

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова¹

В обзоре представлены данные, свидетельствующие о том, что качественные и количественные изменения состава ГАМК-рецепторных комплексов могут привести к неврологическим, психическим, соматическим, гормональным и др. расстройствам. Знание строения, функций и участия ГАМК-рецепторов в развитии патологических состояний может способствовать разработке селективных веществ, действующих на заданную рецепторную мишень, что открывает возможности для создания новых высокоэффективных и безопасных препаратов.

Ключевые слова: ГАМК-рецепторы, шизофрения, эпилепсия, тревога, депрессия, гипертоническая болезнь

В настоящее время экспериментальные и клинические данные показывают, что основой патогенеза многих заболеваний являются изменения в структуре или функционировании ГАМК-рецепторных комплексов [37, 45].

Отличительной особенностью ГАМК-рецепторов является широкая распространенность. Это обуславливает их значительную структурно-функциональную гетерогенность, а качественные и количественные изменения состава ГАМК-рецепторов могут привести к неврологическим, психическим, соматическим, гормональным, иммунологическим и др. расстройствам.

Так, установлено участие нарушенного функционирования ГАМК-рецепторов в патогенезе психических и соматических заболеваний: эпилепсии [37, 61]; болезни Альцгеймера [86]; шизофрении, шизотических и бредовых расстройств [34, 43, 53, 54, 68, 87, 96]; аффективных расстройств [71]; невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств [8, 65, 66, 84, 85]; депрессии [9, 62]; тремора, атаксии [51]; артериальной гипертензии [50, 55]; алкогольной зависимости [19, 42, 89].

Применение современных генетических методов исследования строения и функции ГАМК-рецепторов позволило установить, что сочетание субъединиц в определенных типах, подтипах рецепторов не является произвольным, а детерминировано структурными особенностями каждой субъединицы, которой, очевидно, отведена своя роль. Важная информация о свойствах рецепторов и их возможном участии в развитии определенной патологии получена с использованием рекомбинантных рецепторов.

В литературе описаны мутации генов, кодирующих $\alpha 1$, $\beta 3$, $\gamma 2$ и δ -субъединицы ГАМК_A-рецепторов, приводящие к снижению их экспрессии, нарушению фолдинга, олигомеризации и перемещения протомеров к мембране клетки, что связано с детской абсансной, ювенильной миоклонической эпилепсией, фебрильными судорогами,

генерализованной эпилепсией с фебрильными и тонико-клоническими судорогами [60, 61].

Замена аланина на аспаргат в третьем трансмембранном домене альфа1-субъединицы ГАМК_A-рецепторов, приводящая к сокращению времени открытия хлорного канала, обуславливает повышение возбудимости в ЦНС и развитие различных форм эпилепсии [29].

У пациентов с эпилепсией височной доли и болезнью Альцгеймера отмечаются изменения субъединичного состава ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов в гиппокампальных областях CA1, CA2 и CA3, сопровождающиеся нарушениями нейротрансмиссии [46, 52, 90]. У животных на моделях височной эпилепсии иммуноцитохимически обнаружено значительное снижение экспрессии генов $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ -субъединиц ГАМК_A-рецепторов в области CA1 склерозированного гиппокампа. В других его регионах наблюдалось, наоборот, увеличение экспрессии генов всех β -субъединиц, а в молекулярном слое зубчатого ядра $\alpha 3$ и $\gamma 2$ -протомеров [77]. Было выявлено, что аудиогенные воздействия на крыс с генетически детерминированной эпилепсией приводят к уменьшению ингибиторного ГАМК-ергического постсинаптического тока и количества $\gamma 2$ -протомеров ГАМК_A-рецептора [26].

У больных с генерализованной эпилепсией в сочетании с фебрильными судорогами (фенотип GEFS+) описаны мутации в гене $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора, локализованного в области 5q34. Например, мутация в 8-м экзоне гена $\gamma 2$ -субъединицы приводит к замене лизина на метионин (K289M) в участке, связывающем трансмембранные сегменты ГАМК_A-рецептора, что вызывает уменьшение амплитуды тока ионов хлора. В этой же области (5q34) расположен целый кластер генов, кодирующих $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 2$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора, которые также могут принимать участие в развитии эпилепсии [12, 38, 44, 98]. Замена K289M во внеклеточной петле между 2 и 3 трансмембранными доменами $\alpha 2$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора вызывает снижение амплитуды ГАМК-активированных хлорных токов, что приводит к возникновению идиопатической эпилепсии [13]. Мис-

¹ Кафедра фармакологии и биофармации ВолГМУ, НИИ фармакологии ВолГМУ, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

