

## АГМАТИН — ЭНДОГЕННЫЙ ЛИГАНД ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Л. П. Козаева, Н. В. Коробов<sup>1</sup>

Гипотеза о существовании имидазолиновых рецепторов была выдвинута группой исследователей, изучавших центральное гипотензивное действие агониста  $\alpha_2$ -адренорецепторов клонидина, имеющего в своей структуре имидазолиновую группу [8]. Впоследствии в экспериментах на нейронах роstralной вентролатеральной зоны продолговатого мозга (RVLM) крыс были получены доказательства того, что не менее 36% специфических мест связывания в этой зоне отличаются от адренергических и распознают имидазолиновые производные [10].

На основании экспериментов с радиолигандами различной селективности были выделены основные типы имидазолиновых рецепторов.

$I_1$ -рецепторы маркируются [<sup>3</sup>H]-клонидином и “узнают” все имидазолиновые и имидазоловые соединения, а также оксазолиновые производные.  $I_1$ -рецепторы обладают высоким аффинитетом к имидазолиновым производным (клонидин, моксонидин), средним — к имидазоловым производным (идазоксан, фентоламин) и низким — к гуанидиновым производным (амилорид, гуанабенз) [7, 32].  $I_1$ -рецепторы принимают участие в реализации центрального гипотензивного эффекта клонидина.

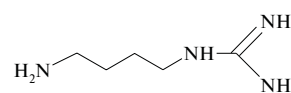
$I_2$ -рецепторы маркируются [<sup>3</sup>H]-идазоксаном, распознают некоторые имидазолины, бензодиазепины и гуанидиновые соединения [7].  $I_2$ -рецепторы обладают высоким аффинитетом к имидазоловым и гуанидиновым соединениям, средним — к имидазолиновым соединениям.  $I_2$ -рецепторы разделяют на 2 подтипа:  $I_{2A}$  — с высоким и  $I_{2B}$  — с низким аффинитетом к амилориду [32].

Недавно классификация имидазолиновых рецепторов была дополнена  $I_3$ -рецепторами. Они были обнаружены в поджелудочной железе [9, 36].

Имидазолиновые рецепторы разных типов локализованы в центральной и периферической нервной системе, а также в сердце, почках, желудке, поджелудочной железе, печени, толстом кишечнике, плаценте, предстательной железе [32]. Эти рецепторы вовлечены в реакции сердечно-сосудистой системы [51], регуляцию внутриглазного давления [8], контроль секреции хлористоводородной кислоты в желудке [33, 35], высвобождение инсулина [9, 36], модуляцию ноцицептивных ответов [5]. Имидазолиновые рецепторы изучались также в связи с их возможным участием в развитии таких патологических процессов как депрессия

[15], болезнь Альцгеймера [16], болезнь Паркинсона [17], опухоли глиии [30].

Существование имидазолиновых мест связывания как отдельного типа рецепторов предполагало наличие их эндогенного лиганда. В последние годы из тканей животных были выделены три основных кандидата на эту роль: классическая клонидинзамещающая субстанция (сCDS), иммунореактивная клонидинзамещающая субстанция (iCDS) и агматин. Из трех кандидатов структура определена только у агматина. Агматин выделен из мозга млекопитающих в 1994 г. [26], представляет декарбоксилированный аргинин [27, 54]:



### Распределение, биосинтез, высвобождение и инактивация агматина в мозге

**Распределение.** Иммуноцитохимические исследования показали, что агматин накапливается в нейронах, где локализуется в цитоплазме вокруг ядра, в дендритах и окончаниях аксонов [12, 37, 43]. Это удалось определить путем блокирования аксонального транспорта после центрального (внутрижелудочкового) введения крысам колхицина [37]. Распределение агматинергических нейронов в мозге неравномерно. Они в относительно большом количестве сосредоточены в стволе мозга и гипоталамусе, в умеренном — в переднем мозге (миндалевидное тело, перегородка, кора большого мозга).

