

М. В. Сторожук

Ретроградна сигналізація в ГАМК- і глутаматергічних синапсах головного мозку

Согласно классическим представлениям, передача информации в химических синапсах происходит в одном направлении – от пресинаптических нейронов к постсинаптическим. Хотя и ранее были известны случаи передачи информации в обратном направлении, т.е. ретроградно, они считались редкими исключениями. Однако в последнее время показано, что ретроградная сигнализация в центральной нервной системе на самом деле является довольно распространенным явлением. В данном обзоре будут рассмотрены две сходные формы кратковременной пластичности ГАМК- и глутаматэргической передачи, характерные для нескольких структур головного мозга, опосредованные ретроградными мессенджерами – эндоканнабиноидами. А именно, будет охарактеризовано явление, названное “подавление торможения, вызванное деполяризацией”, наблюдаемое в ГАМКэргических синапсах, а также сходное явление в глутаматэргических синапсах, названное “подавление возбуждения вызванное деполяризацией”.

ВСТУП

Пригнічення гальмування, зумовлене деполяризацією (ПГЗД), є формою короткочасної пластичності ГАМКергічної синаптичної передачі. Подібне явище – пригнічення збудження, зумовлене деполяризацією (ПЗЗД), спостерігається в глутаматергічних синапсах. Хоча обидві форми пластичності спричинені збільшенням концентрації кальцію в постсинаптичних нейронах, зміни ефективності синаптичної передачі відбуваються пресинаптично, що є цікавим прикладом ретроградної передачі інформації у центральній нервовій системі (ЦНС). Зважаючи на важливу роль ендоканнабіноїдів у ПГЗД і ПЗЗД, про що мова буде йти нижче, ми спочатку коротко розглянемо деякі відомості про ці речовини.

Ендоканнабіноїдна система сигналізації

Похідні, отримані з рослини *Cannabis sativa*, використовувалися людством протягом

тисячоліть. Важливим поштовхом для розвитку хімічних і фізіологічних досліджень каннабіноїдів стало визначення структури активного інгредієнта коноплі Δ^9 -тетрагідроксиканнабінолу [13]. Ідентифікація Δ^9 -тетрагідроксиканнабінолу дала можливість синтезувати високоафінні каннабіноїди, що у свою чергу призвело до ідентифікації каннабіноїдних рецепторів першого типу – СВ1-рецепторів [32], локалізованих у ЦНС. Пізніше були ідентифіковані каннабіноїдні рецептори другого типу – СВ2-рецептори [33], що на відміну від СВ1-рецепторів експресуються переважно в клітинах імунної системи. Ще нещодавно вважалося, що СВ2-рецептори зовсім не експресовані в нейронах ЦНС, але результати, опубліковані в 2005 р. переконливо демонструють наявність цих рецепторів у нейронах стовбура мозку, кори та мозочку [47]. Оскільки деякі ефекти каннабіноїдів зберігаються у генетично модифікованих мишей,

© М. В. Сторожук

у яких відсутні і СВ1-рецептори, вважається, що існує також третій (досі не клонований) тип каннабіноїдних рецепторів (СВ3). Але, зважаючи на дані Van Sickle та співавт. [47], можливо, це припущення буде спростовано.

У 90-х роках два ендогенних ліпіди мозку були ідентифіковані як агоністи СВ1-рецепторів: анандамід [5] і 2-арахідонілгліцерол (2-АГ) [44], (рис. 1). Пізніше були ідентифіковані й інші агоністи цих рецепторів: ноладін [19] і віродамін [39]. Слід відзначити, що віродамін, на відміну від інших ендоканнабіноїдів, являючи собою частковий агоніст СВ1-рецепторів, антагоністично впливає на ефекти, опосередковані цими рецепторами *in vivo* [39].

Показано, що синтез і вивільнення ендоканнабіноїдів може активуватися підвищенням концентрації внутрішньоклітинних іонів кальцію й активацією різних рецепторів [7, 40, 41]. Вважається, що утворення 2-арахідонілгліцеролу здійснюється за рахунок (1) опосередкованого фосфоліпазою-3 гідролізу мембранних фосфоліпідів, що призводить до утворення діацилгліцеролу, який (2) перетворюється на 2-арахідонілгліцерол за допомогою діацилгліцеролліпази [12]. Хоча раніше вважалося, що анандамід синтезується з арахідонової кислоти і етаноламіну за допомогою гідролази амідів жирних кислот (ГАЗК), скорочено названої в іноземній літературі ФАН (fatty acid amide hydrolase), більш імовірно, що у фізіологічних умовах анандамід утворюється з N-арахідоніл фосфатидилетаноламіну за допомогою фосфоліпази D, а ГАЗК у цих умовах навпаки, інактивує анандамід [12]. Існують також ферменти, що гідролі-

зують і інактивують 2-АГ.

