

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ФАРМАКОДИНАМІЧНОГО ЕФЕКТУ ПОХІДНИХ БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ ВІД ЇХ РЕЦЕПТОРІВ ЗВ'ЯЗУВАННЯ

Боцула І. В., Кіреєв І. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Широко відомий клас засобів бензодіазепінового ряду використовується в медичній практиці для корекції та лікування тривожних станів та їхніх наслідків. Клінічні ефекти проявляються за рахунок зв'язування з бензодіазепіновими рецепторами, щільність яких варіює в залежності від відділу центральної нервової системи: більша - в корі головного мозку, трохи менша – в структурах лімбічної системи, корі мозочку, таламусі та гіпоталамусі, гіпокампі, нюховій цибуліні, чорній субстанції, нижньому пагорбку і найменша – у волосатому тілі, стовбурі головного мозку та спинному мозку.

Сьогодні відомо декілька видів бензодіазепінових рецепторів. Два види центральних рецепторів (омега-1 та омега-2) пов'язані з рецепторами гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) типу А. Кожен функціонуючий ГАМКА-рецептор представляє собою гетеропентамер, де всі п'ять субодиниць мають однакову третинну структуру і утворюють розетку навколо мембранного каналу для іонів хлору. У кожного ГАМКА-рецептора є дві ділянки зв'язування для ГАМК ( $\alpha\beta + \alpha\beta$ ) і одну ділянку ( $\alpha\gamma$ ) для зв'язування бензодіазепінів, які зв'язуються в спеціальній «кишені» на стику  $\alpha$  і  $\gamma$  субодиниць. Модуляція бензодіазепінів здійснюється переважно через  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  і  $\alpha 5$  субодиниці ГАМКА-рецептора. При зв'язуванні бензодіазепінів з  $\alpha 1$  і  $\gamma 2$  субодиницями відбувається зміна конформації рецептору, що призводить до підвищення зв'язуючої здатності ГАМК-рецептора з ендogenous лінгандом. Таким чином, основна дія бензодіазепінових анксиолітиків реалізується не за рахунок прямого стимулювання ГАМК-рецепторів, а внаслідок алостеричного модулювання ефекту ендogenous лінганду та зниження порогу концентрації нейротрансмітеру, необхідного для відкриття хлорних каналів. Третій вид бензодіазепінових рецепторів (омега-3) вважають периферичним, він не взаємодіє з ГАМК-ергічними рецепторами і не здійснює впливу на хлорні канали.

Остаточний механізм активації кожного виду бензодіазепінових рецепторів не визначено. Однак встановлено, що активація омега-1-рецепторів більш селективно зумовлює седативний і гіпнотичний ефекти бензодіазепінів, а активація омега-2-бензодіазепінових рецепторів пов'язана, насамперед, з протисудомним ефектом і атаксією. Бензодіазепінові рецептори типу омега-3 не беруть участі в реалізації седативного ефекту бензодіазепінів. Точна їх роль у роботі мозку ще не з'ясована,

але серед інших функцій опосередковують транспорт холестерину через мембрану мітохондрій і, таким чином, відіграють ключову роль у біосинтезі нейростероїдів, деякі з яких модулюють основні нейромедіаторні системи, такі як рецептори гамма-аміномасляної кислоти (GABA<sub>A</sub>) та глутамату (N-метил-d-аспартат (NMDA)). Звідси очевидно, що опосередкований вплив на глутаматні рецептори може сприяти здійсненню аналгетичної дії бензодіазепінів.

Таким чином, зв'язуючись з певним видом бензодіазепінових рецепторів похідні бензодіазепінів реалізують седативний, гіпнотичний, протисудомний активності. Важливим аспектом вивчення фармакологічних ефектів нових похідних є дослідження їх анксиолітичної та аналгетичної дій.