**Биосинтез.** Агматин синтезируется в мозге путем декарбоксации аргинина аргинин-декарбоксилазой (АДК) (рисунок). Этот фермент ранее был обнаружен у бактерий, растений и многих беспозвоночных. Однако экспрессия его у млекопитающих не предполагалась, так как, в отличие от АДК бактерий, находящейся в цитоплазме, АДК млекопитающих связана с внутренней мембраной митохондрий [54] (табл. 1). Распределение АДК в мозге неравномерно и соответствует распределению агматина [37, 46, 47]. В мозге биосинтез агматина, вероятно, происходит в нейронах, активность АДК проявлялась в синапсоммах [27]. Агматин и АДК обнаружены также в культуре астроцитов [44]. Миграция амина между нейрональным и глиальным пулом происходит, по-видимому, частично через  $Ca^{2+}$  каналы [24, 50]. Агматин обнаружен в кровеносных сосудах — здесь он накапливается в эндотелии и гладкомышечных клетках, однако только в эндотелии происходит экспрессия АДК [45]. Отсутствие специфических ингибиторов АДК и агматиназы ограничивает исследование функций амина в мозге.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. О. С. Медведев) факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Москва, 117192, Ломоносовский пр., 31, корп. 5



**Высвобождение.** Подобно большинству известных нейромедиаторов или нейромодуляторов агматин высвобождается  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым способом при деполяризации. Это продемонстрировано в опытах с преинкубацией срезов мозга или синапсом с мечеными тритием агматин и путресцином и дальнейшим воздействием на них хлоридом калия (55 мМ). В результате деполяризации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым образом выделялось значительное количество агматина, но не путресцина [54]. Деполяризация мембран клеток надпочечников быка калия хлоридом или никотином (10 нМ) также вызывала выделение заметного количества агматина [54].

**Инактивация.** Агматин инактивируется в мозге млекопитающих путем обратного нейронального захвата, который является термозависимым и насыщаемым [50]. Убаин (ингибитор  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы) не угнетал обратный захват агматина. Этот процесс не угнетался также различными аминокислотами, полиаминами и моноаминами. Из модуляторов ионных каналов только блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$  каналов тормозили обратный захват агматина. Активными ингибиторами обратного захвата агматина являются некоторые лиганды имидазолиновых рецепторов (например, идазоксан и фентоламин). Агматин может захватываться и накапливаться в нервных терминалях через механизм, который отличается от такового для аминокислот, полиаминов или моноаминов, и, следовательно, не имеет

Таблица 1. Свойства агматиндекарбоксилазы млекопитающих

Свойства	Источники
1. Связана с внутренней мембраной митохондрий.	[54]
2. Использует аргинин и орнитин в качестве субстрата.	[12, 37, 46, 47]
3. Наибольшая активность наблюдается в коре мозга и гиппокампе.	[27]
4. Не нуждается в эндогенном пиридоксальфосфате.	[27]
5. $\text{Mg}^{2+}$ повышает, а $\text{Ca}^{2+}$ снижает активность фермента. Ингибиторы фермента не известны.	[27]

общих с ними переносчиков. Одним из способов транспорта может быть  $\text{Na}^+$ -энергезависимый транспорт ( $\text{H}^+/\text{Mg}^{2+}$ -помпа). Агматин может также проникать внутрь клеток путем диффузии через  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы [50].

Второй путь инактивации агматина — гидролиз до путресцина и мочевины, который катализируется ферментом агматиназой [54] (см. рисунок). У бактерий такой путь метаболизма агматина является основным, у млекопитающих он был открыт недавно [26, 27]. Установлено, что мозг крыс содержит агматиназу, которая превращает агматин в путресцин, этот фермент связан с митохондриями. Активность агматиназы в гипоталамусе, гиппокампе, мозжечке, стриатуме и коре мозга крыс была различной и составляла соответственно 133; 88; 47,5; 35,8 и 30,2 нмоль/ч/мг белка [49]. Агматиназа человека состоит из 352 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 37688 дальтон. По аминокислотному составу она на 56 % сходна с агматиназой *E. coli* и на 42 % — с аргиназами I и II человека [20].

