

УДК 615.214.015.4:612.821-058

ЭТОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ И β -КАРБОЛИНОВ

Пошивалов В.П., Сухотина И.А.

1 Медицинский институт им. И.П. Павлова, Ленинград

В обзоре представлены новые данные мультидисциплинарных работ, посвященных решению проблемы синтеза нейрохимических, этологических и этологифармакологических исследований. Особое внимание уделено классификации, систематизации и характеристикам поведенческих эффектов лигандов бензодиазепиновых рецепторов (БДР), в том числе эндогенных (β -карболинов—БК). Показана роль обратных (инверсных) агонистов БДР в регуляции состояний страха, тревоги и агрессивного поведения. Отмечены новые перспективы использования этологического анализа и этологических моделей для адекватной оценки психотропных свойств широкого спектра агонистов и антагонистов БДР. Представлены экспериментальные данные и гипотезы, свидетельствующие о возможной разобщенности бензодиазепиновых и β -карболиновых мест связывания и реализации анксиогенных свойств БК посредством вовлечения специфических рецепторов.

* * *

Широкое использование транквилизаторов бензодиазепинового ряда в различных областях практической медицины придало особую значимость изучению спектров и особенностей механизмов действия как самих препаратов, так и их антагонистов [2,43]. В связи с открытием эндогенных лигандов рецепторов в этом аспекте весьма актуальной стала проблема синтеза данных молекулярной фармакологии и этологических (поведенческих) исследований, изучение взаимоотношений «структура поведения—эндогенные лиганды — рецепторы». Особый интерес в настоящее время привлекают исследования психобиологических; нейрохимических и нейроэтологических аспектов интеграции состояний страха и тревоги, а также разработка фармакологических средств регуляции этих состояний [1,2]. Целью настоящего обзора является систематизация и анализ новых данных, касающихся молекулярных механизмов и этологических спектров действия производных β -карболинов и бензодиазепинов, на моделях патологического поведения животных, в частности, отражающих состояния страха, тревоги и агрессивного поведения.

Современные концепции супрамолекулярного бензодиазепинового рецепторного комплекса и его лигандов

В конце 70-х годов тремя независимыми группами исследователей [3—5], использовавших [^3H]диазепам, было показано специфическое высокоаффинное связывание этого бензодиазепина (а также других веществ этого ряда) с мозговыми мембранами высших позвоночных, включая человека. Эти места связывания были обозначены как бензодиазепиновые

рецепторы (БДР); показано, что они полностью отвечают критериям *фармакологического* рецептора, то есть связывают лиганд быстро, обратимо, стереоспецифично и с насыщением. Существенным было выявление высокой корреляции между способностью бензодиазепинов вытеснять диазепам из мест специфического связывания и активностью в поведенческих тестах на животных [6] и, что важно, терапевтической эффективностью этих веществ в сопоставимых дозах у людей [7]. Несмотря на эти важные открытия, БДР до сих пор не всеми признаны в качестве рецепторов. Некоторые авторы относят их к «акцепторам» или «модуляторам», так как для лигандов БДР не выявлено индуцирование биохимических и биоэлектрических процессов в синаптической мембране, свойственное нейромедиаторам [8]. Считают, что БДР функционируют опосредованно, в частности, путем усиления эффективности связывания ГАМК, что приводит к открыванию хлорид-ионных каналов [9]. Определение БДР как «акцепторов», возможно, является более корректным и более точно отражает их функциональную сущность. С помощью радиолигандных методов было показано, что БДР существуют как на нейронах головного мозга (центральные рецепторы, высокоаффинные к клоназепаму) [10], так и на глиальных элементах мозга [11,12], а также клетках иной природы (периферические рецепторы, высокоаффинные к Ro 5-4864) [13]: в сосудистой оболочке глаза, канальцах почки, желудочках сердца [15]; коре надпочечников, слюнных железах, эпителии легких, языка, полости носа, легочных артериях, вилочковой железе [17], костном мозгу, печени, селезенке [16,17]. Эти места связывания не имеют отношения к центральному действию бензодиазепинов (БД) и могут быть связаны с другими их эффектами. Описана также популяция низкоаффинных БДР-мозга, возможно, связанная с системой кальций-кальмодулинзависимой протеинкиназы [18], однако локализация и функции этой популяции остаются неясными.