Таким чином, показана наявність системи ендоканнабіноїдної сигналізації (зокрема у мозку), що включає: ендоканнабіноїди, специфічні ендоканнабіноїдні рецептори, механізми, що здійснюють синтез і деактивацію ендоканнабіноїдів. Встановлено, що ендоканнабіноїди модулюють низку фізіологічних процесів у головному мозку [11, 37, 52]. Тому не дивно, що ланки ендоканнабіноїдної системи сигналізації вважаються потенційно важливими мішенями для терапевтичного впливу [3, 4, 6].

Ретроградна сигналізація в ГАМКергічних синапсах

Участь СВ1-рецепторів. У гіпокампі та неокортексі більшість нейронів, що експресують СВ1-рецептори, є ГАМКергічними і це дає підстави припускати, що ендоканнабіноїди відіграють важливу роль у модуляції саме цієї синаптичної передачі [23, 46]. У гіпокампі СВ1-рецептори здебільшого локалізовані на терміналях аксонів корзинчастих інтернейронів, що експресують нейромодуляторний пептид холецистокінін, а основна функція цих рецепторів – зменшення вивільнення ГАМК із терміналей аксонів цього типу інтернейронів.

Важливим етапом у дослідженні фізіологічного значення ендоканнабіноїдів стало виявлення їх участі в явищі «depolarization-induced suppression of inhibition», тобто «пригнічення гальмування, зумовленого деполяризацією» (ПГЗД) [34, 51]. Потенціали дії або короткотривала деполяризація мембрани постсинаптичного нейрона призводять до транзйентного пригнічення

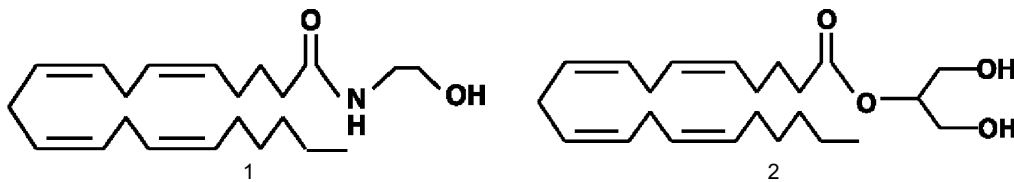


Рис. 1. Молекулярна структура ендогенних каннабіноїдів анандаміду (1) та 2-арахідонілгліцеролу (2)

ефективності ГАМКергічної синаптичної передачі (рис. 2). Явище ПГЗД було спочатку описано в нейронах Пуркін'є мозочка [29], пізніше в нейронах гіпокампа [38], нейронах чорної субстанції [53] та неокортекса [42, 45]. Незважаючи на те, що ПГЗД опосередковане збільшенням концентрації іонів кальцію в постсинаптичній клітині, механізми, що зумовлюють це явище, пресинаптичні (перелік доказів, що вказують на збільшенням концентрації Ca^{2+} в постсинаптичній клітині та пресинаптичність ПГЗД наведено в додатку 1). Нещодавно було встановлено, що ключову роль у явищі ПГЗД відіграють ендоканнабіноїди, котрі вивільняються із постсинаптичної клітини, активують СВ1-рецептори на терміналях аксону пресинаптичної клітини, і це призводить до зменшення вивільнення ГАМК. Тобто на відміну від класичних уявлень про роботу синапса (передача сигналів тільки від пресинаптичного нейрона до постсинаптичного), відбувається зворотна або ретроградна передача інформації. Експериментально показано участь ендоканнабіноїдів у ПГЗД у гіпокампі [34, 51] та мозочку [26], а останнім часом і в неокортексі [45]. ПГЗД можна спостерігати не тільки в глутаматергічних, а і в ГАМКергічних нейронах [35],