сенс-мутации в гене, кодирующем $\beta 3$ -субъединицу ГАМК_A-рецептора, приводящие к аминокислотным заменам R11S, S15F и G32R, связаны с нарушением созревания ГАМК_A-рецептора и экспонирования его из эндоплазматического ретикула (ЭПР) в мембрану клетки, что сопровождается снижением ГАМК-индуцированных ионных токов и возникновением абсансной эпилепсии у детей [92]. Мутация (R43Q) $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора вызывает увеличение интракорткальной возбудимости и возникновение наследственной генерализованной эпилепсии [28]. Кроме того, наличие подобной замены связано с детской абсансной эпилепсией с фебрильными судорогами [91]. Компьютерное моделирование рецепторов показало, что кроме Arg43 $\gamma 2$ -протомера обязательным является наличие Glu178 $\gamma 2$ -субъединицы и Arg117 $\beta 2$ -протомера. Названные аминокислоты участвуют в образовании солевых мостиков между субъединицами, что способствует формированию функционально активного ГАМК_A-рецептора, а также влияют на взаимодействие его с бензодиазепинами, регулируют процессы десенсibilизации и инактивации рецептора [33]. Существуют данные, что вариации гена δ -субъединицы ГАМК_A-рецепторов вызывают снижение амплитуды хлорных токов ГАМК_A-рецептора, следствием чего является увеличение возбудимости нейронов и возникновение различных форм эпилепсии: например мутации, приводящие к замене Glu177Ala или Arg220His в δ -протомере, ассоциированы с генерализованной эпилепсией в сочетании с фебрильными судорогами [25, 45].

При обследовании членов франко-канадской семьи, страдающих редкой аутосомно-доминантной формой ювенильной миоклонической эпилепсии, была выявлена мутация Ala322Asp в гене альфа1-субъединицы ГАМК_A-рецептора в области 5q34 [17]. В ГАМК_A-рецепторах с мутантной альфа1-субъединицей, отмечена меньшая амплитуда тока ионов хлора по сравнению с нормальным рецептором.

Операционный материал, взятый у больных эпилепсией, показал, что экспрессия субъединиц ГАМК_A-рецепторов различается в пирамидных нейронах CA1 и CA3 гиппокампа, а также клетках-зернах зубчатой извилины, что позволяет предположить существование различий в тормозном влиянии на эти нейроны [58].

Большое значение в выяснении механизмов развития и прогрессирования эпилепсии имеют экспериментальные подходы, среди которых хорошо известен киндлинг. Кортикальный киндлинг вызывает увеличение экспрессии генов, кодирующих альфа1 и альфа2 – субъединицы ГАМК_A-рецептора в миндалине и грушевидной области, что свидетельствует об участии их в эпилептогенезе [40]. У крыс Вистар выработка киндлинга до тонико-клонических судорог приводит к значительному уменьшению индуцируемой мусцимолом проводимости ³⁶Cl относительно контрольных крыс в синаптеросомах фронтальной и соматосенсорной зон коры, что указывает на снижение активности ГАМК_A-рецептора при тонико-клоническом киндлинге [5].

Известно, что алкоголь модулирует ГАМК-рецепторы. Результаты экспериментального сравнения линий крыс

чувствительных и нечувствительных к этанолу показали, что между ними имеются генетически детерминированные различия в плотности и свойствах бензодиазепиновых участков связывания в структуре ГАМК_A-рецепторов в различных областях мозга [35, 49]. В условиях дефицита ГАМК при выходе алкоголика из опьянения с потерей в это время компенсирующего действия самого этанола, отмечаются тяжелые психо-эмоциональные нарушения: возбуждение, бессонница, тревога, повышенная раздражительность и даже галлюцинации. Указанные изменения, по мнению многих авторов, вызваны трансформацией ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса, в частности, структурными вариациями субъединиц ГАМК_A-рецептора [35, 75] и снижением его чувствительности к эндогенным лигандам под действием хронической алкоголизации [49]. Разнообразие субъединичного состава ГАМК_A-рецепторов, в свою очередь, может влиять как на уровень потребления этанола, так и на скорость формирования алкогольной зависимости [49, 75, 88]. Выявлено, что этанол в концентрации 50 мМ взаимодействует с экстрасинаптическими ГАМК_A-рецепторами, содержащими $\alpha 4$ -субъединицу, и ингибирует активность таламокортикальных нейронов, что вызывает нарушение ритма сна и бессонницу [42]. В качестве генов-кандидатов алкоголизма рассматриваются гены, расположенные на 4-й хромосоме, кодирующие $\alpha 2$ - и $\beta 1$ -протомеры ГАМК_A-рецептора [97].

Результаты клинических, психологических (тест Спилберга, Цунга, ММПИ) и электрофизиологических тестов (регистрация сверхмедленных ω -потенциалов) показали, что баклофен – агонист ГАМК_B-рецепторов снижает степень аффективных расстройств у больных алкоголизмом. Действие баклофена сопоставимо с таковым диазепамом и амитриптилином. Данный факт позволяет предположить участие ГАМК_B-рецепторов в возникновении и развитии аффективных расстройств и возможность поиска среди агонистов ГАМК_B-рецепторов препаратов для коррекции этой патологии [48].