В настоящее время большинство исследователей рассматривают БДР как составную часть супрамолекулярного комплекса, состоящего из мест специфического связывания (МСС) бензодиазепинов, ГАМК, а также хлорид-ионного канала [19], некоторые авторы к этому добавляют места специфического связывания для пикротоксина и барбитуратов [20]. Биохимические исследования подтверждают эту гипотезу. Выделен единый белковый комплекс с M_r 200 кД, содержащий 3-4 субъединицы: 53 кД, две субъединицы по 57 кД, непостоянная субъединица 65 кД [21]. В очищенных препаратах белкового комплекса показано наличие МСС агонистов и антагонистов ГАМК и БД, пентобарбитала, модуляторов бициклофосфатных каналов. Считают [22,23], что при этом «ГАМК—БДР—Cl-канал» комплекс существует в двух равновесных конформационных состояниях: 1) основное состояние БДР (в отсутствие лигандов), при котором хлорид-ионный канал закрыт; 2) активное состояние (в присутствии ГАМК и БД), при котором хлорид-ионный канал открыт.

Для широкого спектра хорошо идентифицированных лигандов бензодиазепиновых рецепторов в настоящее время наиболее распространенной является систематизация, согласно которой выделяют три типа лигандов БДР [20, 22, 24, 25].

1. *Полные агонисты.* Вызывают изменение конформации БДР, что повышает вероятность открывания хлорид-ионных каналов при активации ГАМК-рецепторов, а также аффинность ГАМК-рецепторов к ГАМК. К этой группе относятся прежде всего все 1,4-бензодиазепины (диазепам и др.).

2. *Обратные (инверсные) агонисты.* Эти вещества также вызывают изменение конформации БДР, однако возникающие изменения имеют противоположное функциональное значение: снижают вероятность открывания хлорид-ионных каналов, а также ингибируют связывание ГАМК с рецептором. Поскольку они вызывают изменения в функционировании бензодиазепинового рецептора, то являются агонистами, но так как эти изменения противоположны вызываемым классическими бензодиазепинами физиологическим эффектам, этим веществам присвоили необычный термин обратных (инверсных) агонистов. Вследствие угнетающего воздействия на супрамолекулярный ГАМК-БДР-Cl-ионный комплекс, эти вещества сходны по действию с блокаторами ГАМК-рецепторов (купируют действие веществ, для которых необходимо функционирование хлорных каналов). Основу этой группы составляют β -карболины и их производные (β -карболин-3-карбоксилат этиловый эфир (БК-3-КЭЭ), пропиловый (БК-3-КПЭ), метиловый (БК-3-КМЭ) и другие).

3. *Антагонисты (конкурентные блокаторы БДР).* Эти соединения связываются с БДР без заметного индуцирования функциональных изменений в рецепторе, своим присутствием препятствуют доступу как агонистов, так и инверсных агонистов к субстрату. Эти вещества принадлежат к классическому типу конкурентных блокаторов, которых характеризует высокая аффинность и отсутствие четкого «собственного» действия. К ним относят Ro 15-1788 и Ro 15-3505. В последнее время подразделения лигандов БДР на группы несколько усложнилась [26]. Обнаружены агонисты, не имеющие типичной структуры бензодиазепинов [циклопирролоны, например, зопиклон, Z K 03423 и триазолопиридазины (CI 218 872)], проявляющие лишь некоторые свойства бензодиазепинов. У конкурентных антагонистов (Ro 15-1788) были найдены «собственные» психотропные свойства [27,28]. Кроме того, для ряда веществ (Ro 16-6028, Ro 17-1812, CGS 9896) были установлены как агонистический, так и антагонистический эффекты. Эти вещества были обозначены как «смешанные» агонист/антагонисты [29,30]. В связи с существенным усложнением проблемы, видимо, правильнее говорить о континууме лигандов БДР: полные агонисты — смешанные агонист-антагонисты (частичные агонисты) — чистые антагонисты — смешанные антагонист/агонисты (частичные обратные агонисты) и обратные (инверсные) агонисты [32,23].