що дає підстави припускати наявність деяких ГАМКергічних нейронів, які здатні вивільняти ендоканнабіноїди. З іншого боку, явище ПГЗД не спостерігали в інтернейронах stratum radiatum (SR) і stratum oriens (SO), хоча гальмівний вхід до цих клітин модулюється штучно синтезованим каннабіноїдом win55,212-2 [20]. Такі результати дали підставу зробити висновок, що ці інтернейрони не здатні синтезувати і вивільняти ендоканнабіноїди навіть коли вони знаходяться довгий час в стані деполаризації [20]. На нашу думку, ці відомості не виключають того, що певний тип активності інтернейронів (SR) і stratum oriens (SO), може тим не менш, сприяти синтезу та вивільненню ендоканнабіноїдів. Дійсно, якщо це не так, то функціональне значення каннабіноїдних рецепторів на гальмівних входах інтернейронів SR та SO, залишається незрозумілим. На користь можливості вивільнення ендоканнабіноїдів ГАМКергічними нейронами свідчать також спостереження, зроблені нещодавно в нейронах неокортекса [2]. Показано, що в цій структурі мозку ендоканнабіноїди вивільняються популяцією ГАМКергічних нейронів, що призводить до самогальмування (autoinhibition) активності саме цих

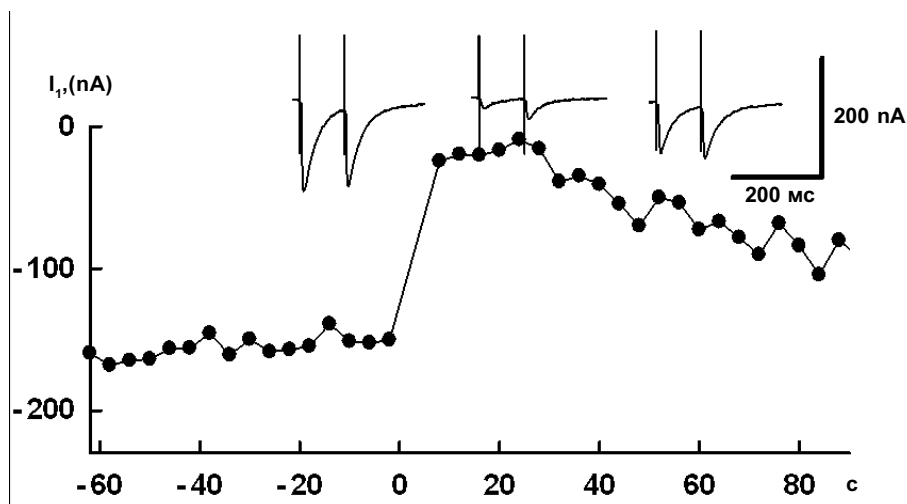


Рис. 2. Приклади гальмівних постсинаптичних струмів (ГПСС), викликаних парною позаклітинною стимуляцією пресинаптичного нейрона неокортекса до та після транзистентної деполаризації (5 с, до 0 мВ) постсинаптичного нейрона. Підтримуваний потенціал становив -60 мВ

нейронів, і даний процес опосередковується СВ1-рецепторами [2].

Таким чином, питання про синтез і вивільнення ендоканнабіноїдів ГАМКергічними нейронами залишається все ще не достатньо вивченим.

Механізми, за допомогою яких активація СВ1 рецепторів призводить до зменшення ефективності синаптичної передачі під час ПГЗД.

Аналіз літературних даних щодо можливих пресинаптичних ефектів каннабіноїдів дозволяє припускати, що майже кожний етап процесів, що призводять до вивільнення медіатора, може модулюватися також і ендоканнабіноїдами. Зокрема, каннабіноїди можуть: а) безпосередньо зменшувати вхід іонів кальцію до пресинаптичної терміналі через потенціалзалежні кальцієві канали N- та P/Q-типів; б) збільшувати калієву провідність [16], що призводить до зменшення тривалості потенціала дії в пресинаптичній терміналі і, таким чином, опосередкованого зменшення входу іонів кальція в терміналі. Результати фармакологічних досліджень дозволили зробити висновок, що ПГЗД у мозочку зумовлено зменшенням кальцієвих струмів через потенціалзалежні канали P-типу [8, 10], а також активацією калієвих струмів [25]. На відміну від цього, ПГЗД у гіпокампі пов'язано зі зменшенням струму через кальцієві канали N-типу [52], а активація калієвої провідності не відіграє суттєвої ролі в ПГЗД у цій структурі.

