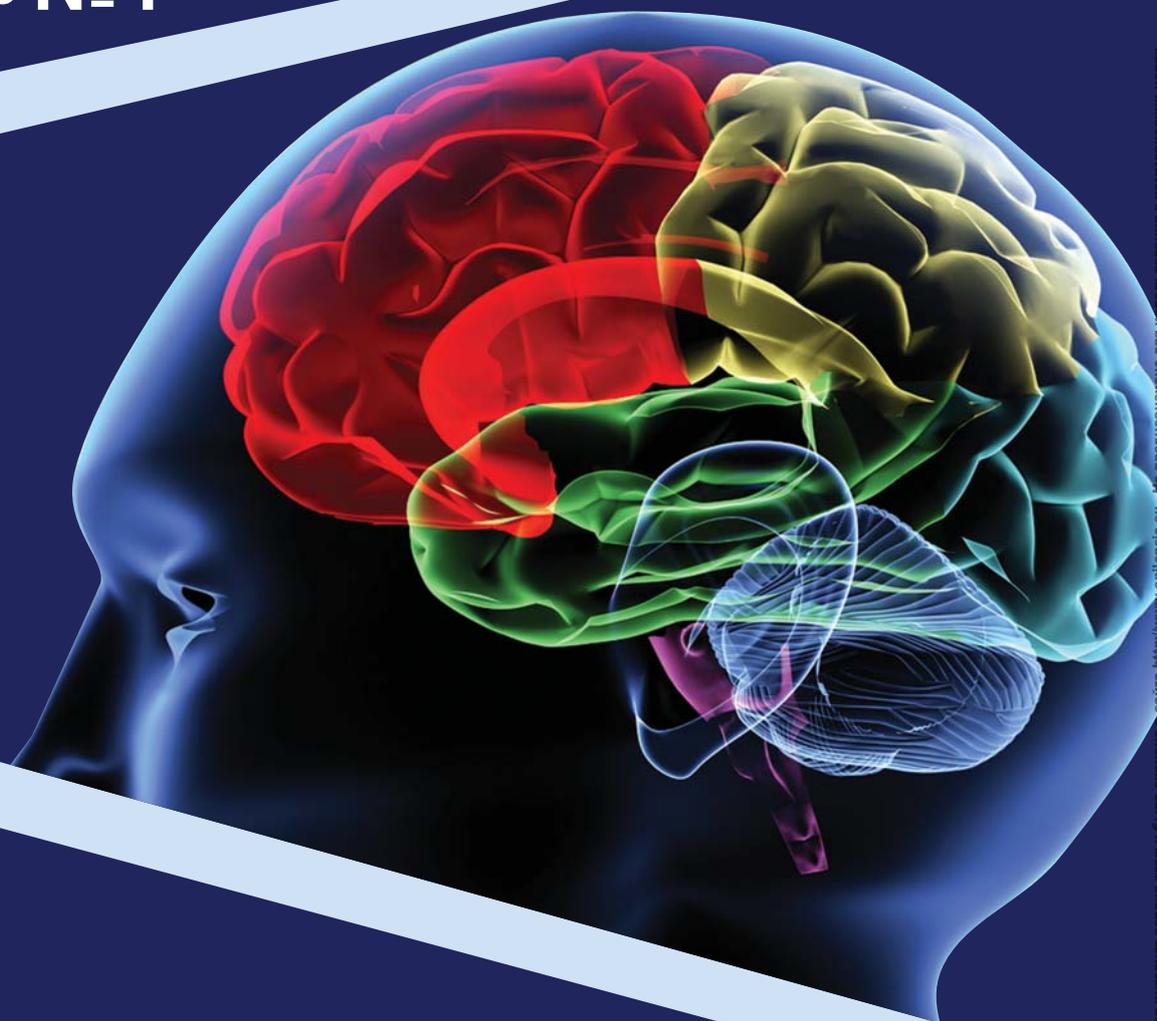


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

КОНЦЕПЦИЯ ГЭБ В СВЕТЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА СОЛЕЙ ОСНОВНЫХ ТОРМОЗНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ФЕНОМЕНА РЯДОВ АЙЗЕНМАНА

Шилов Г.Н.