Этологическая фармакология лигандов бензодиазепиновых рецепторов

Классические агонисты: производные 1, 4-бензодиазепина. Большинство работ по поведенческому изучению производных бензодиазепинов (БД) посвящено описанию и анализу анксиолитического (транквилизирующего) действия этих веществ, которое в эксперименте, как правило, оценивается по активации диктуемого потребления пищи и питья [34, 36]. В настоящее

время по этим критериям [36] предсказано терапевтическое действие ряда производных бензодиазепинов [37,38]. Вместе с тем, перечисленные «классические» показатели вызывают широкие дискуссии в отношении адекватности оценки именно анксиолитических свойств, возможной интерференции с «амнестическим» эффектом бензодиазепинов, влиянием на обучение и другими [36].

Дальнейшим шагом в развитии методологии изучения транквилизаторов и анксиогенных средств стали этологически ориентированные исследования. Этологическая фармакология возникла как междисциплинарная наука [2,14,35,39,43], включающая специфические этологические модели, компьютерные математические методы анализа поведения, а также нейрофармакологические и нейрхимические принципы исследования ЦНС. Этологофармакологические исследования показывают, какой «поведенческой ценой» могут быть достигнуты с помощью психотропных средств (лигандов БДР) подавление страха-тревоги или агрессии, какие существенные изменения произойдут в целостной структуре поведения животных (ее программе).

Компьютерные этограммы показывают общие свойства и особенности в спектрах действия бензодиазепинов: хлордiazепоксид, diaзепам, медазепам, феназепам, причем среди общих свойств наиболее важным является смещение элементов поведения (всей его структуры) в сторону более «социальных» форм [14, 35, 39, 43].

Большое внимание в области этологической фармакологии было уделено разработке экспериментальных моделей страха-тревоги, которые в наиболее полной мере отражают количественно и качественно поведенческую структуру этих состояний у животных. Одной из таких моделей является длительное (до 4-х недель) содержание грызунов в одиночных клетках, в результате которого у части из них возникает поведение страха-тревоги (с довольно сложной структурой, включающей боковые, вертикальные защитные стойки, избегание партнера и т.п.) как реакция на подсадку в клетку «нейтрального» партнера из группы [14, 39, 40, 43]. Этот метод требует специального отбора однополовых животных, что и дает надежные результаты [39]. Препараты бензодиазепинового ряда (экзогенные лиганды БДР) селективно подавляли проявления страха-тревоги, усиливали различные формы внутривидовых контактов с партнером (например, общительность) [14, 39].

Метод изоляции в одиночных клетках был успешно использован для определения минимальных доз БД, вызывающих изменения в общей структуре поведения страха-тревоги, снижение защиты и избегания у мышей [40,41]. Эти дозы были в следующих пределах: нитразепам — 0,25 мг/кг, оксазепам — 2,5 мг/кг и diaзепам — 3,0 мг/кг [40,41]. Среди недостатков метода следует отметить, что он дает только от 15 до 30% мышей с ярко выраженным поведением страха-тревоги (остальные животные реагируют на партнера агрессивно или нейтрально), поэтому возникла необходимость в создании модели с более высоким «выходом» в количественном отношении, стабильным уровнем и широким спектром защитных реакций. Это было достигнуто в другой модификации метода [14,42], где использовалось комплексное воздействие на неагрессивных мышей, вклю-

