

**МЕХАНИЗМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
АНТИДЕПРИМИРУЮЩИХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА СИСТЕМЫ ГАМК
И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Головко А.И.¹, Баринов В.А.¹, Башарин В.А.¹,

Бонитенко Е.Ю.¹, Иванов М.Б.¹, Головко С.И.², Лапина Н.В.¹

1. Институт токсикологии ФМБА России,

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1. Тел. (812) 365-06-80,

E-mail prgolovko@inbox.ru

2. Региональный лечебно-диагностический медицинский центр "Бехтерев,

Санкт-Петербург, 6-я линия, 41. Тел. (812) 777-77-55

Резюме. Проанализированы агенты, модулирующие активность ГАМК-ергических и глутаматергических нейромедиаторных систем, на предмет наличия антидепримирующих свойств при острых отравлениях этанолом. Антагонисты ГАМК_A-рецепторов и блокаторы хлор-ионных каналов проявляют свойства антидепримирующих средств, но их применение ограничивается высокой токсичностью. Перспективными средствами можно считать обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Среди агентов, модифицирующих глутаматергическую нейротрансмиссию, пробуждающей активностью обладают антагонисты метаботропных рецепторов подтипа mGluR2/3. Общими недостатками всех рассмотренных антидепримирующих средств являются их короткий период действия и низкая эффективность в условиях уже сформировавшейся клинической картины отравления. Данные препараты не проявляют антидепримирующих свойств при отравлениях тяжелой степени.

Ключевые слова: этанол, интоксикация, антидепримирующие средства, ГАМК, глутаминовая кислота

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE AMETHYSTIC AGENTS INFLUENCING THE GABA AND GLUTAMIC ACID SYSTEMS

Golovko A.I.¹, Barinov V.A.¹, Basharin V.A.¹, Bonitenko E.Ju.¹, Ivanov M.B.¹, Golovko S.I.²,
Lapina N.V.¹

1. Institute of the toxicology FMBA of Russia, 192019, Saint Petersburg, ul Bekhtereva, 1, tel. (812) 365-06-80, E-mail: prgolovko@inbox.ru

2. Regional medical-diagnostic center "Bekhterev", Saint Petersburg, 6 line, 41. tel. (812) 777-77-55.

Abstract. The agents, which modulate the activity of GABAergic and glutamatergic neurotransmitter systems, are analyzed to the object of the presence of the amethystic properties by acute ethanol intoxication. The antagonists of GABA_A- receptors and chloride channels blockers manifest the properties of the amethystic means, but their application is limited to high toxicity. Perspective means it is possible to consider the reverse agonists of benzodiazepine receptors. Among the agents, which modify glutamatergic neurotransmission, amethystic activity possess the antagonists of mGluR2/3 metabotropic glutamate receptors. Their amethystic activity is limited to short period of action and low effectiveness under the conditions of the already formed clinical picture of poisoning. Given preparations do not manifest the amethystic properties during poisonings of heavy degree.

Key words: ethanol, intoxication, amethystic agents, GABA, glutamic acid

Введение. Алкогольная ситуация в Российской Федерации в последние десятилетия оценивается как неблагоприятная [1, 2]. Доказательствами подобного заключения являются показатели душевого потребления этанола, сведения медицинской статистики, сопряженная с алкоголизацией смертность населения, депопуляция.

Так, по среднечеловеческому употреблению этанола Россия занимает лидирующие позиции. В 2001 г. на одного жителя РФ приходилось 8,31 л чистого этанола, в 2007 г. – уже 10,1 л (официальные данные)¹. Реальная цифра должна быть значительно выше за счет «теневоего» производства спиртных напитков и самогонварения. В первые годы 21-

¹ Для сравнения, в начале 20 в. душевое потребление алкоголя в России было ниже 3 л на человека, а к 1914 г. показатель достиг 4,7 л.

го века эта величина достигла 13 л², что в 1,6 раза выше уровня, считающегося безопасным для здоровья популяции³ [3]. Если и согласиться с предположением М. Vobak и др. [4] о том, что среднегодовое душевое потребление этанола не является главным фактором при оценке алкогольной проблемы конкретной страны, в случае РФ названный показатель приобретает особое значение. Во-первых, он, скорее всего, выше величины в 13 л на человека [5-7]. Во-вторых, проблему обостряет низкое качество алкогольных напитков [6]. Наконец, неблагоприятным фактором следует считать структуру потребляемой алкогольной продукции, в которой преобладают крепкие напитки. Так, в 90-е гг. 20-го столетия и в начале 21-го века на долю крепких напитков в России приходилось около 70% от всего уровня среднедушевого потребления, тогда как в странах Западной Европы этот показатель составлял не более 30% [8, 9].

Стабильно высокими остаются показатели медицинской статистики по алкогольной болезни. В 2008 г. на учете наркологической службы РФ находилось 2 млн. 728 тыс. больных алкоголизмом, или 1920,7 в расчете на 100 тыс. населения (около 2% от общей численности населения России). Данный показатель включает в себя заболеваемость алкоголизмом, алкогольными психозами и случаи неоднократного употребление алкоголя с вредными последствиями. Соотношение мужчин и женщин в контингенте зарегистрированных больных в 2008 г. составило 5:1. Предполагается, что истинное число больных данных категорий может быть в 5 раз больше, то есть реальное количество пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в РФ превышает 13,5 млн. чел. [1].

Людские потери, сопряженные со злоупотреблением алкогольными напитками, включают случаи фатальных отравлений, а также смертность от косвенных последствий алкоголизации (соматическая патология, убийства, самоубийства, дорожно-транспортные происшествия и пр.). К примеру, по данным Федеральной службы государственной статистики, в России смертность от случайных отравлений алкоголем составила (в тыс. чел.): в 1970 г. – 18,7; в 1975 г. – 23,2; в 1980 г. – 32,1; в 1985 г. – 23,5; в 1990 г. – 16,1; в 1995 г. – 43,5; в 2000 г. – 37,2; в 2005 г. – 41,6; в 2006 г. – 28,5; в 2007 г. – 25,2; в 2008 г. – 23,9; в 2009 г. – 21,3; 2010 – 19,1. [10]. Считается, что, ежегодные потери колебались от 26 тыс. человек (1992 г., 1997-1999 гг.) до 56 тыс. человек (1994 г.) [6]. Для сравнения, в 1991 г. показатель был значительно ниже – 16,1 тыс. чел. [3]. В Москве в 1999, 2000 и 2001 годах ежегодно регистрировались соответственно 1791, 1891 и 2364 смертельных

² В 2009-2010 гг. в российских СМИ, в выступлениях официальных лиц чаще фигурировала величина душевого потребления этанола, равная 18 л.

³ В соответствии с рекомендациями ВОЗ, такое «безопасное» душевое потребление алкоголя не должно превышать 8 л на человека в год.

отравления этанолом (за два года прирост составил 32%) [11]. Подобная ситуация наблюдалась (и наблюдается) в других странах. К примеру, в республике Беларусь с 1970 г. по 1999 г. смертность от острых отравлений алкоголем выросла в 4,8 раза [12]. В Великобритании смертность от алкогольной интоксикации среди молодежи в 10 раз превышает соответствующий показатель для «экстази» [13]. Все же следует признать, что в большинстве стран Западной Европы и в США число умирающих от острого отравления этанолом в десятки-сотни раз меньше в сравнении с соответствующим показателем для РФ.

В сложившейся ситуации целесообразными представляются мероприятия государственного уровня (изменение акцизной политики, ужесточение законодательства и пр.). Медицинская служба, даже при очевидной ограниченности своих возможностей, может оказать положительный эффект в ослаблении алкогольного пресса на российскую популяцию. В частности, одним из инструментов медицинской направленности следует считать разработку и внедрение новых средств лечения алкоголизма, острых отравлений этанолом, а также антидепримирующих агентов.

Препараты, способные оказывать пробуждающее действие при отравлении этанолом и способствующие восстановлению неврологических нарушений и сознания, в статье рассматриваются как антидепримирующие средства (АС). Обсуждению проблемы применения АС, влияющих на системы ГАМК и глутаминовой кислоты, при действии этанола и посвящен данный обзор.