Різні ендоканнабіноїди можуть відігравати різну роль у регуляції ГАМК-ергічної передачі.

Незважаючи на успіхи в дослідженні ендоканнабіноїдів усе ще не з'ясовано, чи обидва (найбільш досліджені) ендоканнабіноїди анандамід і 2-АГ беруть участь у регуляції вивільнення нейромедіатора опосередкованого СВ1-рецепторами. Наприклад, Елфік та Егертова вважають, що 2-АГ, більш імовірно, внутрішньоклітинна,

ніж міжклітинна сигнальна молекула, аргументуючи тим, що вивільнення 2-АГ із нейронів не спостерігали [11]. Проте Сугіура та Ваку, базуючись на даних експериментів з вивчення залежності між структурою та активністю 2-АГ, дійшли висновку, що саме 2-АГ, а не анандамід є природним лігандом, як до СВ1-, так і до СВ2-рецепторів, і обидва ці рецептора є в першу чергу рецепторами 2-АГ [44].

Нещодавно було виявлено суттєву відмінність у локалізації двох ферментів, що гідролізують ендоканнабіноїди: ГАЖК і моногліцерид ліпази (МГЛ) [15]. З'ясовано, що ГАЖК, яка гідролізує анандамід, здебільшого локалізована в сомі та дендритах пірамідних клітин, але не інтернейронів. І навпаки, МГЛ, що каталізує гідроліз 2-АГ, здебільшого локалізована в терміналях аксонів гранулярних клітин, у пірамідних нейронах поля СА3 та в деяких інтернейронах [15]. Дані таких досліджень дозволяють припустити, що ендоканнабіноїди анандамід і 2-АГ мають відмінні функції. Результати експериментів, що підтримують таке припущення були опубліковані майже одночасно [24]. Було показано, що інгібування циклооксигенази-2 (СОХ-2), на відміну від ГАЖК, збільшує тривалість ПГЗД у пірамідних нейронах гіпокампа [24]. Зважаючи на те, що інгібування саме СОХ-2 (що впливає на гідроліз як 2-АГ, так і анандамиду), а не ГАЖК (що селективно впливає на гідроліз анандамиду) впливало на часовий перебіг ПГЗД, було зроблено висновок, що саме 2-АГ опосередковує ПГЗД у нейронах гіпокампа. Нещодавно, цей висновок було підтверджено із використанням більш селективних блокаторів ферментів, що інактивують ендоканнабіноїди [30]. Проте невідомо, чи є така селективна роль 2-АГ у ПГЗД специфічною для нейронів гіпокампа, або загальною закономірністю (тобто, чи опосередковується ПГЗД в інших структурах мозку також саме 2-АГ). В останньому випадку виникає інше запи-

тання: чи має анандамід якусь специфічну функцію? Таким чином, ендоканнабіноїди анандамід та 2-АГ відіграють відмінну роль в регуляції ГАМКергічної синаптичної передачі в гіпокампі, але досі невідомо, чи є це загальною закономірністю властивою і для інших структур мозку.

Ретроградна сигналізація в глутаматергічних синапсах

Явище аналогічне ПГЗД, назване “depolarization-induced suppression of excitation”, тобто пригнічення збудження, зумовлене деполаризацією (ПЗЗД), спостерігається також у глутаматергічних синапсах. На відміну від ПГЗД, яке в нейронах мозочка та гіпокампа було вперше описано більше десятиріччя тому [29, 38], ПЗЗД вперше спостерігали значно пізніше [27, 36] і тому воно є відносно менш дослідженим. Як і ПГЗД, ПЗЗД опосередковано збільшенням концентрації іонів кальцію в постсинаптичних нейронах, проте зумовлено зменшенням вивільнення медіатора із пресинаптичних клітин [27, 36]. Крім того, саме ендоканнабіноїди опосередковують ретроградну передачу інформації в обох випадках. Проте, незважаючи на вищезгадані спільні риси, ПГЗД і ПЗЗД, імовірно, відрізняються залученням СВ1-рецепторів. Щодо опосередкування ПГЗД саме СВ1-рецепторами сумнівів немає. Дійсно, крім фармакологічних даних щодо блокади ПГЗД антагоністами СВ1-рецепторів, встановлено: 1) наявність цих рецепторів на терміналях ГАМКергічних нейронів; 2) відсутність ефектів каннабіноїдів на ГАМКергічну передачу [18] та відсутність ПГЗД [48] у генетично модифікованих мишей, у яких СВ1-рецептори відсутні. Щодо ролі СВ1-рецепторів у ПЗЗД, результати суперечливі. Хоча їх антагоніст – SR141617A і блокує вплив каннабіноїдів на глутаматергічну передачу, проте в “принципових” клітинах майже (чи зовсім) немає відповідної матричної РНК [31]; крім того,