чавшее ноцицептивную стимуляцию животного на электродном полу в непредсказуемом для него режиме и встречи с высокоагрессивным партнером, который атаковал подопытного. Эти приемы позволили стабилизировать модель, и ее хорошая предиктивная сила в отношении транквилизирующих эффектов была продемонстрирована при использовании большого ряда БД препаратов [42,43]. Анализ действия БД на агрессивное поведение в последние годы был проведен достаточно детально с использованием целого ряда моделей: агрессии, вызванной изоляцией, электростимуляцией, материнской агрессии, мурицидной агрессии крыс, межгрупповой, территориальной и других моделей агрессии [2,14,43—46]. Общей характеристикой влияния 1,4-бензодиазепинов на агрессивное поведение является усиление атак и угроз при введении малых доз и подавление агрессии при введении больших доз этих соединений [46, 47, 48, 49]. В экспериментах на животных показан также ряд других, общих для БД фармакологических эффектов, например, седативное действие в тестах наказуемого потребления пищи и питья. Было показано угнетение диктуемого компонента поведения, коррелирующее со снижением двигательной активности [50]. Противострессорное действие изучалось на моделях стресса неизбежного болевого раздражения, шумового стресса, стресса аверсивного взаимодействия. Было показано, что бензодиазепины предотвращали повышение уровня кортикостерона [51] или снижали его увеличение в ответ на стресс [52—54] в плазме крови. Влияние на исследовательскую активность хорошо изучено в лабиринте и тесте «открытого поля». Показано усиление исследования в малых и средних дозах (коррелят снижения страха) и угнетение большими дозами [55,56].

Инверсные агонисты: производные β -карболинов. β -Карболины относятся к трициклическим соединениям, сходным с 3-аминоэтилиндолами и триптофаном. Первые идентифицированные БК были выделены из растений. Позже были выделены алкалоиды со структурой БК, включая резерпин, иохимбин, аямалицин, винкин, иобрин. Эндогенные БК были обнаружены в моче человека и крыс [57]. Однако присутствие БК *in vivo* подвергали сомнению, так как обнаружение эфиров БК-3 имело отношение к результатам самого процесса экстракции. Последующие работы показали, что трициклические β -карболиновые структуры присутствуют также *in vivo*. В тромбоцитах крови человека был обнаружен гарман (1-метил- β -карболин) [58] и тетрагидроногарман (1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин), также найденный в мозговой ткани в низких концентрациях [59]. Путь биосинтеза, ведущий к образованию БК у человека, пока не совсем ясен. Полагают, что скорее это происходит вследствие неферментативного контакта серотонина и некоторых его метаболитов с ацетальдегидом или в результате циклизации предшественника серотонина—L-триптофана.

Собственные психотропные эффекты β -карболинов стали изучать после того, как была открыта их способность вытеснять диазепам из мест специфического связывания, то есть обнаружено родство БК к «бензодиазепиновым» рецепторам [60]. Оказалось, что целый ряд БК, обладающих высоким сродством к БДР, сравнимым с диазепамом (IC_{50} соответственно равны $7 \cdot 10^{-6}$ и $4 \cdot 10^{-6}$ М) [61], обнаруживает противоположные по

сравнению с бензодиазепинами поведенческие эффекты. Собственно поэтому их называли обратными (инверсными) агонистами БДР. К ним относят: ДМСМ (метил-6, 7-диметокси-4-этил-β-карболин-3-карбоксилат), тони-на—L-триптофана, эфиры β-карболин-3-карбоксилата (БК-3-К)—метиловый (БК-3-К-МЭ), этиловый (БК-3-КЭЭ), пропиловый (БК-3-КПЭ); FG 7142 (метиламид β-карболин-3-карбоксилата) и некоторые другие β-карболины. Основными фармакологическими характеристиками β-карболинов являются анксиогенное и проконвульсивное действие. У грызунов анксиогенный эффект β-карболинов изучали на моделях наказуемого потребления пищи и питья [62], а также в тесте внутривидового взаимодействия [43]. Использование данных моделей показало, что β-карболины FG 7142, БК-3-КМЭ, БК-3-КЭЭ угнетают наказуемое потребление пищи и питья [62, 63]. Эти же эфиры БК-3-К, а также производные β-карболинов ДМСМ и FG 7142 вызывали снижение числа контактов между особями [64, 65]. Указанные проявления анксиогенного эффекта коррелировали с возникновением при приеме β-карболинов «синдрома страха» у человека [66] и макак резусов [67].