Подходы к классифицированию антидепримирующих средств при действии этанола. По мнению авторов патента RU 2229304 [14], наиболее адекватная классификация препаратов, способных ослаблять негативные эффекты этилового спирта, предложена В.J.Liskow и D.W.Godwin [15]. Выделены следующие группы агентов:

- препараты, используемые при купировании синдрома отмены;
- средства, подавляющие влечение к алкоголю (антикрейвинговые);
- агенты, вызывающие аверсивную реакцию при приема алкоголя;
- препараты, купирующие психотические расстройства при алкоголизме;
- антидепримирующие средства.

В соответствии с современными представлениями об алкогольной болезни, перечень соответствующих средств может включать также церебро-, гепато-, кардиопротекторы, иммуномодуляторы и препараты иных лекарственных групп.

Классификация побуждающих средств С.К.Erickson [16], по-видимому, может считаться одной из первых. В ней выделяются:

- Стимуляторы ЦНС типа амфетамина и аналептики. Антидепримирующая активность расценивается как очень низкая и поиск АС с подобным механизмом малоперспективен.
- Модуляторы моноаминергических систем мозга. Так, ингибитор синтеза дофамина альфа-метил-пара-тирозин ослабляет этанолиндуцированную эйфорию у людей, а предшественник дофамина L-DOPA устраняет изменения ЭЭГ, нарушения двигательных функций и внимания, вызываемые этанолом.
- Аверсивным действием обладают соли лития, в то время как соли кальция ослабляют воздействие этанола на возбудимые мембраны (опыты *in vitro*). Однако эффекты ионов кальция не выявляются в условиях *in vivo*.
- Показано пробуждающее действие опиоидного антагониста налоксона, однако данные клинических исследований весьма противоречивы.
- Моносахарид фруктоза и гипохолестеринемическое средство мисклерон (клофибрат, атромидин С, липомид) ускоряют выведение этанола из организма. При этом антидепримирующий эффект развивается медленно, в связи с чем данная группа АС рассматривается как малоперспективная.
- Донаторы SH-групп, способные связывать ацетальдегид (цистеин, N-ацетил-L-цистеин, меркаптоэтанол).
- Аминокислоты лизин, аргинин, орнитин, глицин, серин препятствуют развитию седативных эффектов этанола и укорачивают их продолжительность. Мало влияют на острую токсичность спирта (оценка по величине DL_{50}).
- Гормон, высвобождающий тиротропин (ГВТ, тиролиберин или рилизинг-фактор тиротропина).
- Ингибиторы синтеза простагландинов – индометацин, аспирин, мефенамовая кислота, ацетаминофен.

Данная классификация в основном распределяет АС по механизму фармакологической активности, химическому строению и перспективности. В частности, по мнению автора, наиболее перспективным в практическом отношении считается поиск антидепримирующих средств среди соединений, содержащих SH-группы, солей Li^+ и Ca^{2+} , а также пептидов типа ГВТ. Вместе с тем подобная градация перспективности АС оспаривается некоторыми авторами, а перечень соответствующих препаратов может

включать и агенты, не входящие в классификацию С.К.Еrickson (подробнее см. материалы патента Д.Н.Мясникова и др. [14]).

Из сказанного следует, что создание адекватной классификации антидепримирующих средств и их дальнейшая разработка осложняется рядом моментов:

- политропностью токсических эффектов этанола и его основных метаболитов, а также отсутствие очевидной рецепторной мишени (мишеней);
- достаточно длительным метаболизмом этилового спирта;
- отсутствием четкого понимания проблемы об относительном вкладе в реализацию токсических эффектов (в том числе и депримирующих⁴) самого этанола, ацетальдегида и иных метаболитов (сальсолинола, β-карболинов);
- не совсем понятно, каков же механизм (механизмы) седации при воздействиях этанолом и каким фармакологическим спектром должно обладать антидепримирующее средство;
- учитывая, что механизмы депримирующего действия этанола могут различаться в зависимости от стадии и тяжести интоксикации, это также усложняет проблему классифицирования и разработки АС.

Поэтому классификация должна включать:

- предназначение конкретного препарата:
 - для эффективного выведения отравленного этанолом из комы (тяжелые и крайне тяжелые отравления);
 - для бытовых целей (легкие и средние степени опьянения);
- скорость наступления антидепримирующего действия от момента введения средства в организм:
 - минуты;
 - десятки минут;
 - часы;
- длительность антидепримирующего действия:
 - десятки минут;
 - часы;
- возможность развития повторного состояния опьянения;

⁴ В данном контексте под депримирующим действием этанола понимается его способность угнетать функции ЦНС. Крайним проявлением депримирующего действия может рассматриваться кома. Термины «депримирующий» и «седативный» в настоящей работе рассматриваются как идентичные.

- развитие антидепримирующего действия наблюдается при профилактическом или при лечебном режиме введения агента, либо в обоих случаях;
- способность ускорять элиминацию алкоголя и его интермедиатов из организма;
- общая эффективность АС, учитывающая скорость наступления пробуждающего эффекта, его длительность, возможность устранять проявления не только опьянений легкой/средней степени, но и тяжелых интоксикаций, способность усиливать процессы элиминации этанола и метаболитов из организма и иные параметры.

К сожалению, критерии для подобных разграничений в настоящее время отсутствуют.

Вероятно, деление АС может быть осуществлено и на основе «классических» представлений о токсикокинетике и токсикодинамике этанола. Соответственно, антидепримирующие средства целесообразно распределить в группы агентов, модифицирующих преимущественно процессы токсикокинетики или токсикодинамики этанола. В свою очередь, препараты, влияющие на токсикодинамику алкоголя, оказывают эффект преимущественно посредством модуляции нейромедиаторных систем (ГАМК-ергических, глутаматергических, холинергических, аденозинергических и др.), или благодаря изменениям процессов трансдукции (кальциевых, нитрергических, цикла арахидоновой кислоты и др.).

Механизмы влияния этилового спирта на нейромедиаторные системы, в частности, на рецепторы являются предметом острых дискуссий. Способна ли молекула спирта к прямому взаимодействию с тем или иным рецептором (агонист, антагонист, частичный агонист, контрагонист, аллостерический модулятор связывания других лигандов)? Или действие этанола опосредуется модификацией нейрональных мембран (посредством неэлектролитных влияний)? Модуляция нейромедиаторных систем этанолом возможна также за счет изменения экспрессии генов, воздействия на энергообмен клетки и через иные механизмы.

Наиболее важным следует считать влияние спирта на ГАМК-ергические и глутаматергические системы, поскольку от соотношения их активностей во многом зависит состояние процессов возбуждения и торможения в ЦНС. Поэтому в данной работе основное внимание уделено агентам, модифицирующим активность названных нейромедиаторных систем.

Антидепримирующие средства, модулирующие ГАМК-ергические нейромедиаторные системы. Общеизвестно, что острые воздействия алкоголем

сопровождаются усилением ГАМК_A-ергической нейротрансмиссии [17-19]. Подобная активация определяется в основном изменениями нейротрансмиссии с участием ГАМК на пре- и постсинаптическом уровнях. Активация ГАМК-ергических систем этанолом вовлечена в его анксиолитические, анестезирующие, депримирующие, амнезирующие, аддиктивные и иные эффекты [20].

Точные механизмы усиления ГАМК_A-ергической передачи при воздействиях этанолом остаются предметом дискуссий. Связано ли это с возрастанием экзоцитоза пресинаптической ГАМК, или с модуляцией постсинаптических рецепторов? Или возрастание активности ГАМК-ергических систем опосредовано иными нейромедиаторами? Каков вклад данных механизмов в развитие депримирующих эффектов этанола? Точных ответов на эти вопросы пока нет [21, 22], что серьезно осложняет поиск возможных антидепримирующих средств среди ГАМК-тропных препаратов. Для клиницистов также важно понимать, каково участие активации этанолом ГАМК-ергических систем в реализации седативных эффектов в зависимости от степени тяжести и периода интоксикации?

Целесообразно распределить потенциальные АС из группы модуляторов ГАМК-ергических систем по принципу принадлежности к уровню синаптической передачи: действующие на пресинаптическом уровне, на уровне синаптической щели, на уровне постсинаптической мембраны и внесинаптические модуляторы.