#### Возможная нейромедиаторная роль агматина в центральной нервной системе

Хотя агматин обладает некоторыми свойствами нейромедиатора (табл. 2), прямых доказательств его нейромедиаторной роли в организме млекопитающих недостаточно. Агматин подобно клонидину и другим имидазолинам связывается с  $\text{I}_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторами, но не воспроизводит эффектов клонидина. Так, у наркотизированных крыс и кроликов агматин, введенный в желудочки мозга в дозе 400 нМ, повышал симпатическую активность и артериальное давление и скорее блокировал, чем облегчал депрессорный барорефлекс [14, 52, 53]. В отличие от клонидина, микроинъекции агматина в RVLM крыс не оказывали влияния на артериальное давление и симпатическую активность, так же как и ионофоретическое подведение агматина к вазомоторным нейронам RVLM [52]. Внутривенное введение агматина крысам приводило к снижению симпатической активности и артериального

Таблица 2. Некоторые нейромедиаторные свойства агматина

Свойства	Источники
1. Высвобождается при деполяризации кальций-зависимым способом.	[46, 54]
2. Подвергается обратному захвату, процесс угнетают блокаторы кальциевых каналов и некоторые агонисты имидазолиновых рецепторов — идазоксан, фентоламин.	[50]
3. Снижение концентрации внеклеточного кальция усиливает обратный захват агматина.	[50]
4. Транспорт в нервных окончаниях осуществляется:	
а) $\text{H}^+/\text{Na}^+$ -помпой	[50]
б) диффузией через рецептор-зависимые $\text{Ca}^{2+}$ -каналы.	

давления, вероятно, в результате блокады н-холинорецепторов в симпатических ганглиях.

#### Фармакологические свойства агматина

**Взаимодействие с рецепторами.** Агматин с высоким аффинитетом связывается с  $\alpha_2$ -адренорецепторами всех подтипов и  $I_1$ - и  $I_2$ -имидазолиновыми рецепторами всех подтипов, но не связывается с  $\alpha_1$ - или  $\beta$ -адренорецепторами. Еще окончательно не установлено, является ли агматин агонистом или антагонистом имидазолиновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов [26, 38 – 40, 45]. Агматин может модифицировать функции периферических адренорецепторов. Так, исследования на артерии хвоста крысы показали, что агматин (10 нМ – 1 мМ), не оказывая прямого действия на изолированное артериальное кольцо, угнетал сокращения, вызванные агонистами  $\alpha_2$ -адренорецепторов метоксамином и клонидином [18]. Агматин (0,03 – 1 мМ) оказывал двухфазное действие на сокращения хвостовой артерии крысы, вызванные электрической трансмуральной стимуляцией нервных окончаний. Первоначально он вызывал дозозависимое ослабление сокращений, а спустя 10 мин — их усиление. Этот двухфазный эффект указывает на существование двух противоположных механизмов действия с различной длительностью. Оба эффекта проявлялись на пресинаптическом уровне, так как агматин не изменял сосудистый ответ на норадреналин. Ингибирующий эффект агматина полностью снимался раувольсцином или идазоксаном, что указывает на  $\alpha_2$ -адреноблокирующий компонент в действии агматина. Усиливающий эффект предупреждался кокаином, что свидетельствует о возможном ингибирующем действии агматина на обратный захват норадреналина.

Агматин также двояко взаимодействовал с  $\alpha_{2D}$ -адренорецепторами. Так, на модели изолированной поллой вены крысы показано, что агматин как конкурентный антагонист связывался с лиганд-распознающими местами связывания  $\alpha_{2D}$ -адренорецепторов и в то же время усиливал эффекты агонистов  $\alpha_{2D}$ -адренорецепторов, связываясь с аллостерическими участками  $\alpha_{2D}$ -адренорецепторов [34].

Агматин связывается с имидазолиновыми рецепторами всех подтипов в диапазоне концентраций 0,5 – 5 мМ. Утверждать в настоящее время, что агматин является селективным эндогенным лигандом имидазолиновых рецепторов нельзя из-за его относительно невысокого аффинитета и недостаточности данных об эффектах агматина, связанных с воздействием на эти рецепторы [48].