Проконвульсивное, треморогенное и судорожное действие показано у большинства β-карболинов как на грызунах [68, 69], так и на приматах [70]. Купирование вызванных БК судорог возможно введением определенных доз диазепама, а также антагониста бензодиазепиновых рецепторов Ro 15-1788 [71, 72]. Среди других поведенческих характеристик БК общим является угнетение исследовательской и двигательной активности животных, обнаруженное у БК-3-КЭЭ [41], FG 7142 [62] и других β-карболинов [73]. На агрессивное поведение БК оказывали модулирующее действие; показано как угнетение [43, 46], так и активация [41, 43] различных форм агрессии β-карболинами. Данные о влиянии β-карболинов на поведение защиты крайне немногочисленны и показывают, в основном, усиление отдельных компонентов защитных реакций животных под действием этих препаратов [42, 43].

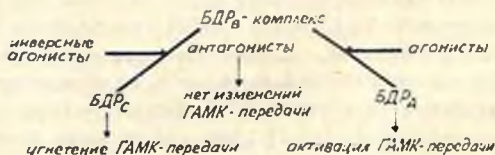
Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов. Эта группа лигандов немногочисленна, наиболее изучены среди ее представителей этологические характеристики Ro 15-1788. Ro 15-1788 (этил-8-фтор-5,6-дигидро-5-метил-6-оксо-4H-имидазо-1,5a 1,4-бензодиазепин-3-карбоксилат) вначале был определен как «чистый» БД-антагонист, не обладающий собственными фармакологическими эффектами [71]. Однако вскоре стали появляться сообщения о наличии у Ro 15-1788 собственной активности, так что в настоящее время можно указать основные поведенческие эффекты Ro 15-1788: активация агрессивного поведения [40], угнетение внутривидовой общительности и диктуемого потребления пищи и питья [74, 75]. Ro 15-1788 купирует судороги различного генеза: вызванные введением коразола, бикукуллина, Ro 5-3663, Ro 5-4864 [75, 76]; вызванные электростимуляцией миндалины, электрошоком, звуковой стимуляцией [77]. Данные о влиянии Ro 15-1788 на защитное поведение показывают усиление актов и поз, связанных как с настороженностью у мышей [40], так и с подавлением пассивно-оборонительных реакций [78].

Нейрохимические характеристики лигандов бензодиазепиновых рецепторов

Классические агонисты: производные 1,4-бензодиазепинов. Наиболее изученными являются нейрохимические характеристики 1,4-бензодиазепинов, в частности при длительном введении этих веществ и необратимом связывании БД с рецепторами.

Данные о чувствительности БДР к воздействию 1,4-бензодиазепинов следует тщательно анализировать в зависимости от условий проведения экспериментов, так как отмечены случаи повышения [79], снижения [80] и даже отсутствия изменения [81] плотности МСС бензодиазепинов при длительном введении диазепама и медазепама. Сообщается о повышении аффинности БДР через 10 дней после начала инъекций диазепама на фоне развития поведенческой толерантности к препарату [82]. Более обширные исследования, посвященные изучению нейрохимических характеристик БД *in vitro*, в частности анализу данных необратимого связывания меченых бензодиазепинов. Например, было показано, что даже при оптимальных условиях (10—20 нМ [^3H]флунитразепама, большое время инкубации) специфическое необратимое связывание [^3H]флунитразепама с мембранами составляет только 25% возможных мест связывания, хотя почти 100% обратимых МСС было инактивировано при этих условиях [83].

Возникла гипотеза о том, что бензодиазепиновый рецептор имеет, по крайней мере, четыре места связывания для БД, а необратимое присоединение [^3H]флунитразепама инактивирует обратимое связывание его с тремя остальными местами специфического связывания [84]. Эта гипотеза была подтверждена впоследствии, когда для каждой молекулы [^3H]флунитразепама, специфически и необратимо связавшейся с БДР, было определено примерно три молекулы [^3H]флунитразепама, которые диссоциируют с «первично захваченных» обратимых МСС [83].