ГУО «Белорусская Медицинская Академия Последипломного образования»
(Республика Беларусь, Минск)

Введение. Из современных представлений нейрофармакологии следует, что создание любого нового нейротропного препарата связано с решением двух ключевых задач: во-первых, с синтезом соединения, обладающего рецепторностью к соответствующему рецептору (касательно противосудорожных препаратов это в первую очередь затрагивает такие тормозные системы, как ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс и глициновые рецепторы), а во-вторых – с приданием этому соединению химических свойств, способствующих проникать через ГЭБ. Причем решение второй задачи может оказаться на много более сложным процессом, поскольку сохранение гомеостаза ЦНС – это один из наиболее значимых компонентов в иерархии функционирования любой физиологической системы организма. В настоящее время хорошо известно, что как барбитураты, так и бензодиазепины, будучи «ксенобиотиками» (т.е. чужеродными для организма соединениями), их длительное применение может приводить к снижению интеллекта и качества жизни больного в целом. С позиции нейрофизиологии это обусловлено повышением порога возбудимости нейрональных мембран, что, в свою очередь, ведет к снижению скорости проведения межнейронального импульса, а следовательно, ослаблению когнитивных процессов и праксиса. В этой связи поиск новых антиконвульсантов, лишенных таких недостатков (т.е. являющихся для организма биотическими веществами), по-прежнему является актуальным.

Цель исследования. Изучение структуры естественных эндогенных агонистов ГАМК-бензодиазепиновых и глициновых рецепторов (т.е. «биотиков»); синтез на их основе новых антиконвульсантов, обладающих схожестью с их фармакофорами, а также изучение механизмов преодоления такого рода соединенийми ГЭБ.

Материалы и методы. 1. Определение молекулярной геометрии и квантово-химических характери-

стик различных по структуре барбитуратов, бензодиазепинов, основных конформеров ГАМК (ковш, линия, цикл), агониста ГАМК-А рецепторов с жесткой структурой – изогувацина, а также агонистов глициновых рецепторов (глицина и β -аланина) в приближении молекулярной механики с использованием силового поля MM2; 2. Изучение влияния внутрижелудочкового введения ГАМК, глицина и их комбинации на нейрофизиологическую активность коры белых крыс посредством записи электрокортикограмм (ЭкоГ) с использованием компьютерного анализа изменения биоэлектрической активности коры больших полушарий (КБП) мозга крыс по степени торможения спектральной плотности мощности ЭкоГ в диапазоне 12-18 Гц при расширении угнетения ее спектральной плотности; 3. Выявление противосудорожной активности у вновь синтезированных антиконвульсантов, содержащих фармакофор глицина, с использованием основных классических судорожных моделей: стрихниновой, пикротоксиновой, коразоловой и электрошоковой; 4. Исследование способности ряда солей щелочных металлов (K^+ , Na^+ , Li^+) вышеупомянутых тормозных аминокислот (в соответствии с законами рядов Айзенмана) преодолевать ГЭБ (по основным физиологическим и поведенческим эффектам, ЭкоГ, а также их противосудорожной активности при вышеупомянутых судорожных моделях).