**Влияние на ионные каналы.** Агматин, как органический катион может проникать через некоторые каналы, связанные с лиганд-зависимыми рецепторами. Первое подтверждение этому было получено при проведении исследований на никотиновых холинорецепторах в симпатических ганглиях крыс [42] и сетчатке птиц [25]. Агматин является слабым антагонистом ни-

котиновых рецепторов [42]. Доказательства влияния на ионные каналы были получены при анализе действия агматина на NMDA-рецепторы [56]. Агматин препятствовал связыванию блокатора открытых рецепторных каналов МК-801 в экспериментах на мембранах коры большого мозга крыс [4]. Агматин, использовавшийся экстрацеллюлярно в культуре клеток гиппокампа (нейроны этих клеток иннервированы аксонами, содержащими в везикулах агматин), вызывал потенциал-дозозависимый блок ионного тока через трансмембранный ионный канал, ассоциированный с NMDA-рецептором [56]. Анализ этого процесса показал, что агматин связывается с участками внутри каналов. Действие агматина отличается от известной способности полиаминов модулировать функции NMDA-рецепторов [22]. Во-первых, в отличие от эндогенного амина спермина, который способствует ионному току через связанные с NMDA-рецепторами каналы, агматин ингибировал его. Во-вторых, структурно-функциональный анализ показал, что агматин блокирует рецептор гуанидиновой, а не аминной частью. Наконец, спермин усиливает ток через каналы, связанные с NMDA-рецепторами, даже в присутствии агматина или синтетического гуанидинового соединения аркаина (1,4-бутилдигуанидин). Это значит, что гуанидин-содержащие соединения агматин и аркаин взаимодействуют со связывающими участками ассоциированных с NMDA-рецепторами каналов, которые отличаются от полиамин-модулирующих участков NMDA-рецепторного комплекса. Показана способность агматина влиять и на другие каналы. Он может подавлять активность катионных каналов, связанных с 5-HT<sub>3</sub>-рецепторами нейробластомных клеток мышей N1E-115, возможно, путем взаимодействия с сигма-2-связывающими участками [31].

**Агматин и NO-синтетаза.** Агматин является ингибитором всех изоформ NO-синтетазы (NOS) [13]. Ингибирование является дозозависимым и конкурентным с L-аргинином. Так как аффинитет агматина к NOS много ниже, чем L-аргинина, значительное ингибирование этого фермента в ткани возможно при концентрациях агматина гораздо больших, чем аргинина.

**Фармакологические эффекты агматина.** В экспериментах *in vitro* агматин облегчал высвобождение инсулина из р-клеток поджелудочной железы и катехоламинов из мозгового слоя надпочечников [26]. Амин быстро и дозозависимо повышал выделение лютеотропного гормона у овариэктомированных крыс *in vivo* и *in vitro*, возможно, из-за активации I-рецепторов [26].

Агматин при внутрибрюшинном введении дозозависимо потенцировал антиноцицептивное действие морфина у мышей (тест отдергивания хвоста), предположительно за счет влияния на  $\alpha_2$ -адренорецепторы [57]. Наибольший эффект наблюдался при интратекальном введении морфина (9-кратное уменьшение ЭД<sub>50</sub>). На угнетающее действие морфина на моторику



желудочно-кишечного тракта агматин в этих экспериментах не оказывал влияния [23].

Выявлена способность агматина препятствовать развитию толерантности к морфину в остром и хроническом экспериментах, а также ослаблять проявления абстинентного синдрома, вызванного введением налоксона крысам, получавшим морфин [2, 23]. После трехдневного введения морфина крысам активность АДК и содержание агматина в печени, почках, мозге, аорте снижались, при этом активность агматиназы не менялась. При развитии синдрома абстиненции, вызванного введением налоксона, активность АДК снижалась и количество агматина в тканях уменьшалось [3]. При внутрибрюшинном введении агматин дозозависимо ослаблял проявления алкогольной абстиненции у крыс [55].

