хронического воздействия кокаином (блокатор обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина), SCH-23390 (антагонист D1 дофаминовых рецепторов и 5HT-2₁ серотониновых рецепторов), морфином (μ -опиатный агонист), галоперидолом (антагонист D2 дофаминовых рецепторов и 5HT-2 серотониновых рецепторов) или имипрамином (антидепрессант) подобные нарушения не определялись [48].

Итак, острое и хроническое воздействие этиловым алкоголем по-разному влияет на функциональную активность глутаматных рецепторов. Если в первом случае наблюдается подавление их активности, то при длительной алкоголизации отмечается обратный эффект. Учитывая, что глутаминовая кислота является важнейшим возбуждающим нейромедиатором, можно предположить, что депримирующее действие этанола при острой интоксикации в определенной степени опосредовано глутаматергическими нейромедиаторными системами. С другой стороны, некоторые проявления абстинентного синдрома могут быть связаны с дисфункцией NMDA рецепторов. Это относится к повышению судорожной готовности, психической зависимости, формированию толерантности к этиловому алкоголю [2, 6, 25, 49]. Интересно, что изменения активности основной тормозной

нейромедиаторной системы - ГАМК-ергической - носят противоположный характер [50, 51, 52, 53].

Глутаматные рецепторы и проблемы алкоголизма

Изучение нарушений структуры и функции глутаматных рецепторов при воздействиях этиловым спиртом представляют определенный интерес для специалистов, занимающихся проблемами хронического алкоголизма. Во-первых, эти сведения способствуют углублению представлений о патогенезе алкоголизма. Во-вторых, изменения глутаматергических нейромедиаторных систем могут быть вовлечены в формирование некоторых проявлений абстинентного синдрома, в том числе состояния толерантности, повышенной судорожной готовности и др. В-третьих, знание закономерностей развития сдвигов в медиаторной системе глутаминовой кислоты облегчает обоснование подходов к созданию перспективных препаратов для лечения хронического алкоголизма.

Для примера можно привести данные об изучении лечебной эффективности акампросата и ифенпродила, являющихся лигандами NMDA рецепторов [3, 15, 29, 54]. Оба препарата обладают способностью подавлять влечение к алкоголю в периоде абстиненции, понижают выраженность вегетативных и соматических проявлений хронического алкоголизма (экспериментальные данные и клинические наблюдения на людях) [55, 56, 57, 58].

В нейрохимических исследованиях продемонстрирована способность акампросата и ифенпродила конкурировать с этанолом за места связывания в пределах NMDA рецепторного комплекса. Возможно, что общим местом рецептирования является участок связывания полиаминов в области ионного канала [3,15].

Оба препарата имеют сходный с этиловым спиртом фармакологический профиль в отношении специфического связывания лигандов NMDA рецепторов [15,29,54]. Есть сходство в способности модифицировать гены глутаматных рецепторов [34] и влиять на функциональное состояние других нейромедиаторных систем [3].

В настоящее время акампросат проходит масштабные клинические испытания в странах Западной Европы в качестве средства, снижающего влечение к алкоголю. В группе средств для лечения хронического алкоголизма весьма вероятно появление и других препаратов с подобным фармакологическим профилем [3, 55, 56].

Заключение

Таким образом, воздействие этанолом сопровождается изменением состояния глутаматергических нейрорецепторов. Острые экспозиции к алкоголю сопровождаются подавлением активности глутаматных рецепторов, в то время как при хронических интоксикациях наблюдается противоположный эффект. Нарушения морфофункционального статуса NMDA глутаматных рецепторов могут служить основой для формирования ряда проявлений интоксикации этиловым спиртом. Поиск фармакологических препаратов, избирательно влияющих на NMDA рецепторы, может рассматриваться как перспективное направление в лечении хронического алкоголизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buck K.J., Reynolds J.N. (1996) Alcoholism: Clin. and Exp. Res., 20, Suppl., 198A-202A.
2. Hoffman P.L.(1995) Handbook of Exp. Pharmacol., 114, 75-102.
3. Lovinger D.M., Göthert M., Zieglgänsberger W., Siggins G.R. (1996) Alcoholism: Clin. and Exp. Res. 20, Suppl., 187A-191A.
4. Дамбинова С.А. (1989) Нейрорецепторы глутамата. Л.:Наука.