Результаты и их обсуждение. Из классических представлений о структуре ГАМК-бензодиазепинового комплекса известно, что из трех (наиболее энергетически выгодных с позиции квантовой механики) конформеров ГАМК (ковш, линия, цикл) именно ковшеобразный конформер обладает наибольшей рецепторностью к ГАМК-А-рецептору (это подтверждается схожестью его конформера с агонистом ГАМК-рецепторов, имеющим «жесткую» структуру – изогувацином). В то же время полученные нами ранее данные о молекулярной геометрии фармакофо-

ров основных групп барбитуратов и бензодиазепинов показали их чрезвычайную схожесть как между собой, так и с фармакофорами циклического конформера ГАМК и глицина. Считается, что тормозной эффект глицина может быть опосредован не только через собственные рецепторы, но и через пресинаптические NMDA-рецепторы и ГАМК-рецепторы. Тем не менее, механизмы взаимодействия этих двух тормозных нейромедиаторных систем не совсем понятны. Так, до настоящего времени нет убедительных объяснений механизмам защитного эффекта бензодиазепинов при стрихниновых судорогах и защитного эффекта дыхательного аналептика «бемегрида» при отравлении барбитуратами. В этой связи нами было изучено влияние внутрижелудочкового введения ГАМК, глицина и их сочетания на нейрофизиологическую активность головного мозга белых крыс. Полученные данные продемонстрировали, что глицин в той же дозе, что и ГАМК (т.е. в дозе 10 мкг), значительно мощнее и дольше (вплоть до 15-й минуты) тормозит биоэлектрические потенциалы мозга крыс. Более того, сочетанное введение ГАМК и глицина в той же суммарной дозе (т.е. 5 мкг ГАМК+5 мкг глицина) в большей степени тормозит биоэлектрические потенциалы мозга крыс нежели отдельное введение этих тормозных нейромедиаторов. Полученные данные позволяют предположить, что, по-видимому, в КБМ имеет место наличие двух индифферентных локусов для связывания различных конформеров ГАМК (т.е. ковшеобразного и циклического), отличающихся по структуре и функции, через которые и реализуются их тормозные эффекты. Глицин, а также бензодиазепины и барбитураты, молекулярная геометрия конформеров которых в большей степени схожа с циклическим конформером ГАМК, выступают коагонистом именно циклического ГАМК-эргического локуса.

Тем не менее, как нейрофармакологам, так и неврологам хорошо известно, что ни ГАМК, ни глицин при их пероральном или даже парентеральном введении не демонстрируют выраженный противосудо-

рожный эффект даже в очень больших дозах. Такой клинический феномен объясняется прежде всего тем, что, будучи по своей химической природе цвиттерионами, эти тормозные аминокислоты (как впрочем и многие другие полярные соединения) не способны проходить через ГЭБ. В то же время рядом исследователей, занимающихся разработкой концепции ГЭБ, было показано, что преобразование полярных аминокислот в ионофоры позволяет им в той или иной степени улучшить прохождение ГЭБ, т.е. более эффективно транспортироваться в мозг. В свою очередь, целый ряд феноменов, связанных с прохождением ГЭБ полярными соединениями, классифицируемыми как «тесная ионная пара», «сольватно разделенная ионная пара» или «свободно сольватированные ионы» недостаточно изучен и понятен. Тем не менее, в последнее время появился определенный прогресс в понимании некоторых особенностей функционирования ГЭБ. Так, в частности, Айзенману удалось установить наличие селективности мембранных каналов для одновалентных катионов. То есть в зависимости от «силы поля внутри канала» и радиуса иона: максимальная «сила поля» в сочетании с наименьшим радиусом катиона (к примеру у Li^+ в сравнении с K^+ и Na^+) в конечном счете может привести к улучшению транспорта через «канал с сильным полем», таким образом, объясняя феномен лучшего прохождения аминокислотой ГЭБ, что также подтверждается на коразоловой, стрихниновой и электрошоковой моделях, где был показан достаточно хороший противосудорожный эффект у литиевой соли некоторых тормозных аминокислот.

Выводы:

1. Циклический конформер ГАМК, глицин и β -аланин, также как барбитураты и бензодиазепины, могут реализовывать свой противосудорожный эффект через ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс.
2. Ионные каналы с «сильным внутриканальным полем» способны улучшать прохождение Li^+ солей некоторых полярных аминокислот через ГЭБ.