Действие препаратов на пресинаптическом уровне подразумевает модуляцию процессов синтеза и экзоцитоза ГАМК. В основном данные агенты относятся к ингибиторам декарбоксилазы глутаминовой кислоты (глутаматдекарбоксилаза, ГДК) – основного фермента синтеза ГАМК. Это обширная группа соединений различных классов. Наиболее известными являются гидразиноиды, блокирующие декарбоксилазу глутаминовой кислоты посредством снижения концентрации ее кофактора – пиридоксальфосфата [23]. Среди них – гидразин, несимметричный диметилгидразин, многие лекарственные препараты, включая противотуберкулезные, противоопухолевые, антидепрессант ниаламид и др. Данные агенты можно отнести к непрямым блокаторам ГДК. Отличаются медленным развитием картины интоксикации.

Ингибиторы ГДК прямого действия образуют неактивные комплексы с ферментом. К ним относят L-аллилглицин, L-малат, 3-меркаптопропионовую кислоту. Действие данных соединений проявляется в течение минут-десятков минут.

Воздействие ингибиторов ГДК сопровождаются нарастанием процессов возбуждения в ЦНС, крайним проявлением которого являются клонико-тонические судороги. Большинство соединений рассматриваемой группы (за исключением лекарственных средств) отличаются высокой токсичностью, что ограничивает поиск ОС среди них. Вместе с тем есть сведения, что L-малат после многодневного введения мышам (600 мг/кг, внутрь, на протяжении 5 дней) ослаблял этанолиндуцированные нарушения памяти. При этом в головном мозге грызунов опытной группы отмечалось достоверное понижение концентрации ГАМК (более чем на 50% от исходного). Однако выявленный эффект L-малата, вероятно, включает не только ГАМК-ергические механизмы, поскольку кетамин, блокатор каналов N-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDA-рецепторы, подтип ионотропных глутаматных рецепторов), тормозил антиамнестическое действие L-малата [24].

В группе агентов, ингибирующих экзоцитоз ГАМК, особой токсичностью отличается тетанотоксин. Тормозят этанолиндуцированное высвобождение аминокислоты антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора первого подтипа NIH-3, antalarmin и R-121919 (опыты *in vitro*) [21, 25]. Не ясно, могут ли данные антагонисты противодействовать депримирующим эффектам этанола? Известна лишь их способность модифицировать аддиктивное поведение грызунов, зависимых от этанола [26, 27].

Потенциальные антидепримирующие средства, действующие на постсинаптическом уровне, представляют более обширную группу модуляторов ГАМК-ергических систем. Они могут быть агонистами, антагонистами и обратными агонистами. ГАМК-антагонисты (ГАМК-литики), в свою очередь, делятся на препараты конкурентного действия (блокируют места специфического связывания ГАМК с рецепторным комплексом, их принято называть антагонистами ГАМК_A-рецепторов) и неконкурентные ГАМК-литики (лиганды бензодиазепинового участка, блокаторы хлор-ионофора, препараты, влияющие на места связывания других модуляторов ГАМК_A-рецептора).

Наиболее токсичными агентами принято считать антагонисты постсинаптических ГАМК_A-рецепторов и блокаторы хлор-ионного канала.

Антагонисты постсинаптических ГАМК_A-рецепторов блокируют места связывания аминокислоты. В эту группу включают алкалоид бикикуллин, выделенный из листьев растений семейства дымяноквых (*Fumariaceae*). Кроме бикикуллина, известны и другие ГАМК_A-антагонисты: аминостероид R-5135 (амидин); питразепин; конвульсантный бензодиазепин Ro 5-4864; SR-95531 (габазин); алкалоид секуринеги полукустарниковой

секуринин и другие агенты. Как правило, им присуща высокая токсичность и выраженная судорожная активность. Некоторые яды способны блокировать и глициновые рецепторы (питразепин, секуринин).

Блокаторы хлор-ионного канала ГАМК_A-рецепторов. В эту группу соединений входят пикротоксин, хлорорганические пестициды, 2,6,7-триоксабицикло[2.2.2]октаны, пиретроиды, треморогенные микотоксины, тетраметилendisulfотетрамин (дисульфотетразаадамантан, ДСТА, тетрамин), пенициллин, фурсемид, бемеград, пентилентетразол (коразол, лептазол), норборнаны, конвульсантный бензодиазепин Ro 5-3663 и другие вещества. Некоторые из перечисленных ГАМК-литиков включают в группу т.н. «конвульсантов клеточной структуры» («cage consulsants») [28]. По-видимому, название отражает присутствие жестких гетероциклов, образующих основу данных ядов.

Конкурентные антагонисты ГАМК_A-рецепторов и блокаторы хлор-ионных каналов неоднократно оценивались на предмет наличия антидепримирующей активности.

Депримирующее действие спирта ослабляли бикикуллин [18, 29, 30], Ro 5-3663 [31], SR-95531 [32], пикротоксин [18, 29, 30], коразол [18, 31]. Ослабление депримирующих эффектов бикикуллином установлено в экспериментах на мышах [29, 30], крысах [18]. Пикротоксин ослаблял седативное действие этанола в опытах на мышах [29, 30], крысах [18]. Антидотный эффект коразола показан при интоксикациях этанолом мышей [31] и крыс [18].

Так, в работе [18] крысам-самцам линии Wistar этанол вводили внутрибрюшинно в дозе 5 г/кг. Депримирующее действие оценивали по наличию/отсутствию рефлекса переворачивания. ГАМК-литики коразол (10-80 мг/кг), бикикуллин (1-4 мг/кг) или пикротоксин (1-4 мг/кг), введившиеся внутрибрюшинно за 5 мин до спирта, ослабляли депримирующее действие. При этом только у коразола выявлялась достоверная зависимость между дозой и антидотным эффектом ($r=0,95$; $P<0,05$). Кроме того, ГАМК-литики вызывали у некоторых крыс судороги, а судорожная активность бикикуллина сохранялась даже после инъекции этанола. В отдельной серии экспериментов показано, что ослабление депримирующего действия ГАМК-литиками проявлялось и при их введении через 30 мин после этанола. Дозозависимый характер антидотного эффекта выявлен для коразола ($r=0,99$; $P<0,01$) и бикикуллина ($r=0,96$; $P<0,05$). Исследователи отмечают, что после восстановления рефлекса переворачивания у крыс отсутствовали атаксия, тремор, седация. ГАМК-литики усиливали гипотермическое действие этанола.

S.Liljequist и J.Engel [29] оценивали антидотное действие бикукуллина и пикротоксина на мышцах-самках линии NMRI при интоксикациях этанолом (5 г/кг, внутривенно). Об эффективности ГАМК-литиков судили на основании восстановления рефлекса переворачивания. Бикукуллин или пикротоксин (оба в дозах 2-8 мг/кг, внутривенно, одновременно с этанолом) достоверно ослабляли депримирующее действие спирта. В случае бикукуллина имел место дозозависимый эффект. Бикукуллин в дозе 8 мг/кг полностью устранял этанолиндукцированный сон. Гипотермическое действие этанола на фоне ГАМК-литиков усиливалось.

Менее однозначные результаты получены в исследовании [33]. Оказалось, что способность бикукуллина влиять на депримирующее действие этилового алкоголя существенно различалось между линиями инбредных мышей (DBA/2Abg, C57BL/6Abg, Au/SsAbg, MOLD/RKAbg и др.). ГАМК-литик (3 мг/кг или 6 мг/кг, внутривенно, одновременно с этанолом; депримирующая доза спирта подбиралась для каждой группы животных) у мышей некоторых групп не только не ослаблял депримицию (оценивалась по длительности утраты рефлекса переворачивания), но и усиливал её. Это свидетельствует о необходимости учета генетических особенностей экспериментальных животных, используемых в подобных исследованиях. Авторы полагают, что выявленные несоответствия могут отражать индивидуальные особенности ГАМК_A-ергических нейромедиаторных систем мышей различных линий. Бикукуллин не влиял на токсикокинетику алкоголя у мышей всех линий.

Как видно, потенциальные возможности антагонистов ГАМК_A-рецепторов и блокаторов хлор-ионных каналов ослаблять депримирующие воздействия этанолом весьма сложно интерпретировать по причине межлинейных и межвидовых особенностей экспериментальных животных, значительной вариабельностью доз (концентраций) спирта, а также вследствие колебаний доз используемых конвульсантов [18].