Амин не влиял на жизнеспособность клеток микроглии. Однако он ингибировал продукцию NO в микроглии, действуя как супрессор на мукополисахарид LPS, индуцирующий выработку NO, и благодаря этому оказывал дозозависимое нейропротекторное действие на культуру клеток микроглии. Агматин не влиял на экспрессию NO-синтазы (iNOS), индуцируемой мукополисахаридом LPS [1].

Агматин, вводимый внутрибрюшинно, оказывал протекторное действие на изолированный миокард крысы, подвергшийся глобальной ишемии и реперфузии [19].

При экспериментальном гломерулонефрите у крыс агматин (внутрибрюшинно) уменьшал клеточную пролиферацию и начальные проявления почечной недостаточности. Это действие агматина, по-видимому, связано с его способностью уменьшать продукцию окиси азота, а также снижать активность орнитин-декарбоксилазы почек [21].

Агматин при внутрибрюшинном введении уменьшал гиперальгезию у крыс при воспалении, нормализовал гиперчувствительность при химических и механических повреждениях, уменьшая при этом размеры повреждения ткани [11]. Эти эффекты агматина, вероятно, связаны с антагонизмом к NMDA-рецепторам и способностью ингибировать NOS [11].

Агматин повышает секрецию хлористоводородной кислоты у крыс. Предполагают, что агматин увеличивает выделение гистамина из энтерохромаффиноподобных клеток желудка, что ведет к повышению секреции кислоты путем активации гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов. Однако *in vivo* возможен и другой механизм: агматин может повышать секрецию гастрина, который увеличивает продукцию кислоты. Недавно фермент АДК был обнаружен у *Helicobacter pylori*. Оказалось, что бактерии синтезируют агматин в больших количествах. Установлено, что инфицированные *H. pylori* пациенты с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки имели гораздо более высокое содержание агматина в желудочном соке, чем неинфицированные. Высказывают предположение о том, что образование

агматина может являться фактором вирулентности *H. pylori* и что высвобождаемый бактериальный агматин играет роль в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта [33, 35].

Агматин вызывал релаксацию интактного и лишенного эндотелия кольца аорты крысы при сокращениях, вызванных фенилэфрином (10<sup>-6</sup> М). Предварительное введение ингибитора NOS не влияло на сосудорасширяющее действие агматина. По-видимому, этот эффект агматина не является эндотелий-зависимым и NO в нем не участвует [29]. Агматин оказывал угнетающее действие на барорефлекс с сонных артерий. Этот эффект, возможно, обусловлен действием на α<sub>2</sub>-адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы, так как блокировался идазоксаном и частично — йохимбином [41]. Агматин *in vivo* у крыс оказывал различное влияние на перфузионное давление (ПД) в бедренном, почечном и брыжеечном сосудистых ложах. Он дозозависимо повышал ПД в бедренных сосудах; этот эффект полностью блокировался идазоксаном и йохимбином. В почечных сосудах агматин повышал ПД, а в высокой дозе (1 мг/кг) вызывал двухфазное повышение ПД; идазоксан блокировал этот эффект полностью, тогда как йохимбин снижал ПД. Агматин дозозависимо снижал ПД в брыжеечных сосудах. Эффект полностью блокировался идазоксаном; йохимбин был неэффективен [28].

Широкий спектр биологических свойств агматина предполагает перспективность изучения этого амина или его производных для возможного клинического применения. Представляет интерес способность агматина модулировать ноцицепцию, уменьшать проявления абстинентного синдрома, влиять на тонус симпатической системы, оказывать нейропротекторное и антипролиферативное действие, влиять на желудочную секрецию и выделение инсулина. На сегодняшний день агматин в клинике не применяется. Известно лишь о его использовании в качестве пищевой добавки, способствующей наращиванию мышечной массы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. K. Abe, Y. Abe, and H. Saito, *Brain Res.*, **872**, 141–148 (2000).
2. F. Aricioglu-Kertal and I. T. Uzbay, *Life Sci.*, **61**, 1775–1881 (1998).
3. F. Aricioglu-Kertal and S. Reguanthan, *Life Sci.*, **71**, 1695–1701 (2002).
4. N. Anis, S. Sherby, R. Jr Goodnow, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **254**, 764–773 (1990).
5. M. A. Boronat, G. Olmos and J. Garcia-Sevilla, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **881**, 359–363 (1999).
6. P. Bousquet, J. Feldman, and J. Schwarz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **230**, 232–236 (1984).
7. G. Bricca, H. Greney, J. Zhang, M. Dantenwill, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **266**, 25–33 (1994).
8. T. C. Chu, R. R. Socci, M. J. Ogidigben et al., *Ocul. Pharmacol. Ther.*, **13**, 489–497 (1997).
9. R. M. Eglen, A. L. Hudson, D. A. Kendall, et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **19**, 381–390 (1998).