5. Петров В.И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А. (1997) Возбуждающие аминокислоты: нейрoхимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАКергических средств. Волгоград: Изд-во Мед. Акад.
6. Becker H.C., Littleton J.M. (1996) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.* 20, Suppl., 121A-124A.
7. McBain C.J., Mayer M.L. (1994) *Physiol. Rev.*, 74, 723-760.
8. Nakanishi S. (1994) *Neuron*, 13, 1031-1037.
9. Dunah A.W., Luo J., Wang Y.H. et al. (1998) *Mol. Pharmacol.*, 53, 429-437.
10. Moriyoshi K., Masu M., Ishii T. et al. (1991) *Nature.*, 354, 31-37.
11. Pin J.-P., Duvoisin R. (1995) *Neuropharmacology.*, 34, 1-26.
12. Wu S., Wright R.A., Rokey P.K. et al. (1998) *Mol. Brain Res.*, 53, 88-97.
13. Blevins T., Mirshahi T., Chandler L.J., Woodward J.J. (1997) *J. Neurochem.*, 69, 2345-2354.
14. Chu B., Anantharam V., Treisman S.N. (1995) *J. Neurochem.*, 65, 140-148.
15. Naassila M., Hammoumi S., Legrand E. et al. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 22, 802-809.
16. Abe K., Sugiura M., Shoyama Y., Saito H. (1998) *Brain Res.*, 787, 132-138.
17. Netzeband J.G., Trotter C., Caguioa J.N., Gruol D.L. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.* 22, Suppl., 6A.
18. Wang M.G., Kendig J.J. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 22, Suppl., 5A.
19. Wong S.M.E., Fong E., Tauck D.L., Kendig J.J. (1997) *Eur. J. Pharmacol.*, 329, 121-127.
20. Dildy-Mayfield J.E., Harris R.A. (1995) *J. Neurosci.*, 15, 3162-3171.
21. Valenzuela C.F., Cardoso R.A., Harris R.A. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 22, Suppl., 5A.
22. Minami K., Gereau R.W.IV, Minami M. et al. (1998) *Mol. Pharmacol.*, 53, 148-156.
23. Chen X., Michaelis M.L., Michaelis E.K. (1997) *J. Neurochem.*, 69, 1559-1569.
24. Dildy-Mayfield J.E., Leslie W. (1991) *J. Neurochem.*, 56, 1536-1543.
25. Grover C.A., Wallace K.A., Lindberg S.A., Frye G.D. (1998) *Brain Res.*, 782, 43-52.
26. Smothers C.T., Blevins T., Woodward J.J. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 22, Suppl., 7A.
27. Freund G., Anderson K.J. (1996) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 20, Suppl., 1165-1172.
28. Gulya K., Grant K.A., Valverius P. et al. (1991) *Brain Res.*, 547, 129-134.
29. Qatari M. al, Bouchenafa O., Littleton J. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 22, 810-814.
30. Rudolph J.G., Walker D.W., Iimuro Y. et al. (1997) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 21, 1508-1519.
31. Follesa P., Ticku M.K. (1996) *J. Biol. Chem.*, 271, 13297-13299.
32. Follesa P., Ticku M.K. (1995) *Mol. Brain Res.*, 29, 99-106.
33. Hu X.-J., Follesa P., Ticku M.K. (1996) *Mol. Brain Res.*, 36, 211-218.
34. Putzke J., Spanagel R., Toelle T.R., Zieglgänsberger W. (1996) *J. Neural Transm.*, 103, XLV-XLXI.
35. Winkler A., Mahal B., Hölter S.M. et al. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.* 22, Suppl., 8A.
36. Michaelis E.K., Chen X., Yoseph D.B. et al. (1996) *J. Neurochem.*, 67, 201-211.
37. Poelchen W., Nieber K., Illes P. (1997) *Eur. J. Pharmacol.*, 332, 267-271.
38. Darstein M., Albrecht C., Lopez-Francos L. et al. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 22, 704-709.
39. Woodward J.J. (1994) *J. Neurochem.*, 62, 987-991.
40. Bhav S.V., Hoffman P.L. (1997) *J. Neurochem.*, 68, 578-586.
41. Diaz-Granados J.L., Spahler-Phillips K., Lilliquist M.W. et al. (1997) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, 21, 874-881.