В настоящее время не вызывает сомнения факт снижения тревоги и депрессии при активации ГАМК-рецепторов, и наоборот, блокада ГАМК-рецепторов ведет к повышению тревожно-депрессивной симптоматики [3, 4, 73]. В работах [63, 83, 102] показано снижение количества ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов в мозгу у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, паническими атаками, посттравматическими стрессовыми расстройствами. Ранее было выявлено, что уменьшение количества ГАМК_A-рецепторов в коре большого мозга мышей связано с поведенческими проявлениями тревоги [78]. Обнаружено, что у лабораторных животных при длительной социальной изоляции, вызывающей различные поведенческие нарушения, обусловленные стрессом (гиперагрессия, когнитивные дефициты и гиперлокомоторика, сходные с симптомами психических нарушений у человека – тревогой, депрессией, посттравматическими стрессовыми расстройствами), наблюдается снижение экспрессии $\alpha 1/\alpha 2$ и $\gamma 2$ -субъединиц и повышение $\alpha 4$ - и $\alpha 5$ -субъединиц ГАМК_A-рецептора [65].

Полиморфизм генов кодирующих $\alpha 1 - 6$, $\beta 1$, $\gamma 1 - 2$, δ -субъединицы ГАМК_A-рецепторов связан с тревожностью, $\alpha 1$, $\alpha 6$, $\gamma 2$ – с депрессивным состоянием, $\alpha 3$ -протомера, находящегося в области Xq28 хромосомы, – с биполярными аффективными расстройствами [15, 32, 64, 80]. В исследовании [18] показано, что в случае отсутствия $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора в гиппокампе и коре у мышей формируется предрасположенность к тревожным расстройствам, а полиморфизм гена, кодирующего данную субъединицу, связан с неврозами навязчивых состояний (обсессивно-компульсивными расстройствами) [79]. Методом картирования генома выявлено, что у “тревожных” крыс линии PVG hooded наблюдается снижение экспрессии генов $\alpha 1$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -, $\alpha 6$ -, $\gamma 1$ -, δ -субъединиц ГАМК_A-рецепторов и V1-субъединицы ГАМК_B-рецепторов по сравнению с “нетревожными” крысами линии Sprague – Dawley [99]. Есть данные, что при хроническом стрессе, лежащем в основе возникновения тревоги и депрессии, наблюдается снижение выражения генов, кодирующих $\alpha 5$ - и δ -субъединиц ГАМК_A-рецептора [95]. В экспериментах на нокаутных по $\alpha 1$ -субъединице ГАМК_A-рецептора мышцах выявлено, что данный протомер играет существенную роль в нервной и фармакологической модуляции седации, тревожности и сна [101]. В ряде работ показано существенное влияние ГАМК_B-рецепторов на ангиогенез. Экспериментальные исследования на нокаутных по генам, кодирующим ГАМК_{B1}/ГАМК_{B2}-субъединицу, мышцах свидетельствуют об изменениях в тревожно - депрессивном поведении животных - у них отмечается повышенная, по сравнению с контрольными животными, тревожность в тестах “темная/светлая камера” и “приподнятый крестообразный лабиринт”. Выявлено, что положительный модулятор ГАМК_B-рецепторов – соединение GS39783 - оказывает анксиолитическое действие у мышей ГАМК_{B(1)} -/- в условиях темной/светлой камеры, а антагонист названных рецепторов – соединение CGP56433A – уменьшает время неподвижности животных в тесте принудительного плавания (антидепрессивное действие). Полученные данные могут быть использованы для разработки стратегии по дальнейшему изучению положительных модуляторов ГАМК_B-рецепторов с целью получения анксиолитиков, антагонисты могут служить основой для создания новых антидепрессантов [69, 70].

На основании данных мутагенеза гены $\alpha 3$, $\alpha 5$ -субъединиц ГАМК_A-рецептора ассоциированы с униполярной, а $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ – с биполярной депрессией, V1-субъединицы ГАМК_B-рецептора - с паническими атаками. Кроме того, у пациентов с униполярной депрессией плотность GAD65/67- иммунореактивных нейронов в дорсолатеральной префронтальной коре, верхней височной доле и гиппокампе выше, чем у пациентов с биполярной депрессией. У этих пациентов в зонах CA2 и CA3 гиппокампа обнаруживается почти 10-кратное снижение экспрессии GAD67. Антидепрессанты увеличивают количество GAD65/67- иммунореактивных нейронов в верхней височной коре и гиппокампе у пациентов с аффективными расстройствами [14].

В работе Дубровиной Н. И. и соавт. [2] показан вклад ГАМК-рецепторов в угасание следа памяти при депрессивноподобном состоянии. Активация ГАМК_A-рецепторов мусцимолом не влияет, а ГАМК_B-рецепторов баклофеном ускоряет угасание памяти о страхе у мышей. Позднее выявлено, что страх приводит к снижению количества $\beta 2$ - и $\gamma 2$ -субъединиц ГАМК_A-рецептора в миндалине и уменьшает частоту и амплитуду постсинаптических токов в этой области [56]. Гашение следа памяти страха реализуется в данном случае через активацию ГАМК_A-рецепторов.