на відміну від ГАМКергічних терміналей, СВ1-рецептори не вдалося виявити на глутаматергічних терміналях [22]. Також немає консенсусу щодо наявності чи відсутності ПЗЗД у генетичномодифікованих тварин, у яких СВ1-рецептори відсутні. Дані групи японських дослідників [36] свідчать на користь участі саме СВ1-рецепторів у ПЗЗД, а результати групи дослідників із Угорщини [17] – на користь іншого типу рецепторів, чутливого до ендоканнабіноїдів, але досі неідентифікованого.

Таким чином, подальше вивчення цього питання заслуговує на увагу.

Додаток

Збільшення концентрації іонів кальція в постсинаптичній клітині необхідне і достатнє для ПГЗД тому що: 1) блокатори входу кальцію блокують ПГЗД [28, 29]; 2) ПГЗД блокується високими концентраціями кальцієвих буферів у постсинаптичній клітині [14, 27, 35, 38]; 3) безпосереднє збільшення концентрації іонів кальцію в постсинаптичній клітині за допомогою фотолізу призводить до зменшення ефективності синаптичної передачі [50].

Пресинаптичність механізмів, що зумовлюють ПГЗД, підтверджується наступними даними. Під час ПГЗД: 1) чутливість постсинаптичних рецепторів до ГАМК не зменшується [29, 38]; 2) зменшується частота, але не амплітуда “мініатюрних” постсинаптичних струмів [29]; 3) збільшується відносна кількість потенціалів дії в ресинаптичному нейроні, що не призводить до вивільнення медіатора [1, 9, 49], та коефіцієнт парної стимуляції [9, 35, 42, 45, 52, 54].

M.V. Storozhuk

RETROGRADE SIGNALING AT GABAERGIC AND GLUTAMATERGIC SYNAPSES OF THE BRAIN

According to classical concept, due to chemical synapses, information in the central nervous system is transferred in one direction: from presynaptic neurons to postsynaptic ones.