Возможность разработки перспективных АС на основе ГАМК-литиков данной группы ограничена из-за выраженного судорожного компонента и высокой токсичности. Кроме того, антидепримирующее действие рассматриваемых агентов значительно снижается при тяжелых степенях отравления этанолом. Поэтому в последние годы антагонисты ГАМК_A-рецепторов и блокаторы хлор-ионных каналов чаще используются в экспериментальных исследованиях как инструмент при оценке эффектов этанола на ионные каналы, нейромедиаторные системы и организм в целом. Значительно больший

интерес исследователей в качестве перспективных АС привлекают модуляторы мест связывания бензодиазепинов (БД) в пределах ГАМК_A-рецепторов.

Лиганды БД-рецепторов в зависимости от характера взаимодействия с рецептором и последующих нейрохимических, электрофизиологических и поведенческих эквивалентов делятся на агонисты, антагонисты и обратные (инверсивные) агонисты.

Агонисты относят к модуляторам ГАМК_A-рецепторов. Повышая чувствительность рецептора к ГАМК, они увеличивают частоту открывания хлор-ионных каналов, способствуют проникновению хлора внутрь нейрона и увеличивают трансмембранный потенциал. Тем самым повышается порог внешних воздействий, необходимых для активации нейрона. Данный механизм составляет основу фармакологических эффектов БД: анксиолитического, снотворного, миорелаксирующего, противосудорожного, антиноцицептивного, амнестического и др. Таким образом, основной мишенью агонистов являются центральные ГАМК_A-рецепторы. Среди агонистов выделяют 1,4-бензодиазепины, 2,3-бензодиазепины (например, дневной транквилизатор грандаксин, или тофизопам), 1,5-бензодиазепины (клобазам), имидазобензодиазепины (например, седатирующее средство для премедикации – дормикум) и др.

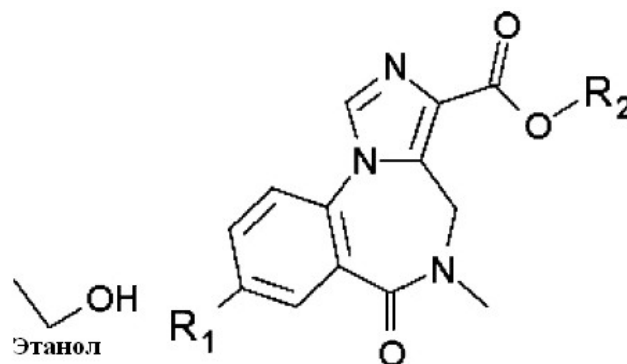
Некоторые судорожные имидазобензодиазепины, производные β-карболинов тормозят эффекты ГАМК на ГАМК-бензодиазепин-ионофорный комплекс, вызывая конформационные изменения бензодиазепинового рецептора. При этом происходит стабилизация рецептора в неактивной конформации, исключающей модуляцию связи «ГАМК – рецептор – ионофор». Подобные соединения принято называть обратными (инверсивными) агонистами, или контрагонистами.

Антагонисты БД-рецепторов можно считать неконкурентными ГАМК-литиками, поскольку точкой их приложения не являются места распознавания ГАМК. Первым антагонистом БД-рецепторов стало производное имидазобензодиазепина Ro 15-1788 (флумазенил), способное блокировать нейрохимические, электрофизиологические и поведенческие эквиваленты воздействия агонистами и обратными агонистами. Антагонисты не влияют на эффекты ГАМК в отношении ГАМК_A-рецептора.

Влияние лигандов БД-рецепторов на поведенческие (в том числе и депримирующие) эквиваленты воздействия этанолом определяется профилем их активности. Агонисты усиливают эффекты спирта как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* [34, 35]. Поэтому перспективные ОС следует искать среди антагонистов и обратных агонистов БД-рецепторов.

Антагонист БД-рецепторов Ro 15-1788 (ethyl-8-fluoro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate, флумазенил) относится к производным имидазобензодиазепинов. Эффективен при отравлениях транквилизаторами бензодиазепинового ряда. Результаты использования флумазенила для лечения интоксикаций этанолом оказались весьма противоречивыми [36-38]. По этой причине препарат не рекомендуется использовать в подобных ситуациях. Вопрос же о возможности использования флумазенила при легких и средних степенях опьянения в качестве АС остается открытым.

Антидепримирующие свойства обратных агонистов БД-рецепторов стали оцениваться еще в 80-х гг. 20-го века. Первым препаратом данной группы стал Ro 15-4513 (ethyl-8-azido-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,4]-benzodiazepine-3-carboxylate) [39-41] (рис.).



Соединение	R1	R2
Ro 15-4513	=N=N ⁺ =N ⁻	-CH ₂ -CH ₃
Ro 15-1788 (Флумазенил)	-F	-CH ₂ -CH ₃
RY008	=CH=C=CH ₂	-CH ₂ -CH ₃
RY023	-C≡C-Si(CH ₃) ₃	-CH ₂ -CH ₃
RY024	-C≡CH	-C(CH ₃) ₃
RY080	-C≡CH	-CH ₂ -CH ₃

Рис. Структура лигандов бензодиазепиновых рецепторов [50], с дополнениями.

Данный имидазобензодиазепин разработан фирмой Hoffmann-La Roche & Co. В ранних работах было установлено, что Ro 15-4513 тормозил синапсомальный захват ³⁶Cl⁻, индуцированный этанолом, но не влиял на усиление поглощения радиоактивного хлора под действием пентобарбитала или мусцимола (опыты *in vitro*). Ro 15-4513 также блокировал поведенческие эффекты этанола, в том числе и депримирующее действие [39, 40]. Антидепримирующая активность Ro 15-4513 резко ослабевала в условиях тяжелых и крайне тяжелых интоксикаций грызунов [42]. Антидотные свойства у данного агента

отсутствовали, если его вводили на фоне уже сформировавшегося отравления тяжелой степени. Например, в работе [43] при отравлении мышей линии CD-1 алкоголем в дозе 5 г/кг (внутрибрюшинно) Ro 15-4513 (1-10 мг/кг, внутривенно сразу после утраты рефлекса переворачивания) не проявлял антидепримирующих свойств. Также не выявлено пробуждающее действие агента в исследовании [44]. Мыши-самцы линии DBA/2J получали внутрибрюшинно этанол в дозе 4 г/кг. Через 15 мин (т.е. на фоне сна) также внутрибрюшинно контралатерально вводился Ro 15-4513 в диапазоне доз 0,3-10 мг/кг. В таких условиях не выявлялся достоверный пробуждающий эффект. Если препарат использовался профилактически (за 15 мин до алкоголя), отмечалось достоверное укорочение длительности бокового положения грызунов.

Способность Ro 15-4513 ослаблять эффекты этилового алкоголя как *in vitro*, так и *in vivo* устранялась с помощью антагонистов бензодиазепиновых рецепторов флумазенила или CGS-8216. Следовательно, уже на начальных этапах исследований антидепримирующую активность Ro 15-4513 связывали с его воздействием на центральные БД-рецепторы. При этом другие частичные или полные обратные агонисты БД-рецепторов DMCM (methyl-6,7-dimethoxy-4-ethyl-beta-carboline-3-carboxylate), FG-7142 (N-methyl-beta-carboline-3-carboxamide), β -CCE (beta-carboline-3-carboxylic acid ethyl ester) такими свойствами не обладали. Не выявлено также влияния Ro 15-4513 на токсикокинетику этанола [40, 45, 46].

В конце 80-х гг. 20-го века антидепримирующие свойства обнаружены и у других частичных обратных агонистов БД-рецепторов. Так, R.G.Lister и M.J.Durcan [47] изучали пробуждающую активность производного имидазотиенодiazепинона Ro 19-4603 (tert-butyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a]-thieno-[2,3-f][1,4]-diazepine-3-carboxylate) на мышцах линии Swiss. В дозах 0,1-0,3 мг/кг (через 5 мин после этанола в дозе 2,4 г/кг, оба – внутрибрюшинно) препарат достоверно ослаблял депримирующее действие спирта. Токсикокинетика этанола в таких условиях не изменялась. Этими же исследователями установлен антидепримирующий эффект еще одного частичного обратного агониста БД-рецепторов, Ro 15-3505 (ethyl-8-chloro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]-benzodiazepine-3-carboxylate), обладающего также свойствами бензодиазепинового антагониста [31].