Существует множество доказательств, свидетельствующих, что анксиолитический эффект бензодиазепинов реализуется при участии $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ -, $\alpha 5$ -, $\beta 3$ -, $\gamma 2$ -субъединиц ГАМК_A-рецептора, седативный - посредством $\alpha 1$, $\alpha 5$ -протомеров [10, 24, 36, 67, 59]. Например, диазепам оказывает противотревожное действие у мутированных ($\alpha 1N101R$ и $\alpha 2N101R$) и нокаутных по $\alpha 1$ -субъединице мышцах, не проявляя при этом нежелательных побочных эффектов – седации и атаксии. Мыши, нокаутные по $\beta 3$ -протомеру, умирают в неонатальном периоде, у выживших наблюдается ослабление эффектов мидазолама. Выявлено полное отсутствие седативного эффекта диазепамы у гомозиготных мышей 2-недельного возраста с отсутствующей $\gamma 2$ -субъединицей и частичное – у гетерозиготных. Напротив, отсутствие δ -субъединицы ГАМК_A-рецептора не влияет на эффекты бензодиазепинов [59, 67, 82]. Возникновение и развитие толерантности к бензодиазепинам в настоящее время связывают со способностью их при длительном применении влиять на экспрессию генов, кодирующих некоторые субъединицы ГАМК_A-рецепторов [81, 94]. В исследовании [72] показано, что после введения аллопрегнанолона в гиппокампы животные меньше “зависали” в тесте принудительного плавания, при этом наблюдалось увеличение экспрессии гена, кодирующего $\gamma 2$ -протомер. Вероятно, антидепрессивный эффект нейростероидов реализуется при участии $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора. Соединение SL65.1498, являющееся полным агонистом $\alpha 2$ - и $\alpha 3$ -субъединиц и частичным - $\alpha 1$ - и $\alpha 5$ -протомеров ГАМК_A-рецепторов, обладает анксиолитическим действием, не вызывая неблагоприятных побочных эффектов (нарушение когнитивных и психомоторных функций, седативный эффект) [36]. Противотревожным действием обладает соединение ТРА023 – селективный агонист $\alpha 2/\alpha 3$ -субъединиц ГАМК_A-рецептора. Кроме того, ТРА023 способствует улучшению когнитивных функций у больных шизофренией [11].

Один из возможных путей развития психопатологической составляющей предменструального синдрома (ПМС) связывают с особенностями метаболизма и взаимодействия прогестерона с ГАМК-рецепторами. Прогестерон, синтезируемый в яичниках, поступает в кровоток, затем в ткани мозга. Кроме того, он образуется и в головном мозге клетками глии и играет важную роль во всех процессах, происходящих в ЦНС. При нормальном метаболизме прогестерона в ЦНС образуются аллопрегненолон – агонист ГАМК_A-рецепторов, обеспечивающий ан-

ксиолитический (седативный) эффект, либо из него может образоваться прегненолон и прегненолона сульфат, являющиеся антагонистами ГАМК_A – и ГАМК_B-рецепторов, что приводит к острым проявлениям ПМС. Наличие ГАМК-рецепторов не только в ЦНС, но и в других системах и органах, может в некоторой степени объяснить полиморфизм клинических проявлений ПМС [6, 57].

Существует гипотеза, что атаксия может быть обусловлена генетически детерминированным снижением ГАМК-ергического ингибирующего влияния, связанного с мутацией гена убиквитин специфической протеазы 14 (USP 14), что приводит к уменьшению количества ГАМК_A-рецепторов в мозжечке и нарушению координации движений [51].

При шизофрении наблюдается снижение экспрессии генов, кодирующих белки синтеза, захвата, деградации и связывания ГАМК, некоторых субъединиц ГАМК_A-рецептора, гибель части ГАМК-ергических нейронов. Показано, что у пациентов с шизофренией снижены экспрессия дельта-субъединицы ГАМК_A-рецептора на синаптических и экстраинаптических рецепторах и GAD67 в тканях мозга, например в зоне CA1 (stratum oriens) гиппокампа. Недавно обнаружено, что снижение экспрессии гена ГАМК_{B2}-рецептора ассоциируется с шизофренией [16]. В то же время методом количественной радиогрaфии выявлено, что при шизофрении, сопровождающейся слуховыми галлюцинациями, связывание [³H] мусцимола с ГАМК_A-рецепторами в верхней височной извилине (superior temporal gyrus, STG) на 30% превышает таковое у здоровых людей. Эти результаты показывают, наоборот, увеличение плотности ГАМК_A-рецепторов в STG больных шизофренией [23].

Дисфункция оперативной памяти при шизофрении связана с изменением экспрессии генов $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -субъединиц ГАМК_A-рецепторов в дорсолатеральной префронтальной коре: высокий уровень мРНК $\alpha 1$ -субъединицы снижается, а низкий $\alpha 2$ – возрастает в раннем постнатальном периоде. В этой связи отмечено укорочение постсинаптических потенциалов в постпубертатном периоде, что, очевидно, и приводит к нарушению оперативной памяти [39].