Although several cases of information transfer in the opposite direction were known for a long time, those were considered as rare exceptions. However, recent results indicate that retrograde signaling between brain neurons is rather a common phenomenon. In this review we will focus on two related forms of short-term plasticity of GABAergic and glutamatergic synaptic transmission observed in several brain structures and mediated by retrograde messengers endocannabinoids. Namely, we will characterize phenomenon termed “depolarization-induced suppression of inhibition”, observed at GABAergic synapses and related phenomenon observed at glutamatergic synapses named “depolarization-induced suppression of excitation”.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Alger B. E., Pitler T. A., Wagner J. J. et al. Retrograde signalling in depolarization-induced suppression of inhibition in rat hippocampal CA1 cells // *J Physiol.* – 1996. – **496**. – P. 197–209.
- Bacci A., Huguenard J. R., Prince D. A. Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids // *Nature.* – 2004. – **431**, № 7006. – P. 312–316.
- Brotchie J. M. CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2003. – **3**, № 1. – P. 54–61.
- Calignano A., La Rana G., Loubet-Lescoulie P. et al. A role for the endogenous cannabinoid system in the peripheral control of pain initiation // *Prog. Brain Res.* – 2000. – **129**. – P. 471–482.
- Devane W. A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science.* – 1992. – **258**, № 5090. – P. 1946–1949.
- Di Marzo V, Bifulco M., De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – **3**, № 9. – P. 771–784.
- Di Marzo V, Fontana A., Cadas H. et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons // *Nature.* – 1994. – **372**, № 6507. – P. 686–691.
- Diana M. A., Levenes C., Mackie K. et al. Short-term retrograde inhibition of GABAergic synaptic currents in rat Purkinje cells is mediated by endogenous cannabinoids // *J Neurosci.* – 2002. – **22**, № 1. – P. 200–208.
- Diana M. A., Marty A. Characterization of depolarization-induced suppression of inhibition using paired interneuron-Purkinje cell recordings // *Ibid.* – 2003. – **23**, № 13. – P. 5906–5918.
- Diana M. A., Marty A. Endocannabinoid-mediated short-term synaptic plasticity: depolarization-induced suppression of inhibition (DSI) and depolarization-induced suppression of excitation (DSE) // *Brit. J Pharmacol.* – 2004. – **142**, № 1. – P. 9–19.
- Elphick M. R., Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2001. – **356**, № 1407. – P. 381–408.
- Freund T. F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling // *Physiol. Rev.* – 2003. – **83**, № 3. – P. 1017–1066.
- Gaony Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1964. – **86**. – P. 1646–1647.
- Glitsch M., Parra P., Llano I. The retrograde inhibition of IPSCs in rat cerebellar purkinje cells is highly sensitive to intracellular Ca²⁺ // *Eur. J Neurosci.* – 2000. – **12**, № 3. – P. 987–993.
- Gulyas A. I., Cravatt B. F., Bracey M. H. et al. Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala // *Ibid.* – 2004. – **20**, № 2. – P. 441–458.
- Guo J., Ikeda S. R. Endocannabinoids modulate N-type calcium channels and G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels via CB1 cannabinoid receptors heterologously expressed in mammalian neurons // *Mol. Pharmacol.* – 2004. – **65**, № 3. – P. 665–674.
- Hajos N., Freund T. F. Pharmacological separation of cannabinoid sensitive receptors on hippocampal excitatory and inhibitory fibers // *Neuropharmacology.* – 2002. – **43**, № 4. – P. 503–510.
- Hajos N., Ledent C., Freund T. F. Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus // *Neuroscience.* – 2001. – **106**, № 1. – P. 1–4.
- Hanus L., Abu-Lafi S., Fride E. et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – **98**, № 7. – P. 3662–3665.
- Hoffman A. F., Riegel A. C., Lupica C. R. Functional localization of cannabinoid receptors and endogenous cannabinoid production in distinct neuron populations of the hippocampus // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – **18**, № 3. – P. 524–534.
- Ivanova S. Y., Storozhuk M. V., Kostyuk P. G. Changes in paired pulse depression as an indicator for involvement of presynaptic mechanism(s) in a modulation of GABAergic synaptic transmission in rat hippocampal cell cultures // *Neurophysiology (Kiev).* – 2002. – **34**, № 2/3. – P. 161–163.
- Katona I., Rancz E. A., Acsady L. et al. Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission // *J. Neurosci.* – 2001. – **21**, № 23. – P. 9506–9518.
- Katona I., Sperlagh B., Sik A. et al. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons // *Ibid.* – 1999. – **19**, № 11. – P. 4544–4558.
- Kim J., Alger B. E. Inhibition of cyclooxygenase-2 potentiates retrograde endocannabinoid effects in hippocampus // *Nat. Neurosci.* – 2004. – **7**, № 7. – P. 697–698.
- Kreitzer A. C., Carter A. G., Regehr W. G. Inhibition of interneuron firing extends the spread of endocannabinoid signaling in the cerebellum // *Neuron.* – 2002. – **34**, № 5. – P. 787–796.