В последующие годы семейство AC пополнилось имидазобензодиазепинами RY008, RY023, RY024 и RY080, относящихся к частичным обратным агонистам БД-рецепторов [32, 48-50] (см. рис.).

Кроме того, начали проводиться исследования по оценке фармакологической активности имидазобензодиазепинов и по поиску конкретных мест ослабления ими нейрохимических, электрофизиологических и поведенческих эффектов этилового алкоголя. Такие работы могли бы расширить представления и о механизмах токсичности этанола. Некоторые авторы полагают, что антагонисты этанола могут рассматриваться не только с позиций их пробуждающей активности, но и представляют интерес в качестве препаратов лечения алкогольной зависимости, поскольку способны модифицировать аддиктивные эффекты спирта [50].

Как известно, этанол относится к политропным (плейотропным) агентам, и механизмы его действия связаны с модуляцией основных структурно-метаболических комплексов клетки: нейромедиаторных систем, генома, мембран, энергообмена и др. Достаточно сомнительной считалась гипотеза о способности спирта к специфическому связыванию с какой-то мишенью, например, с ГАМК_A-рецептором. Действительно, хотя этанол и активизирует ГАМК-ергические системы, подобная активность проявляется при его высоких концентрациях [51, 52].

Удачными биологическими моделями для изучения эффектов этилового алкоголя и АС стали конструкции ГАМК_A-рецепторов, содержащие δ -субъединицу [50, 53-56], α_5 -субъединицу [48, 49] и α_4 -субъединицу [57].

Так, ГАМК_A-рецепторы типа $\alpha_4\beta_3\delta$ оказались высоко чувствительными к этанолу в концентрациях < 30 мМ (оценивалась способность спирта усиливать ГАМК-индуцированные хлорные токи в рецепторах, экспрессированных в ооцитах лягушки *Xenopus laevis*). Ro 15-4513 в диапазоне концентраций 1-300 нМ дозозависимо ингибировал эффекты спирта (фиксированная концентрация 30 мМ) на хлорные токи ($IC_{50}=10$ нМ). Однако при концентрациях этанола > 100 мМ даже в присутствии 300 нМ Ro 15-4513 не удавалось полностью подавить этанолиндуцированное усиление тока хлора, что свидетельствует о присутствии как минимум двух участков связывания спирта в ГАМК_A-рецепторе типа $\alpha_4\beta_3\delta$ [56].

Данная работа позволила предположить, что этанол и Ro 15-4513 конкурируют за общее место специфического связывания на рецепторе $\alpha_4\beta_3\delta$. Подтверждение такой гипотезы получено в экспериментах с использованием 3H -Ro 15-4513. Радиолигандный анализ специфического связывания меченого имидазобензодиазепина выполнен на ГАМК_A-рецепторах типа $\alpha_6\beta_3\delta$ (выделены из мозжечка крупного рогатого скота) и рекомбинантных $\alpha_4\beta_3\delta$ (экспрессированы в клетках HEK-293, human embryonic kidney).

^3H -Ro 15-4513 оказался высокоаффинным лигандом для рецепторов обоих типов, $K_d \sim 7\text{-}8$ нМ. Этанол конкурентно тормозил связывание радиолиганда как с нативными, так и с рекомбинантными рецепторами ($IC_{50} \sim 12$ мМ). В то же время спирт, даже в больших концентрациях, не влиял на специфическое связывание ^3H -Ro 15-4513 с рецепторами типа $\alpha_4\beta_3\gamma_2$ [53]. Меченный тритием Ro 15-4513 оказался высокоаффинным лигандом и для других ГАМК_A-рецепторов (табл.).

Таблица

Значения константы ингибирования имидазобензодиазепинами специфического связывания ^3H -Ro 15-4513 и ^3H -Ro 15-1788 с ГАМК_A-рецепторами типа $\alpha_x\beta_2\gamma_2$ [32, 48, 58,59]

Имидазобензодиазепины	Тип присутствующей α -субъединицы					
	α_1	α_2	α_3	α_5	α_6	α_1/α_5
Ro 15-4513	3,3	2,6	2,5	0,26	3,8	12,7
RY008	3,8	7,2	4,1	1,1	44,3	-
RY023	197,0	142,6	255,0	2,6	58,6	75,5
RY024	26,9	26,3	18,7	0,4	5,1	67,3
Ro 15-1788 (флумазенил)	0,8	0,9	1,1	0,6	148,0	1,0

Примечания: значения констант ингибирования приведены в нМ; ГАМК_A-рецепторы человека экспрессировали в клетках фибробластов мышей (Ltk⁻).

Как видно из таблицы, антидепримирующие средства из группы имидазобензодиазепинов отличаются наибольшим сродством к рецепторным конструкциям, содержащих α_5 -субъединицу. Поэтому их иногда называют α_5 -селективными обратными агонистами БД-рецепторов [48].

Известно, что ГАМК_A-рецепторы, содержащие δ -субъединицу, чаще являются внесинаптическими и обеспечивают тоническое торможение нейронов [60]. Они более чувствительны к этанолу, чем внутрисинаптические рецепторы [50]. Вполне вероятно, что этот пул ГАМК_A-рецепторов относится к одной из мишеней этанола и АС. В подтверждение данной позиции можно привести сведения об активации подобных рецепторных конструкций при низких концентрациях спирта (< 30 мМ) [50, 56]. Такие концентрации наблюдаются в крови человека при легких/средних степенях опьянения. Активация рецепторов, содержащих γ_2 -субъединицу развивается при «смертельных» концентрациях этанола (> 80-100 мМ) [51, 52].

Впрочем, приведенная выше точка зрения о высокой чувствительности к этиловому алкоголю и антидепримирующим средствам ГАМК_A-рецепторов, содержащих δ -субъединицу, оспаривается в ряде работ [61-63].

Возможно, данное противоречие определяется сложностями экспрессии и детектирования рекомбинантных рецепторных форм типа $\alpha_4\beta_3\delta$ и $\alpha_6\beta_3\delta$ [54, 55].

По-видимому, ГАМК_A-рецепторы, содержащие δ -субъединицу, не могут рассматриваться в качестве основной мишени АС. Например, ослабление депримирующего действия этанола с помощью Ro 15-4513 у мышей, «нокаутных» по данной субъединице, не отличалось от соответствующего эффекта у «диких» грызунов [64, 65].

Антидепримирующие эффекты имидазобензодиазепинов могут опосредоваться и через ГАМК_A-рецепторы, содержащие α_5 -субъединицу. Для выяснения подобной возможности в опытах *in vivo* оценивали способность α_5 -селективных лигандов RY023 и RY024 ослаблять депримирующие эффекты этанола у крыс. RY023 (7,5 мг/кг или 15 мг/кг, за 5 мин до этанола; все вещества вводились внутривентриально) ослаблял этанолиндуцированную атаксию у крыс линии P (preferring, животные с положительной мотивацией на потребление спирта). Не столь однозначные результаты получены в опытах по изучению седативной активности алкоголя (оценивалась в тесте «открытое поле»). Достоверный пробуждающий эффект RY023 выявлен только для сочетания «7,5 мг/кг RY023 + этанол, 1,25 г/кг». В сочетаниях «15 мг/кг RY023 + этанол, 1,25 г/кг» и «7,5 мг/кг RY023 + этанол, 0,75 г/кг» статистически значимого ослабления депримирующего действия спирта не обнаружено [48].

Другой α_5 -селективный лиганд, RY024, оказывал антидепримирующее действие у крыс-самцов линии Long-Evans. Препарат (вводился внутривентриально в дозах 3 мг/кг или 7,5 мг/кг за 5 мин до этанола) достоверно ослаблял вызванную спиртом (0,75 г/кг или 1,25 г/кг, внутривентриально) атаксию. Уменьшение седативного действия алкоголя (в тесте «открытое поле») наблюдалось в комбинациях «7,5 мг/кг RY024 + этанол, 0,75 г/кг» и «7,5 мг/кг RY024 + этанол, 1,25 г/кг». RY024 (3 мг/кг) не влиял на депримирующее действие спирта в дозе 0,75 г/кг [49].