Эксперименты с радиолигандными антагонистами и инверсными агонистами БДР в известной мере способствовали раскрытию некоторых механизмов инактивации МСС. Было показано, что после фотосвязывания мозговых мембран с 10 нМ флунитразепама специфическое связывание БД-антагонистов и инверсных агонистов [^3H]БК-3-КПЭ, [^3H]Ro 15-1788, [^3H]БК-3-КМЭ лишь умеренно понижено, тогда как связывание [^3H]диазепама было почти полностью редуцировано [85]. При измерении ингибирования связывания [^3H]БК-3-КМЭ и [^3H]Ro 15-1788 бензодиазепиновыми

агонистами и антагонистами показано 20—100-кратное снижение связывания агонистов БДР, в то время как связывание антагонистов и инверсных агонистов было неизменно или даже слабо повышалось [85].

Таким образом, флунитразепам не только необратимо связывается с одним из четырех бензодиазепиновых МСС, но также изменяет конформацию трех остальных МСС в направлении снижения их аффинности к бензодиазепиновым агонистам и стабильности или слабого повышения аффинности к БД-антагонистам или инверсным агонистам.

Полученные данные послужили основой для формирования конформационной теории БДР [86], предполагающей, что ГАМК-БД-рецепторный комплекс содержит, по крайней мере, четыре бензодиазепиновых места связывания, каждое из которых может находиться в трех разных конформациях, свободно переходящих друг в друга (БДР_A, БДР_B, БДР_C) (рисунок). В отсутствие лигандов бензодиазепиновые места связывания принимают конформацию БДР_B. При наличии лигандов конформационным изменениям рецептора предшествует фаза «узнавания». Антагонисты предположительно опознаются по четырем позициям: 1) ароматическое шестичленное кольцо; 2) окисленный атом углерода (группа C=O); 3) гидрофобный участок; 4) донор водорода, группа -H (у Ro 15-1788 ее нет). Для узнавания агонистов, видимо, добавляются еще три «точки»; 5) место, узнающее C(5)-фенильную группу; 6) катион, связывающий иминовый атом азота диазепинового кольца; 7) катион, связывающий C(7)-электроотрицательный заместитель [87]. За этой фазой следуют конформационные превращения рецептора. Бензодиазепиновый агонист переводит конформацию БДР_B в БДР_A, которая активирует ГАМК-индуцированную проницаемость Cl-каналов (возможно, этот механизм участвует в реализации антиконвульсивного и анксиолитического эффектов агонистов). Инверсный агонист БДР типа БК-3-КМЭ или ДМСМ переводит конформацию БДР_B в БДР_C, которая угнетает ГАМК-индуцированную Cl-проницаемость (опосредуя проконвульсивный и анксиогенный эффекты этих веществ). Антагонисты БДР типа Ro 15-1788, Ro 15-3505 связываются с БДР_B формой без изменений ее конформации и ГАМК-индуцированной синаптической передачи. Поэтому они противодействуют эффектам агонистов и инверсных агонистов БДР.

Инверсные агонисты: производные β-карболинов. Для [³H]меченных β-карболинов было показано высокоаффинное связывание с мембранами мозга и установлено, что они связываются с бензодиазепиновыми рецепторами [88]. Впоследствии некоторые производные БК, например, метиловый, этиловый, пропиловый и бутиловый эфиры БК-3-К были определены как селективные лиганды бензодиазепиновых рецепторов [88, 90]. Однако с первых шагов нейробиохимического изучения производных β-карболинов весьма актуальной стала проблема существования МСС этих веществ и возможной их самостоятельной роли в регуляции поведения и объяснения механизмов психотропных эффектов. Поводом для детального рассмотрения этой проблемы послужили три основных группы экспериментов.

Во-первых, это опыты с ГАМК-стимуляцией связывания [³H] меченных β-карболинов, в которых было показано, что связывание

[³H]БК-3-КЭЭ и других β-карболинов не зависит от активности ГАМК, тогда как связывание бензодиазепинов ГАМК интенсивно стимулирует [91].