26. Kreitzer A. C., Regehr W. G. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids // *J Neurosci.* – 2001. – **21**, № 20. – P. RC174.
27. Kreitzer A. C., Regehr W. G. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells // *Neuron.* – 2001. – **29**, № 3. – P. 717–727.
28. Lenz R. A., Alger B. E. Calcium dependence of depolarization-induced suppression of inhibition in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons // *J. Physiol.* – 1999. – **521**. – P. 147–157.
29. Llano I., Leresche N., Marty A. Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents // *Neuron.* – 1991. – **6**, № 4. – P. 565–574.
30. Makara J. K., Mor M., Fegley D. et al. Selective inhibition of 2-AG hydrolysis enhances endocannabinoid signaling in hippocampus // *Nat. Neurosci.* – 2005. – **8**, № 9. – P. 1139–1141.
31. Marsicano G., Lutz B. Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain // *Eur. J Neurosci.* – 1999. – **11**, № 12. – P. 4213–4225.
32. Matsuda L. A., Lolait S. J., Brownstein M. J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA // *Nature.* – 1990. – **346**, № 6284. – P. 561–564.
33. Munro S., Thomas K. L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids // *Ibid.* – 1993. – **365**, № 6441. – P. 61–65.
34. Ohno-Shosaku T., Maejima T., Kano M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals // *Neuron.* – 2001. – **29**, № 3. – P. 729–738.
35. Ohno-Shosaku T., Sawada S., Yamamoto C. Properties of depolarization-induced suppression of inhibitory transmission in cultured rat hippocampal neurons // *Pflug. Arch.* – 1998. – **435**, № 2. – P. 273–279.
36. Ohno-Shosaku T., Tsubokawa H., Mizushima I. et al. Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarization-induced retrograde suppression at hippocampal synapses // *J. Neurosci.* – 2002. – **22**, № 10. – P. 3864–3872.
37. Onaivi E. S., Leonard C. M., Ishiguro H. et al. Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – **66**, № 5. – P. 307–344.
38. Pitler T. A., Alger B. E. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABA responses in hippocampal pyramidal cells // *Ibid.* – 1992. – **12**, № 10. – P. 4122–4132.
39. Porter A. C., Sauer J. M., Knierman M. D. et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – **301**, № 3. – P. 1020–1024.
40. Stella N., Piomelli D. Receptor-dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – **425**, № 3. – P. 189–196.
41. Stella N., Schweitzer P., Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation // *Nature.* – 1997. – **388**, № 6644. – P. 773–778.
42. Storozhuk M. V., Ivanova S. Y., Piomelli D. Presence of depolarization-induced suppression of inhibition in a fraction of GABAergic synaptic connections in rat neocortical cultures // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I. P. Pavlova.* – 2005. – **55**, № 5. – P. 581–585.
43. Storozhuk M. V., Ivanova S. Y., Pivneva T. A. et al. Post-tetanic depression of GABAergic synaptic transmission in rat hippocampal cell cultures // *Neurosci. Lett.* – 2002. – **323**, № 1. – P. 5–8.
44. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A. et al. 2-Arachidonylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – **215**, № 1. – P. 89–97.
45. Trettel J., Levine E. S. Endocannabinoids mediate rapid retrograde signaling at interneuron right-arrow pyramidal neuron synapses of the neocortex // *J. Neurophysiol.* – 2003. – **89**, № 4. – P. 2334–2338.
46. Tsou K., Brown S., Sanudo-Pena M. C. et al. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system // *Neuroscience.* – 1998. – **83**, № 2. – P. 393–411.
47. Van Sickle M. D., Duncan M., Kingsley P. J. et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors // *Science.* – 2005. – **310**, № 5746. – P. 329–332.
48. Varma N., Carlson G. C., Ledent C. et al. Metabotropic glutamate receptors drive the endocannabinoid system in hippocampus // *J. Neurosci.* – 2001. – **21**, № 24. – P. RC188.
49. Vincent P., Armstrong C. M., Marty A. Inhibitory synaptic currents in rat cerebellar Purkinje cells: modulation by postsynaptic depolarization // *J. Physiol.* – 1992. – **456**. – P. 453–471.
50. Wang J., Zucker R. S. Photolysis-induced suppression of inhibition in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons // *Ibid.* – 2001. – **533**, № Pt 3. – P. 757–763.
51. Wilson R. I., Nicoll R. A. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses // *Nature.* – 2001. – **410**, № 6828. – P. 588–592.
52. Wilson R. I., Nicoll R. A. Endocannabinoid signaling in the brain // *Science.* – 2002. – **296**, № 5568. – P. 678–682.
53. Yanovsky Y., Mades S., Misgeld U. Retrograde signaling changes the venue of postsynaptic inhibition in rat substantia nigra // *Neuroscience.* – 2003. – **122**, № 2. – P. 317–328.
54. Yoshida T., Hashimoto K., Zimmer A. et al. The cannabinoid CB1 receptor mediates retrograde signals for depolarization-induced suppression of inhibition in cerebellar Purkinje cells // *J Neurosci.* – 2002. – **22**, № 5. – P. 1690–1697.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 08.11.2005