Отсутствие дозозависимого эффекта при изучении антидепримирующего действия RY023 и RY024 связано, вероятно, с присутствием в спектре их фармакологической активности свойств частичного бензодиазепинового агониста.

Значение α_4 -субъединицы в реализации пробуждающей активности Ro 15-4513 оценивалось с использованием мышей, «нокаутных» по соответствующей субъединице. Препарат (20 мг/кг, внутривбрюшинно, за 15 мин до этанола) достоверно сокращал длительность утраты рефлекса переворачивания после внутривбрюшинного введения спирта (3,5 г/кг) у мышей-самцов «дикого» типа и был неэффективен у самцов-мутантов. У мышей-самок имидазобензодиазепин ослаблял депримирующее действие этанола вне зависимости от генотипа. Следовательно, α_4 -субъединица вовлечена в реализацию отрезвляющей активности Ro 15-4513, но данный феномен должен рассматриваться с учетом пола экспериментальных животных [57].

Анализ приведенных сведений позволяет усомниться в уникальности взаимодействия ОС с той или иной субъединицей, либо с той или иной рецепторной конструкцией. Вероятнее всего, механизм отрезвления включает связывание конкретного препарата с несколькими рецепторами-мишенями. При этом и «классические» рецепторные конструкции, включающие наиболее распространенную γ_2 -субъединицу, также могут вовлекаться в реализацию активности ОС. К примеру, Ro 15-4513 (внутривбрюшинно, 3 мг/кг, за 15 мин до этанола) достоверно ослаблял седативное действие спирта (внутривбрюшинно, 1,8 г/кг) у мышей линии C57BL/6J в тесте «открытое поле». Параллельно оценивалась антидепримирующая активность имидазобензодиаземина с использованием мутантных мышей, у которых была осуществлена замена фенилаланина в положении «77» γ_2 -субъединицы на изолейцин (γ_2F77I). У таких грызунов ослабления депримирующего действия спирта на фоне Ro 15-4513 не выявлено. При ауторадиографическом исследовании срезов головного мозга с использованием 3H -Ro 15-4513 (15 нМ) установлено многократное ослабление специфического связывания радиолиганда в головном мозге мутантов: в коре больших полушарий – в 49 раз; в гиппокампе (поле CA1) – в 38 раз; в стриатуме – в 8 раз; в ядрах перегородки – в 7 раз; в таламусе – в 31 раз; в гранулярных клетках мозжечка – в 55 раз. Этанол в диапазоне концентраций 1-100 мМ не изменял специфическое связывание имидазобензодиаземина со срезами мышей обеих линий. Авторы полагают, что γ_2 -субъединица имеет решающее значение в связывании Ro 15-4513, тогда как роль δ -субъединицы минимальна [64].

Таким образом, частичные обратные агонисты БД-рецепторов оказывают выраженное антидепримирующее действие при экспозициях к низким дозам этанола. Однако, механизмы реализации таких эффектов остаются предметом острых споров. В частности, не ясно, какая же субъединица (субъединицы) ГАМК-бензодиазепин-

ионофорного комплекса может быть мишенью данных агентов. Кроме того, клиническое применение препаратов рассматриваемой группы ограничивается их коротким периодом действия, присутствием судорожного компонента в спектре фармакологической активности, отсутствием достоверного эффекта при тяжелых отравлениях алкоголем и при уже сформировавшемся состоянии депримации [42, 43, 50, 54, 64, 66].

Антидепримирующие средства, модулирующие глутаматергические нейромедиаторные системы. Глутамат является важнейшим возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих. Эффекты глутаминовой кислоты опосредуются через специфические рецепторы. Выделяют две группы глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. Нейротрансмиссия с участием рецепторов первой группы осуществляется посредством изменения ионной проницаемости нейрональных мембран (в основном для Na^+ , Ca^{2+} и K^+).

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) [67, 68].

Метаботропные рецепторы глутаминовой кислоты подразделяются на 8 подтипов: mGluR1, mGluR2, mGluR3 и т. д. Каждый рецептор включает 7 трансмембранных доменов и большой экстрацеллюлярный участок, являющийся местом специфического связывания агонистов, антагонистов и модуляторов. Связь рецептора с внутриклеточными трансдукторными системами обеспечивают G-белки (гуаниннуклеотидсвязывающие белки).

Острые интоксикации этанолом сопровождаются угнетением передачи с участием возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) [18, 32, 76]. Поэтому можно предположить, что агенты, активирующие глутаматергическую трансмиссию, должны обладать пробуждающими свойствами.

Анализ глутаматергических агентов на предмет возможности проявления ими антидепримирующей активностью целесообразно осуществить, исходя из этапов синаптической передачи:

- препараты, действующие на пресинаптическом уровне (индукторы экзоцитоза аминокислоты и блокаторы её реаптейка);
- лиганды постсинаптических глутаматных рецепторов.

Разделение весьма условно, поскольку metabotropicные mGluR_{2,3,4,6,7,8}-рецепторы имеют преимущественно пресинаптическую локализацию и, следовательно, вовлечены в регуляцию высвобождения многих нейротрансмиттеров, в том числе и глутаминовой кислоты.

Ингибиторы реаптейка аминокислоты обладают возбуждающими эффектами на центральную нервную систему. Большинство из них индуцируют выраженную нейродегенерацию [69, 70]. Это ограничивает поиск лекарственных, в том числе и антидепримирующих средств, в данной группе. Что касается усиления высвобождения глутамата, то вероятными агентами с подобной активностью могут быть лиганды пресинаптических metabotropicных глутаматных рецепторов. Частично этот вопрос затрагивается ниже.

Исходя из эффектов алкоголя на глутаматергические нейромедиаторные системы, следовало ожидать, что антагонисты различных участков связывания глутаматных рецепторов будут усиливать депримирующее действие спирта. Наиболее подробно изучены эффекты блокаторов канала NMDA-рецепторов. Мемантин, МК-801, фенциклидин, кетамин усиливали этанолиндуцированную депримиацию у грызунов [18, 71-73]. По этой причине поиск АС среди антагонистов NMDA-рецепторов глутамата мало перспективен. Однако данные агенты (неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов мемантин и акампросат, антагонист каинатных и АМРА-рецепторов топирамат и др.) могут использоваться для купирования алкогольного абстинентного синдрома, а также с целью поддержания ремиссии [74, 75].

Несколько необычно на этом фоне выглядят результаты по оценке влияния глутаматных агонистов на депримирующее действие спирта [76-78]. В данных исследованиях использовалась сходная экспериментальная модель. Мышам-самцам линии Swiss-Webster внутрибрюшинно вводили этанол в дозе 4 г/кг. После восстановления рефлекса переворачивания грызуны получали в желудочки мозга глутаматные агонисты глутаминовую кислоту, NMDA или глицин (модулятор специфического связывания NMDA) с целью выявить феномен повторной утраты рефлекса. При использовании L-глутамата (1-25 мкМ/кг) вновь развивалась утрата рефлекса переворачивания, хотя при введении аминокислоты интактным животным подобное явление не отмечено. Селективный ингибитор мест специфического связывания NMDA DL-2-амино-5-фосфоновалерат не влиял на способность L-глутамата потенцировать депримирующее действие этанола, тогда как блокатор хлор-ионных каналов ГАМК_A-рецепторов

бикукуллин устранял эффекты глутаминовой кислоты. Это может свидетельствовать, что глутамат потенцирует депримирующее действие этилового спирта посредством ГАМК-ергических механизмов.

В сходных условиях эксперимента NMDA (10-500 нМ/кг) дозозависимо усиливал депримирующее действие этанола. При этом DL-2-амино-5-фосфоновалерат и бикукуллин устраняли потенцирующий эффект NMDA на алкогольную депримиацию. Следовательно, в потенциации депримирующего действия спирта N-метил-D-аспартатом, как и в случае с глутаминовой кислотой, также присутствует ГАМК-ергический компонент. Наконец, глицин (1-50 мкМ/кг) также дозозависимо усиливал депримирующее действие алкоголя. Сходный эффект проявлялся и после инъекции в желудочки мозга прекурсора глицина D-серина. Стрихнин, конкурентный антагонист глицина, устранял потенциацию депримирующих эффектов этанола глицином и D-серином [78].