В обзоре [47] представлены данные по возможному использованию агонистов ГАМК_B-рецепторов для лечения субъективных и объективных нарушений сна, связанных с шизофренией.

Отмечено, что у аутичных больных снижена плотность ГАМК_A-рецепторов и участков связывания с бензодиазепинами в супрагранулярных и инфрагранулярных слоях передней поясной коры, теменной и фронтальной коре большого мозга, гиппокампе, мозжечке, что связано с отсутствием социально-эмоциональной взаимности, нарушением зрительного восприятия, координации движений, понимания речи, мышления у пациентов [30, 74]. В теменной коре наблюдается значительное снижение экспрессии генов, кодирующих субъединицы ГАМК_A-рецепторов $\alpha 1 - 3$, $\beta 3$, в мозжечке $\alpha 1$ и $\alpha 3$, во фронтальной коре $\alpha 1$ [27]. Обнаружена корреляция между аутизмом и мутацией (P11S) гена бета3-субъединицы ГАМК_A-рецептора [21].

Делеция в области хромосомы 15, локус 15q11–q13 является причиной синдрома Ангельмана, проявляющегося выраженной задержкой психического и речевого развития, эпилептическими приступами и отклонениями в поведении. Считается, что эпилепсия при данном заболевании связана со снижением ГАМК-ергического тормозного влияния, а мутация в локусе 15q11–q13 приводит к уменьшению количества ГАМК_A-рецепторов ($\beta 3$, $\alpha 5$ и $\gamma 3$ -субъединиц). $\beta 3$ -Субъединица формируется на ранней стадии развития организма и поэтому снижение ее количества или отсутствие, возможно, играет ключевую роль в развитии синдрома Ангельмана. У людей это связано с тяжелой умственной отсталостью и эпилепсией, у мышей наблюдаются нарушения на электроэнцефалограмме, судороги и изменения поведения, характеризующие синдром Ангельмана [22].

Выявлено, что генами-кандидатами психозов являются гены, локализующиеся в 5 хромосоме и кодирующие $\alpha 1$, $\alpha 6$, $\beta 2$, $\gamma 2$ - субъединицы ГАМК_A-рецептора [1].

Есть мнение, что дефекты ГАМК-рецепторов приводят к артериальной гипертензии [7]. Показано, что у спонтанно-гипертензивных крыс плотность рецепторов ГАМК в коре мозга, гипоталамических и миндалевидных ядрах снижена в сравнении с нормотензивными крысами линии WKK [50, 93]. Т. Ishida и соавт. [41] изучали формирование ГАМК_B-рецепторов в мозге крыс линии SHR и WKK в онтогенезе. ГАМК_B-рецепторы, расположенные в различных областях мозга, сравнивались у 4- и 11-недельных животных обеих линий. Специфическое связывание [³H] в заднем гипоталамусе было ниже у спонтанно-гипертензивных крыс всех возрастов по сравнению с WKK (известно, что задний гипоталамус играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы). Предполагают, что увеличение симпатического оттока в нейронах PVN гипоталамуса, проецированных к RVLM, в связи с изменением функционирования ГАМК-рецепторов в этом регионе может привести к гипертензии [55]. В эксперименте выявлено снижение частоты и амплитуды спонтанных ГАМК-ергических ингибирующих постсинаптических потоков в PVN гипоталамуса у крыс линии SHR 13-недельного возраста по сравнению с нормотензивными животными линии Wistar-Киото. Введение бикикуллина способствовало увеличению симпатической активности нейронов PVN у нормотензивных крыс. Однако у SHR бикикуллин странным образом уменьшал симпатический отток либо не влиял на него. Антагонист ГАМК_B-рецепторов CGP-55845 не изменял активность в симпатических нейронах PVN гипоталамуса у нормотензивных крыс, но значительно увеличивал ее у SHR. Известно, что RVLM является прессорной зоной продолговатого мозга и ответственна за повышение тонуса сосудов, а тормозные эффекты ГАМК на симпатизирующие нейроны RVLM реализуются посредством ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов. Учитывая полученные данные, можно предполагать, что функционально изменены в большей степени ГАМК_A-рецепторы. ГАМК_B-рецепторы скорее всего не могут в полной мере управлять процессом торможения, что и приводит к развитию гипертензии.

У животных с генетически детерминированной гипертензией (SHR) наблюдается снижение плотности ГАМК-рецепторов в различных областях мозга, ответственных за регуляцию кровообращения. Вероятно, дисфункция ГАМК-ергической системы, обусловленная нарушением трансмиссии в связи с изменением состояния рецепторного аппарата, способствует развитию гипертензивных состояний [50].