42. Schummers J., Bentz S., Browning M.D. (1997) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **21**, 404-408.
43. Anders D.L., Woodward J.J. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **22**, Suppl., 6A.
44. Bhave S.V., Snell L.D., Tabakoff B., Hoffman P.L. (1996) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **20**, 934-941.
45. Peoples R.W. (1998) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **22**, Suppl., 7A.
46. Hu X.-J., Ticku M.K. (1995) *Mol. Brain Res.*, **30**, 347-356.
47. Hoffman P.L., Bhave S.V., Kumar K.N. et al. (1996) *Mol. Brain Res.*, **39**, 167-176.
48. Trevisan L., Fitzgerald L.W., Brose N. et al. (1994) *J. Neurochem.*, **62**, 1635-1638.
49. Hoffman P.L., Tabakoff B. (1996) *Alcohol and Alcoholism*, **31**, 333-340.
50. Becker H.C., Fernandes K.G., Wilson M.A. (1997) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **21**, Suppl., 72A.
51. Buck K.J., Hahner L., Sikela J., Harris R.A. (1991) *J. Neurochem.*, **57**, 1452-1455.
52. Devaud L.L., Morrow A.L. (1997) *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **21**, Suppl., 73A.
53. Kang M., Spigelman I., Sapp D.W., Olsen R.W. (1996) *Brain Res.*, **709**, 221-228.
54. Engblom A.C., Courtney M.J., Kikkonen J.P., Akerman K.E.O. (1997) *J. Neurochem.*, **69**, 2162-2168.
55. Mann K. (1996) *Alcohol and Alcoholism*, **31**, Suppl., 55-58.
56. Naranjo C.A., Bremner K.E. (1995) *Handbook of Exp. Pharmacol.*, **114**, 383-393.
57. Spanagel R., Höltter S.M., Allingham K. et al. (1996) *Eur. J. Pharmacol.*, **305**, 39-44.
58. Spanagel R., Putzke J., Steffler A. et al. (1996) *Eur. J. Pharmacol.*, **305**, 45-50.

Поступила 12.05.99

THE FUNCTIONAL STATUS OF GLUTAMATE RECEPTORS BY ETHANOL TREATMENT

S.I.GOLOVKO, S.J.ZEFIROV, A.I.GOLOVKO, L.S.SCHPILENJA*, J.A.NEKRASOV,
O.I.ROMANENKO

North-west regional medical centre "Bekhterev", 16. Mira str., Saint Petersburg, 197101, RUSSIA;
Tel. (812) 232-3517; Fax (812) 352-4930, E-mail: teplicky@infopro.spb.su

*Narcological dispensary of Saint Petersburg, Vasiljevsky island, 23, 4-ja Linija str, Saint
Petersburg, RUSSIA, Tel. (812) 323-43-08; Fax (812) 323-15-64.

A growing bulk of experimental data indicates that change of certain neurotransmitter receptors and voltage-dependent ion channels are characteristic manifestations accompanying ethanol consumption. A likely target for ethanol effects is the glutamate receptors. Glutamate is one of major excitatory neurotransmitter in the mammalian brain. While the acute application of ethanol inhibits glutamate-induced cationic currents, chronic treatment with ethanol leads to an up-regulation of glutamate receptors.

Key words: ethanol, glutamate, receptors.