Таким образом, в данной экспериментальной модели все агонисты ионотропных глутаматных рецепторов не проявляли свойств антидепримирующих средств.

Есть сведения и о способности антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов влиять на депримирующую активность алкоголя. Антагонист рецепторов mGluR5 MPEP – 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine многократно (более чем в 3 раза) повышал продолжительность утраты рефлекса переворачивания у мышей-самок линии DBA/2J при профилактическом введении в дозе 45 мг/кг, внутривентриально в условиях интоксикации этанолом (3,0 г/кг, внутривентриально). При дозе алкоголя 3,8 г/кг усиления антагонистом депримирующего действия не выявлено. В параллельной серии экспериментов не определялся потенцирующий эффект MPEP на депримиацию (спирт в дозе 3,2 г/кг) у мышей, «нокаутных» по рецептору mGluR5, тогда как у «диких» грызунов отмечалось достоверное усиление депримирующего действия алкоголя на фоне MPEP. Сходные данные получены с использованием акампросата. У «диких» мышей данный препарат (профилактически, в дозе 400 мг/кг, внутривентриально) достоверно повышал длительность утраты рефлекса переворачивания и не влиял на этот показатель у «нокаутных» грызунов. Акампросат считается агентом, способным угнетать mGluR5-рецепторы [79].

A.C.Sharko и C.W.Hodge [73] оценивали этанолиндукцированную депримиацию по показателям спонтанной двигательной активности и продолжительности утраты рефлекса переворачивания и влияние на эти параметры антагонистов некоторых метаботропных глутаматных рецепторов в опытах на мышах-самцах линии C57BL/6J. Используются

антагонисты mGluR5 МРЕР (10 или 30 мг/кг) и более селективный МТЕР (3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-ethynyl]-pyridine, 10 мг/кг), антагонист mGluR2/3-рецепторов LY-341495 (2-[(1S,2S)-2-carboxycyclopropyl]-3-(9H-xanthen-9-yl)-D-alanine, 10 или 30 мг/кг) и антагонист mGluR1 CPCCOEt ((-)-ethyl (7E)-7-hydroxyimino-1,7a-dihydrocyclopropa[b]chromene-1a-carboxylate], 10 или 30 мг/кг). Этанол вводили в дозе 4 г/кг через 10 мин после антагонистов. Все препараты инъектировались внутривенно. Антагонист mGluR5 МРЕР дозозависимо увеличивал продолжительность утраты рефлекса переворачивания. Напротив, антагонист mGluR2/3 достоверно укорачивал продолжительность утраты рефлекса, при дозе 30 мг/кг – в 2 раза. Антагонист mGluR1-рецепторов CPCCOEt не влиял на депримирующее действие этанола. Угнетение спонтанной двигательной активности алкоголем (2 г/кг, через 10 мин после антагонистов) по-разному модифицировалось блокаторами метаботропных глутаматных рецепторов. Если антагонист mGluR5 МРЕР (30 мг/кг) усиливал подавление двигательной активности, то ингибитор mGluR2/3 LY-341495 (30 мг/кг), наоборот, устранял этанолиндукционную седацию. Препарат CPCCOEt (30 мг/кг) не влиял на вызываемые спиртом нарушения спонтанной двигательной активности. Усиление депримирующего действия алкоголя отмечено и при использовании селективного антагониста mGluR5 МТЕР. Полученные данные свидетельствуют, что негативная модуляция этанолом mGluR5-рецепторов может быть вовлечена в реализацию его депримирующей активности.

Возможно, механизм подавления функции рецепторов подтипа mGluR5 связан с их десенситизацией. Как известно, при острых воздействиях алкоголем повышается активность протеинкиназы С_γ [80]. Данная протеинкиназа может десенситизировать mGluR5-рецепторы посредством фосфорилирования [81].

Следует помнить, что протеинкиназа С_γ вовлечена в реализацию ингибирующих эффектов спирта и через ГАМК_A-ергические системы [82]. К примеру, длительность утраты рефлекса переворачивания при интоксикации алкоголем (3,5 г/кг, внутривенно) достоверно уменьшалась у мышей, «нокаутных» по протеинкиназе С_γ, по сравнению с «дикими» грызунами. В экспериментах с синаптическими мембранами мозжечков мутантов показано, что спирт (15 мМ) не усиливал индуцированный ГАМК_A-агонистом мусцимолем захват радиоактивного хлора, что характерно для мембран «диких» мышей [83]. Эти данные представляют интерес как с точки зрения прогнозирования депримирующих эффектов алкоголя у конкретного индивида, так и с

позиции создания новых ОС из группы активаторов/ингибиторов различных изоформ протеинкиназ.

Присутствие пробуждающего компонента в фармакологическом спектре антагониста рецепторов mGluR2/3 LY-341495, по мнению А.С.Шарко и С.В.Нодж [73], связано с его способностью усиливать экзоцитоз глутамата из пресинаптических окончаний.

Агонисты метаботропных рецепторов глутаминовой кислоты являются относительно новой группой препаратов. Среди них есть агенты с седативной и нейротоксической активностью. Пока сложно прогнозировать появление новых антидепримирующих средств среди подобных веществ.

Анализ данных о способности глутаматергических препаратов модифицировать депримирующее действие этанола позволяет считать в качестве возможных кандидатов на роль ОС антагонисты mGluR2/3-рецепторов.

Заключение. Анализ антидепримирующей активности препаратов, модулирующих активность ГАМК- и глутаматергических систем, свидетельствует, что наибольший интерес представляют обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов и антагонисты метаботропных рецепторов глутаминовой кислоты подтипа mGluR2/3. Эффективность названных средств выявляется преимущественно в условиях профилактического использования при интоксикациях легкой/средней степени тяжести. При применении агентов на фоне сформировавшейся клинической картины тяжелого отравления этанолом их антидотный потенциал не выявляется. Осложняет проблему создания новых АС рассматриваемых групп модуляторов невозможность проведения клинических испытаний из-за большого количества побочных эффектов, а также быстрый метаболизм в организме.

Литература

1. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И. и др. // Наркология. – 2009. – № 11. – С. 24-31.
2. Немцов А.В., Шелыгин К.В. // Наркология. – 2009. – № 12. – С. 44-52.
3. Заиграев Г.Г. // Наркология. – 2002. – № 7. – С. 2-7.
4. Bobak M., Room R., Pikhart H. et al. // J. Epidemiol. Community Health. – 2004. – V. 58, № 3. – P. 238-242.
5. Немцов А.В., Разводовский Ю.Е. // Соц. и клин. психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 52-60.

6. Энтин Г.М., Копоров С.Г. // Наркология. – 2004. – № 11. – С. 25-32.
7. Энтин Г.М., Шамота А.З., Овчинская А.С., Ашихмин О.А. // Вопросы наркологии. – 1999. – № 1. – С. 71-78.
8. Нужный В.П., Забирова И.Г., Успенский А.Е. // Токсикол. вестник. – 1995. – № 4. – С. 15-19.
9. Нужный В.П., Рожанец В.В. // Наркология. – 2007. – № 3. – С. 30-41.
10. Федеральная служба государственной статистики. Смертность по основным классам причин смерти // <http://www.gks.ru/wps/portal/>; <http://www.demoscope.ru/weekly/2009/0389/barom03.php> (доступ свободный).
11. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Хонелидзе Р.С. и др. // Токсикол. вестник. – 2002. – № 6. – С. 2-8.
12. Разводовский Ю.Е. // Рос. психиатр. журн. – 2004. – № 4. – С. 43-49.
13. Pates R. // J. Substance Use. – 1998. – V. 3, № 2. – P. 81.
14. Мясников Д.Н., Кашлинский А., Нужный В.П., Ефремов А.П. // Патент Российской Федерации RU 2229304. 06.05.2003.
15. Liskow B.I., Goodwin D.W. // J. Stud. Alcohol. – 1987. – Vol. 48, № 4. – P. 356-370.
16. Erickson C.K. // Pathog. Alcohol.: Biol. Factors. New York; London, 1983. – P. 591-611.
17. Basis of the gaba mimetic profile of ethanol // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 731-744.
18. Beleslin D.B., Djokanović N., Jovanović Mičić D., Samardžić R. // Alcohol. – 1997. – Vol. 14, № 2. – P. 167-173.
19. Faingold C.L., N'Gouemo P., Riaz A. // Prog. Neurobiol. – 1998. – Vol. 55, № 5. – P. 509-535.
20. Jia F., Chandra D., Homanics G.E., Harrison N.L. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2008. – Vol. 326, № 2. – P. 475-482.
21. Kelm M.K., Criswell H.E., Breese G.R. // Brain Res. Rev. – 2011. – Vol. 65, № 2. – P. 113-123.
22. Kumar S., Porcu P., Werner D.F. et al. // Psychopharmacology (Berl). 2009. – Vol. 205, № 4. – P. 529-564.

23. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
24. Zhou H.Y., Zheng G.T., Zhang S.S. // Yao Xue Xue Bao. – 1996. – Vol. 31, № 12. – P. 897-900 [Article in Chinese].
25. Nie Z., Zorrilla E.P., Madamba S.G. et al. // ScientificWorldJournal. – 2009. – Vol. 18, № 9. – P. 68-85.
26. Chu K., Koob G.F., Cole M. et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2007. – Vol. 86, № 4. – P. 813-821.
27. Marinelli P.W., Funk D., Juzytsch W. et al. // Psychopharmacology (Berl). – 2007. – Vol. 195, № 3. – P. 345-355.
28. Гладких И.В., Елькин А.И., Иванов В.Б., Назаров В.Б. Токсикология блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран. М., 2007. – 248 с.
29. Liljequist S., Engel J. // Psychopharmacology (Berl). 1982. – Vol. 78, № 1. – P. 71-75.
30. Martz A., Deitrich R.A., Harris R.A. // Eur. J. Pharmacol. – 1983. – Vol. 89, № 1-2. – P. 53-62.
31. Durcan M.J., Lister R.G. // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1989. – Vol. 32, № 3. – P. 667-670.
32. June H.L., Cason C.R., Cheatham G. Et al. // Brain Res. – 1998. – Vol. 794, № 1. – P. 103-118.
33. Phillips T.J., Dudek B.C. // Psychopharmacology (Berl). – 1989. – V. 98, № 4. – P. 549-555.
34. Lobo I.A., Harris R.A. // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2008. – Vol. 90, № 1. – P. 90-94.
35. Tanaka E. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 69-75.
36. Flückiger A., Hartmann D., Leishman B., Ziegler W.H. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1988. – Vol. 34, № 3. – P. 273-276.
37. Lheureux P., Askenasi R. // Hum. Exp. Toxicol. – 1991. – Vol. 10, № 4. – P. 235-239.

38. Martens F., Köppel C., Ibe K., Wagemann A., Tenczer J. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1990. – Vol. 28, № 3. – P. 341-356.
39. Glowa J.R., Crawley J., Suzdak P.D., Paul S.M. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1988. – Vol. 31, № 3. – P. 767-772.
40. Suzdak P.D., Glowa J.R., Crawley J.N. et al. // *Science.* – 1986. – Vol. 234, № 4781. – P. 1243-1247.
41. Syapin P.J., Gee K.W., Alkana R.L. // *Brain Res. Bull.* – 1987. – V. 19, № 5. – P. 603-605.
42. Nutt D.J., Lister R.G., Rusche D. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 151, № 1. – P. 127-129.
43. Hatch R.C., Jernigan A.D. // *Life Sci.* – 1988. – Vol. 42, № 1. – P. 11-19.
44. Elmer G.I., George F.R. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1995. – Vol. 19, № 2. – P. 490-495.
45. Bonetti E.P., Burkard W.P., Gabl M. Et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1988. – Vol. 31, № 3. – P. 733-749.
46. Suzdak P.D., Paul S.M., Crawley J.N. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1988. – Vol. 245, № 3. – P. 880-886.
47. Lister R.G., Durcan M.J. // *Brain Res.* – 1989. – Vol. 482, № 1. – P. 141-144.
48. Cook J.B., Foster K.L., Eiler W.J. 2nd, et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29, № 8. – P. 1390-1401.
49. McKay P.F., Foster K.L., Mason D. et al. // *Psychopharmacology (Berl).* – 2004. – Vol. 172, № 4. – P. 455-462.
50. Wallner M., Olsen R.W. // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 154, № 2. – P. 288-298.
51. Mihic S.J., Wu P.H., Kalant H. // *J. Neurochem.* – 1992. – Vol. 58, № 2. – P. 745-751.
52. White G., Lovinger D.M., Weight F.F. // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 507, № 2. – P. 332-336.
53. Hanchar H.J., Chutsrinopkun P., Meera P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2006. – Vol. 103, № 22. – P. 8546-8551.

54. Meera P., Olsen R.W., Otis T.S., Wallner M. // *Mol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 78, № 5. – P. 918-924.
55. Olsen R.W., Hanchar H.J., Meera P., Wallner M. // *Alcohol.* – 2007. – Vol. 41, № 3. – P. 201-209.
56. Wallner M., Hanchar H.J., Olsen R.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2006. – Vol. 103, № 22. – P. 8540-8555.
57. Iyer S.V., Benavides R.A., Chandra D. et al. // *Front. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 2. Art. 18.
58. Liu R., Hu R.J., Zhang P. et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, № 9. – P. 1928-1934.
59. Liu R., Zhang P., McKernan R.M. et al. // *Med. Chem. Res.* – 1995. – Vol. 5. – P. 700-709.
60. Farrant M., Nusser Z. // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 215-229.
61. Borghese C.M., Harris R.A. // *Alcohol.* – 2007. – Vol. 41, № 3. – P. 155-162.
62. Borghese C.M., Stórustovu S., Ebert B. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 316, № 3. – P. 1360-1368.
63. Korpi E.R., Debus F., Linden A.M. et al. // *Alcohol.* – 2007. – Vol. 41, № 3. – P. 163-176.
64. Linden A.M., Schmitt U., Leppä E. et al. // *Front. Neurosci.* – 2011. – Vol. 5, Art. 3.
65. Mihalek R.M., Bowers B.J., Wehner J.M. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25, № 12. – P. 1708-1718.
66. Miczek K.A., Weerts E.M. // *Science.* – 1987. – Vol. 235, № 4793. – P. 1127-1128.
67. Collingridge G.L., Olsen R.W., Peters J., Spedding M. // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56, № 1. – P. 2-5.
68. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J. et al. // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 405-496.
69. Guiramand J., Martin A., de Jesus Ferreira M.C. et al. // *J. Neurosci. Res.* – 2005. – Vol. 81, № 2. – P. 199-207.

70. Okazaki S., Nishida Y., Kawai H., Saito S. // *Neurochem. Res.* – 1996. – Vol. 21, № 10. – P. 1201-1207.
71. Chen Y.C., Holmes A. // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 34, № 6. – P. 1454-1466.
72. Palachick B., Chen Y.C., Enoch A.J. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32, № 8. – P. 1479-1492.
73. Sharko A.C., Hodge C.W. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 67-76.
74. Головки С.И., Зефиоров С.Ю., Головки А.И. и др. // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 70-73.
75. Krupitsky E.M., Rudenko A.A., Burakov A.M. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 604-611.
76. Ferko A.P. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1994. – Vol. 47, № 2. – P. 351-354.
77. Ferko A.P. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1992. – Vol. 43, № 1. – P. 297-301.
78. Williams K.L., Ferko A.P., Barbieri E.J., DiGregorio G.J. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1995. – Vol. 50, № 2. – P. 199-205.
79. Blednov Y.A., Harris R.A. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 11, № 6. – P. 775-793.
80. Wilkie M.B., Besheer J., Kelley S.P. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31, № 7. – P. 1259-1267.
81. Gereau R.W. 4th, Heinemann S.F. // *Neuron.* – 1998. – Vol. 20, № 1. – P. 143-151.
82. Bowers B.J., Wehner J.M. // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, № 21. – RC180: P. 1-5.
83. Harris R.A., McQuilkin S.J., Paylor R. Et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1995. – Vol. 92, № 9. – P. 3658-3662.