Интерес к изучению ГАМК-рецепторов в значительной мере объясняется тем, что существующие лекарственные препараты имеют множество мишеней в организме и это может обуславливать их желательные (терапевтические) и нежелательные (побочные) эффекты. Знание строения, функций и участия рецепторов в развитии патологических состояний поможет преодолеть подобный недостаток путем разработки новых селективных веществ, действующих на заданную рецепторную мишень, что открывает возможности для создания новых высокоэффективных и безопасных препаратов [31, 20, 76, 100].

ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Балашов, *Психиатрия и психофармакотерапия*, **8**(6), 4 – 9 (2006).
2. Н. И. Дубровина, Д. Р. Зиновьев, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **93**(11), 1285 – 1291 (2007).
3. А. В. Калуев, *Нейронауки*, **2**(4), 29 – 41 (2006).
4. А. В. Калуев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(5), 3 – 7 (1997).
5. И. Г. Ребров, М. Н. Карпова, А. А. Андреев и др., *Нейрохимия*, **24**(4), 318 – 323 (2007).
6. Т. Ф. Татарчук, И. Б. Венцковская, *Здоровье Украины*, **91**, 15 – 25 (2004).
7. F. M. Abboud, *Hypertension*, **4**(3 Pt 2), 208 – 225 (1982).
8. Н. Anuradha, В. N. Srikumar, В. S. Shankaranarayana Rao, et al., *J Neural Transm.*, **115**, 35–42 (2008).
9. J. Arehart-Treichel, *Psychiatric News*, **43**(18), 17 (2008).
10. J. R. Atack, P. H. Hutson, N. Collinson, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **144**(3), 357 – 366 (2005).
11. J. R. Atack, *Advances in Pharmacology*, **57**, 137 – 185 (2009).
12. D. Audenaert, E. Schwartz, K. G. Claeys, et al., *P. Neurology*, **22**, **67**(4), 687 – 690 (2006).
13. S. Baulac, G. Huberfeld, I. Gourfinkel-An, et al., *Nature Genetics*, **28**, 46 – 48 (2001).
14. Н. Bielau, J. Steiner, C. Mawrin, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1096**, 157 – 169 (2007).
15. D. Chandra, E. R. Korpi, C. P. Miralles, et al., *BMC Neurosci.*, **6**, 30 (2005).
16. J. Chen, S. Y. Tsang, C. Y. Zhao, et al., *Biochemical Society Transactions*, **37**(Pt 6), 1415 – 1418 (2009).
17. P. Cossette, L. Liu, K. Brisebois, et al., *Nat. Genet.*, **11**, 201 – 203 (2002).
18. F. Crestani, M. Lorez, K. Baer, et al., *Nat. Neurosci.*, **2**(9), 780 – 782 (1999).
19. T. L. Crowder, O. J. Ariwodola, J. L. Weiner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **303**(3), 937 – 944 (2002).
20. J. F. Cryan, P. H. Kelly, F. Chaperon, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **310**(3), 952 – 963 (2004).
21. R. J. Delahanty, J. Q. Kang, C. W. Brune, et al., *Mol Psychiatry*, [Epub ahead of print] (2009).
22. T. M. DeLorey, R. W. Olsen, *Epilepsy Research*, **36**(2), 123 – 132 (1999).
23. C. Deng, X-F. Huang., *Experimental Brain Research*, **168**(4), 587 – 590 (2006).
24. R. Dias, W. F. Sheppard, R. L. Fradley, et al., *J. Neurosci.*, **25**, 10682–10688 (2005).
25. L. M. Dibbens, H-J. Feng, M. C. Richards, *Human Molecular Genetics*, **13**(13) 1315 – 1319 (2004).
26. M. S. Evans, C. J. Cady, K. E. Disney, et al., *Epilepsia*, **47**(10), 1655 – 1664 (2006).