10. P. Ernsberger, M. P. Meeley, J. J. Mann and D. J. Reis, *Eur. J. Pharmacol.*, **134**, 1 – 13 (1987).
11. C. A. Fairbanks, K. L. Schreiber, K. L. Brewer, C. G. Yu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 10584 – 10589(2000).
12. Y. Feng, A. E. Halaris, and J. E. Piletz, *J. Chromatogr.*, **691**, 277 – 286 (1997).
13. E. Galea, S. Regunathan, V. Eliopoulos, et al., *Biochem. J.*, **316**, 247 – 256 (1996).
14. Y. Gao, B. Gumusel, G. Koveset, et al., *Life Sci.*, **57**(8), 83 – 89 (1995).
15. J. A. Garcia-Sevilla, P. V. Escriba, M. Sastre, et al., *J. Arch. Gen. Psychiatry*, **53**(9), 803 – 813(1996).
16. J. A. Garcia-Sevilla, P. V. Escriba, C. Walzer, et al., *Neurosci. Lett.*, **247**(2 – 3), 95 – 113(1998).
17. C. Gargalidis-Moudanos, N. Pizzinat, F. Javoy – Agid, et al., *Neurochem. Int.*, **30**(1), 31 – 37(1997).
18. C. Gonzalez, S. Regunathan, D. J. Reis, and C. Estrada, *Br. J. Pharmacol.*, **119**, 677 – 684(1996).
19. S. Greenberg, J. George, Y. Wollman, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**, 37 – 45 (2001).
20. R. K. Iyer, H. K. Rim, R. W. Tsoa, W. W. Grody et al., *Mol. Genet. Metab.*, **75**, 209 – 218(2002).
21. S. Ishizuka, R. Cunard, S. Poucell – Hatton, L. Wead, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 2256 – 2264(2000).
22. T. D. Jonson, *TIPS*, **17**, 22 – 27 (1996).
23. Y. Kolesnikov, S. Jain, and G. W. Pasternak, *Eur. J. Pharmacol.*, **296**, 17 – 22 (1996).
24. A. Kuzirian E. Meyhofer, L. Hill, J. T. Neary, and D. L. Alkon, *J. Neurocytol.*, **15**, 629 – 643 (1986).
25. R. H. Loring, *Br. J. Pharmacol.*, **99**, 207 – 211 (1990).
26. G. Li, S. Regunathan, C. J. Barrow, J. Eshraghi, et al., *Science*, **263**, 966 – 969 (1994).
27. G. Li, S. Regunathan and D. J. Reis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **763**, 325 – 329 (1995).
28. Q. Li, Z. Z. Fan, Y. H. Wang, and R. R. He, *Sheng Li Xue Bao*, **53**(6), 451 – 455 (2001).
29. Q. Li and R. R. He, *Sheng Li Xue Bao*, **53**(2), 133 – 136 (2001).
30. I. Martin-Gomez, J. Ruiz, L. F. Collado, et al., *Neuroreport*, **7**(8), 1393 – 1399 (1996).
31. J. Molderings, K. Schmidt, H. Bonisch, and M. Gothert, *Arch. Pharmacol.*, **354**, 245 – 252(1996).
32. GJ. Molderings, *Drugs Future*, **22**, 757 – 772 (1997).
33. GJ. Molderings, M. Burian, S. Menzel, K. Donecker, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **881**, 332 – 334(1999).
34. G. J. Molderings, S. Menzel, M. Kathmann, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **130**, 1706 – 1712 (2000).
35. G. J. Molderings, A. Heinen, S. Menzel and M. Gothert, *Fund. Clin. Pharmacol.*, **16**, 219 – 225(2002).
36. N. G. Morgan, S. L. Chan, M. Mourtada, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **881**, 217 – 228 (1999).
37. K. Otake, D. A. Ruggiero, S. Regunathan, et al., *Brain Res.*, **787**, 1 – 14 (1998).