Во-вторых, эксперименты с необратимым связыванием меченых бензодиазепинов после обработки мембран ультрафиолетовым облучением. Резкое снижение связывания БД мембранами, подвергшимися необратимому связыванию [³H]флунитразепама, не затрагивающее связывания БК-3-КЭЭ и других β-карболинов, большинство авторов объясняло наличием четырех мест связывания в БДР-комплексе [86]. Параллельно возникло предположение, что не все из них предназначены для связывания бензодиазепинов и часть из них является β-карболиновыми МСС. Обработка мембран ультрафиолетовым облучением, вызывающая модификацию БД-мест связывания, приводит к необратимой ассоциации [³H]флунитразепама с рецептором, а характеристики МСС β-карболинов тем не менее не изменяются [85, 91, 92].

Третья группа данных связана с сопоставлением общего числа мест связывания, меченных [³H]флунитразепамом и эфирами БК-3-К. Для ряда структур головного мозга эти числа мест связывания оказались неидентичными [80, 88, 93, 94]. В экспериментах Ehlerl и соавт. [95] выявлена небольшая популяция рецепторов (3—6%), высокоаффинная к β-карболинам. На гибридомах мышей получены моноклональные антитела, специфически связывающиеся с агонистами БДР, но не с инверсными агонистами (БК-3-КЭЭ) [96]. Тем не менее в этих работах [88, 93, 94, 96] не предполагали наличия МСС β-карболинов, не придерживаясь концепции о бензодиазепиновых β-карболиновых лигандах бензодиазепинового рецепторного комплекса. Следует отметить, что высказывалось предположение о наличии в составе «комплекса» мест связывания (изолированных локусов) как для БД, так и для БК [88] или о существовании двух типов БДР с разным сродством к бензодиазепинам и β-карболинам [97]. Таким образом, вопрос о независимом существовании, функциях и распределении именно β-карболиновых рецепторов в головном мозгу становится все более актуальным и требует дальнейшей разработки.

Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов. Методом радиоавтографии на грызунах было показано быстрое и преимущественное накопление радиоактивного материала в головном мозгу после внутривенного введения [³H]Ro 15-1788. Наибольшее накопление радиоактивного материала наблюдалось в лобной коре и обонятельной луковице, несколько меньшее — в бледном шаре, миндалине, черной субстанции, мосте и гиппокампе [98]. Скорость снижения содержания радиоактивного материала была наибольшей в мосте, а самой низкой — в обонятельной луковице. У людей максимальный уровень связывания [¹¹C]Ro 15-1788, определенный *in vivo* методом позитронной эмиссионной томографии, зарегистрирован в медиальной затылочной зоне коры больших полушарий головного мозга. В ряду фронтальная кора, мозжечок, таламус, стриатум, мост — плотность связывания Ro 15—1788 убывала [99]. Эти данные существенно дополняют представления о локализации БДР у людей и животных.

Таким образом, анализ результатов работ последних лет в области нейрхимии и экспериментальной психофармакологии бензодиазепинов

показывает, что классические агонисты бензодиазепиновых рецепторов и инверсные агонисты (производные β -карболинов) имеют различные этологические профили, отражающие их анксиолитический или анксиогенный потенциал. Начинает формироваться экспериментальная основа, группа фактов, которая ставит под сомнение варианты реализации противоположных поведенческих эффектов посредством одного и того же бензодиазепинового рецептора. Имеются объективные этологические и нейрохимические свидетельства возможной разобщенности бензодиазепиновых и β -карболиновых мест связывания и реализации анксиогенных свойств β -карболинов посредством вовлечения специфических рецепторов.

ETHOLOGICAL PHARMACOLOGY AND NEUROCHEMISTRY OF BENZODIAZEPINES AND β -CARBOLINES

Poshivalov V. P., Suchotina I. A.