27. S. H. Fatemi, T. J. Reutiman, T. D. Folsom, et al., *J Autism Dev. Disord.*, **39**(2), 223–230 (2009).
28. M. Fedi, S. F. Berkovic, R. A. L. Macdonell <http://cercor.oxfordjournals.org/cgi/content/full/bhm100v1>, Cerebral Cortex Advance Access published online on July 5, (2007).
29. J. L. Fisher, *Neuropharmacology*, **46**(5), 629 – 637 (2004).
30. C. M. Fitzgerald, J. T. Guptill, A. B. Booker, et al., *J. Autism Dev. Disorders*, **31**(6), 537 – 543 (2001).
31. J. M. Fritschy, I. Brunig *Pharmacol. Ther.*, **98**(3), 299 – 323 (2003).
32. K. J. Gill, A. E. Boye, *Behav. Brain Res.*, **161**, 113 – 124 (2005).
33. M. P. Goldschien-Ohm, D. A. Wagner, S. Petrou, et al., *Molecular Pharmacology*, **77**(1) 35 – 45 (2010).
34. G. Gonzalez-Burgos, D. A. Lewis, *Schizophr Bull.*, **34**(5), 944 – 961 (2008).
35. S. L. Haas, S. J. de Visser, J. P. van der Post, M. de Smet, et al., *J. Psychopharmacol.*, **21**, 374–383 (2007).
36. S. L. Haas, K. L. Franson, J. A. J. Schmitt, et al., *Psychopharmacol.*, **23**(6), 625 – 632 (2009).
37. T. G. Hales, T. Z. Deeb, H. Tang, et al., *J. Biol. Chem.*, **281**(25), 17034 – 17043 (2006).
38. L. A. Harkin, D. N. Bowser, L. M. Dibbens, et al., *Am J Hum Genet.*, **70**, 530 – 536 (2002).
39. T. Hashimoto, Q. L. Nguyen, D. Rotaru, et al., *Biol Psychiatry*, **65**(12), 1015–1023 (2009).
40. A. K. Henderson, M. A. Galic, G. C. Teskey, *Epilepsy and Behavior*, **16**(3), 404 – 410 (2009).
41. T. Ishida, H. Sasaki, K. Takeda, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **22**(1), 51 – 53 (1995).
42. F. Jia, D. Chandra, G. E. Homanics, et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, **326**(2), 475–482 (2008).
43. H. O. Kalkman, E. Loetscher, *J Neural Transm.*, **110**, 803 – 812 (2003).
44. C. Kananura, K. Haug, T. Sander, et al., *Arch Neurol.*, **59**, 1137 – 1141 (2002).
45. J-Q. Kang, R. L. Macdonald, *Trends in Molecular Medicine*, **15**(9), 430 – 438 (2009).
46. J. T. Kantrowitz, N. N. Francis, A. Salah, et al., *J. Neurophysiol.*, **93**(5), 2656 – 2667 (2005).
47. J. Kantrowitz, L. Citrome, D. Javitt, *CNS Drugs*, **23**(8), 681 – 691 (2009).
48. E. M. Krupitsky, A. M. Burakov, V. B. Ivanov, *Drug and Alcohol*, **33**(2), 157 – 163 (1993).
49. J. H. Krystal, J. Staley, G. Mason, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **63**, 957 – 968 (2006).
50. P. E. Kunkler, B. H. Hwang, *Brain Res. Bull.*, **36**(1), 57 – 61 (1995).
51. C. Lappe-Siefke, S. Loebrich, W. Hevers, et al., *PLoS Genetics*, **5**(9):e1000631. (2009).
52. H. B. Lauren, A. Pitkanen, J. Nissinen, et al., *Neurosci. Lett.*, **349**(1), 58 – 62 (2003).
53. D. Lewis, B. Moghaddam, *Archives of Neurology*, **63**, 1372 – 1376 (2006).
54. D. A. Lewis, T. Hashimoto, H. M. Morris, *Neurotoxicity Research.*, **14**, 237 – 248 (2008).
55. D. P. Li, H. L. Pan, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **290**(3), 1110 – 1119 (2006).
56. H. C. Lin, S. C. Mao, P. W. Gean, *Biological Psychiatry*, **66**(7), 665 – 673 (2009).