38. J. E. Piletz, D. N. Chikkala, and P. Ernsberger, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **272**, 581 – 587(1995).
39. D. Pinthong, I. K. Wright, C. Hanmer, et al., Naunyn-Schmiedebergs *Arch. Pharmacol.*, **351**, 10 – 16 (1995).
40. D. Pinthong, J. F. Hussain, D. A. Kendall, and V. G. Wilson, *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 689 – 695 (1995).
41. X. M. Qin and R. R. He, *Acta. Pharmacol. Sin.*, **22**(3), 264 – 268 (2001).
42. M. Quik, *Brain Res.*, **325**, 79 – 88 (1985).
43. W. Raasch, S. Regunathan, G. Li, and D. J. Reis, *Life Sci.*, **56**, 2319 – 2330 (1995).
44. S. Regunathan, D. L. Feinstein, W. Raasch, and D. J. Reis, *Neuroreport*, **6**(14), 1897 – 1900 (1995).
45. S. Regunathan, C. Youngson, W. Raasch, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **276**, 1272 – 1282 (1996).
46. D. J. Reis and S. Regunathan, *Adv. Pharmacol.*, **42**, 645 – 649 (1998).
47. D. J. Reis, X. Yang, and T. A. Milner, *Neurosci. Lett.*, **250**, 185 – 188 (1998).
48. D. J. Reis and S. Regunathan, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **881**, 65 – 80 (1999).
49. M. Sastre, S. Regunathan, and D. J. Reis, *J. Neurochem.*, **67**, 1761 – 1765 (1996).
50. M. Sastre, S. Regunathan, and D. J. Reis, *J. Neurochem.*, **69**, 2421 – 2426 (1997).
51. U. Schafer, W. Raasch, F. Qadri, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **881**, 97 – 101 (1999).
52. M. K. Sun, S. Regunathan, and D. J. Reis, *Clin. Exp. Hypertens.*, **17**, 115 – 128 (1995).
53. B. Szabo, R. Urban, N. Limberger, and K. Starke, Naunyn-Schmiedebergs *Arch. Pharmacol.*, **351**, 268 – 273 (1995).
54. W. C. Tabor and H. Tabor, *Ann. Rev. Biochem.*, **53**, 749 – 790 (1984).
55. I. T. Uzbay, O. Yesilyurt, T. Celik, H. Ergun et al, *Behav. Brain Res.*, **107**, 153 – 159 (2000).
56. X. Yang and D. J. Reis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **228**, 544 – 549 (1999).
57. O. Yesilyurt and I. T. Uzbay, *Neuropsychopharmacol.*, **25**, 98 – 103 (2001).
58. A. D. Zomkowski, L. Hammes, J. Lin, et al., *Neuroreport*, **13**, 387 – 391 (2002).

Поступила 22.01.03

## AGMATINE: AN ENDOGENOUS LIGAND OF IMIDAZOLINE RECEPTORS

L. P. Kozaeva and N. V. Korobov

Pharmacology Chair, Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomonosovskii pr. 31/5, Moscow, 117192 Russia

The existence of imidazoline receptors was suggested based on the results of investigation of the central hypotensive action of the  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonist clonidine containing imidazoline group in the molecule structure. Experiments on the rostral ventrolateral medulla oblongata (RVLM) neurons in rats showed that not less than 36 % of specific binding sites in this zone differ from adrenergic and recognize imidazoline derivatives. Agmatine has proved to be an endogenous ligand of such imidazoline receptors.