57. E. Loch, H. Selle, N. Boblitz, *Treatment of PMS with Phytopharmaceutical Formulation Containing Vitex agnus castus* \ J. of Womens Health, 9(3), 315 – 320 (2000).
58. F. Loup, H. G. Wieser, Y. Yonekawa, et al., *J. Neurosci*, **20**, 5401 – 5419 (2000).
59. K. Луцв, F. Crestani, R. Keist, et al., *Science*, **290**, 131 – 134 (2000).
60. R. L. Macdonald, J-Q Kang, *Epilepsy Currents*, **9**(1), 18–23 (2009).
61. R. L. Macdonald, J.-Q. Kang, M. J. Gallagher, *The Journal of Physiology*, **588**, 1861 – 1869 (2010).
62. J. Maguire, I. Ferando, C. Simonsen, et al., *The Journal of Neuroscience*, **29**(30), 9592 – 9601 (2009).
63. A. L. Malizia, V. J. Cunningham, C. J. Bell, et al., *Archives of General Psychiatry*, **55**(8), 715 – 720 (1998).
64. I. Massat, D. Souery, J. Del-Favero, et al., *Mol Psychiatry*; **7**(2), 201 – 207 (2002).
65. K. Matsumoto, G. Puia, E. Dong, et al., *Stress*, **10**, 3 – 12 (2007).
66. K. E. McCarron, V. Duric, S. A. Reisman, *Brain Res.*, **1068**(1), 109 – 117 (2006).
67. R. M. McKernan, T. W. Rosahl, D. S. Reynolds, et al., *Nature neuroscience*, **3**(6), 587 – 592 (2000).
68. L. Menzies, C. Ooi, S. Kamath, et al., *Archives of General Psychiatry*, **64**, 156–167 (2007).
69. C. Mombereau, K. Kaupmann, W. Froestl, et al., *Neuropsychopharmacol*, **29**, 1050 – 1062 (2004).
70. C. Mombereau, K. Kaupmann, M. Gassmann, et al., *Neuroreport*, **16**, 307 – 310 (2005).
71. Y. Nakagawa, T. Ishima, *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, **23**, 83–89 (2003).
72. M. S. Nin, F. B. Salles, L. A. Azeredo, et al., *Journal of Psychopharmacology*, **22**(5), 477 – 485 (2008).
73. D. J. Nutt, *J. Clin. Psychiatry.*, **62**(11), 22 – 27 (2001).
74. A. Oblak, T. T. Gibbs, G. J. Blatt, *Autism Research.*, **2**(4), 205 – 219 (2009).
75. S. M. Paul, *PNAS*, **103** (22), 8307 – 8308 (2006).
76. A. Pile, G. Nowak, *Drugs. Today-(Barc)*, **41**(11), 755 – 766 (2005).
77. S. Pirker, C. Schwarzer, T. Czech, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **62**(8), 820 – 834 (2003).
78. L. Rigo, R-A. Kiiwet, J. Harro, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **337**(6), 55 – 62 (1988).
79. M. A. Richter, G. Zai, J. C. McBride, *Rev. Bras. Psiquiatr.*, **31**(4), 328 – 331 (2009).
80. T. W. Rosahl, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **2**, 207 – 212 (2003).
81. P. Roy-Birne, *Journal of Clinical Psychiatry*, **51**, 346 – 354 (2005).
82. U. Rudolph, F. Crestani, D. Benke, et al., *Nature*, **401**, 796 – 800 (1999).
83. U. Rudolph, F. Crestani, H. Mühler, *Trends in Pharmacological Sciences* **22**(4), 188 – 194 (2001).
84. U. Rudolph, H. Mohler, *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, **44**, 475–498 (2004).
85. R. Rupprecht, P. Zwanzger, *Nervenarzt*, **74**, 543 – 551 (2003).
86. M. Sarter, J. P. Bruno, G. G. Berntson, *Psychopharmacology (Berl)*, **156**, 1–13 (2001).
87. K. J. Skilbeck, J. N. O'Reilly, G. A. R. Johnston, et al., *Schizophrenia research*, **90**(1), 76 – 80 (2007).
88. J. K. Staley, C. Gottschalk, I. L. Petrakis, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **62**(8), 877 – 888 (2005).
89. M. P. Steven, *Proc Natl Acad Sci USA.*, **103**(22), 8307 – 8308 (2006).
90. A. Straessle, F. Loup, D. Arabadzisz, G. V. Ohning, et al., *Eur. J. Neurosci*, **18**(8), 2213 – 2226 (2003).
91. H. O. Tan, C. A. Reid, F. N. Single, et al., *PNAS*, **104**(44), 17536 – 17541 (2007).
92. M. Tanaka, R. W. Olsen., M. T. Medina, et al., *Am. J Hum. Genet.*, **82**(6), 1249 – 1261 (2008).
93. G. Turmcliff, *Neurochem. Int.*, **4**, 321 – 327 (1982).
94. M. Uusi-Oukari, E. R. Korpi, *Pharmacological Reviews.*, **62**(1), 97 – 135 (2010).
95. J. M. Verkuyll, S. E. Hemby, M. Jolts, *European Journal of Neuroscience*, **20**(6), 1665–1673 (2004).
96. D. Vierling-Claassen, P. Siekmeier, S. Stufflebeam, et al., *J. Neurophysio.*, **199**, 2656 – 2671 (2008).
97. M. J. Wallace, P. M. Newton, M. Oyasu, et al., *Neuropsychopharmacology*, **32**, 127 – 136 (2007).
98. R. H. Wallace, C. Marini, S. Petrou, et al., *Nat Genet.*, **28**, 49 – 52 (2001).
99. H. Wang, Y. Z. Zhu, P. T. H. Wong, et al., *Experimental Brain Research*, **149**, 413 – 421 (2003).
100. P. J. Whiting *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.*, **6**(5), 648 – 657 (2003).
101. G. L. Ye, K. B. Baker, S. M. Mason, et al., *Neuromethods*, **44**, 65 – 90 (2009).
102. P. Zwanzger, R. Rupprecht, *J Psychiatry Neurosci.*, **30**(3), 167 – 175 (2005).

Поступила 30.09.10

ROLE OF GABA RECEPTORS IN DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES

I. N. Tyurenkov and V. N. Perfilova

Pharmacology and Biopharmacy Department, Pharmacology Research Institute, Volgograd State Medical University, ul. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

The review presents data indicative that both qualitative and quantitative changes in the structure of GABA – receptor complexes can lead to neurologic, mental, vegetotropic, somatic, hormonal and other disorders. The knowledge of structure of GABA receptors, their functions, and participation in the development of pathological states can promote the search for new selective synthetic substances capable of affecting receptor target, which opens ways to creating new highly effective and safe preparations for the treatment of various diseases.

Key words: GABA receptors, schizophrenia, epilepsy, anxiety, depressive disorder, arterial hypertension