Pavlov First Medical Institute, Leningrad

New data on multidisciplinary investigations related to synthesis of neurochemical and ethopharmacological research are represented in review. Special attention is devoted to classification, systematization and characteristics of behavioural effects of ligands of benzodiazepine receptors (BDR), including endogenous BDR ligand (β -carbolines — BC). The role of inverse agonists of BDR in the process of modulation of fear, timidity and aggressive behaviour is shown. Some new perspectives of application of ethological analysis and behavioural models for assessment of psychotropic properties of agonists and antagonists BDR is noted. Experimental data and conceptions on possible divergenton of benzodiazepine and BC independing binding sites and possible realization of anxiogenic prorteries of BC by activation of specific BC-receptors are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В. — В кн.: Теоретические основы патологических состояний, с. 196—206, Л., Наука, 1980.
2. Вальдман А. В., Пошивалов В. П. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. М., Медицина, 1984.
3. Bossman H., Case R., Di Stefano P. FEBS Lett., v. 82, p.368—372, 1977.
4. Braestrup C., Squires R. F. Brit. J. Psychiatry, v. 133, p. 249—260, 1978.
5. Mohler H., Okada T. Brit. J. Psychiatry, v. 133, p. 261—268, 1978.
6. Petersen E. N., Jensen L. H., Drejerg J., Honore T. Pharmacopsychiatry, v. 19, № 1, p. 4—6, 1986.
7. Tallman J. F., Paul S. M., Skolnick P., Gallager D. W. Science, v. 207, p. 274—281, 1980.
8. Haefeli W. L; Encephale, v. 9, p.143b—150b, 1983.
9. Martin J. I. Trends Pharmacol. Sci., v. 5, № 6, p. 343—357, 1984.
10. Braestpup C., Nielson M., Nielse E., Lyon M. Psychopharmacology, v. 65, p. 273—277, 1979.
11. Gallager D. W., Mallorga P., Gertel W., Henneberry R., Tallman J. F. Neurosci., v. 1, № 2, p. 218—225, 1981.
12. Фатеев В. А., Салеев В. Н., Тютюн Н. С. Фармакология и токсикология, № 1, с. 117—121, 1985.
13. Groh E., Muller W.E. Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol., v. 49, № 3, p. 463—466, 1985.

14. Poshivalov V. P. — In: Ethopharmacology of Agonistic Behaviour in Animals and Humans. Martinus Nijhoff publ., Dordrech, p. 122—131, 1987.
15. Gehlert D. R., Yamamya H. J., Wamsley J. K. № aunyn-Schmiedeborg's Arch. Pharmacol., v. 328, № 4, p. 454—460, 1985.
16. Anholt R. R. H., de Souza E. B., Oster-Granite M. L., Snider S. N. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 233, № 2, p. 517—526, 1985.
17. Suranyl-Cadotte B., Lal S., Nair N. P. V., Lafaille F., Quirion R. Life Sci., v. 40, № 15, p. 1537—1543, 1987.
18. Bowling A. C., De Lorenzo R. J. Science, v. 216, p. 1247—1249, 1982.
19. Dingemance J., Breimer D. D. Pharm. int., v. 5, № 2, p. 33—36, 1984.
20. Haefely W. -In: Discoveries in Pharmacology, v.1, Psycho- and Neuropharmacology (eds. M.J.Parnan, J.Bruinvels), Elsevier Science publishers B.V., 1983.
21. Mohler H., Sieghart W., Richards J.G., Hunkeler W. Eur. J. Pharmacol., v.102, p.191—192, 1984.
22. Braestrup C., Nielsen M., Honore T., Jensen L.H., Petersen E.N. Neuropharmacology, v.22, № 12b, p.1451—1457, 1983.
23. Gee R.W., Yamamura H.J. Eur. J. Pharmacol., v.82, p.239—241, 1982.
24. Richard J.G., Mohler H.J. Neuropharmacology, v. 23, № 2, p. 233—240, 1984.
25. Stephens D.N., Kehr W., Schneider H.H., Schmichen R. Neurosci. Lett., v.47, № 3, p.333—338, 1984.
26. Gut J.P., Laurent J.P., Mers M.A. Therapie, v.41, № 1, p.31—35, 1986.
27. Cooper S.J., Estall L.B. Neurosci. and Biobehav. Rev., v.9, № 11, p.5—19, 1985.
28. Schaffner R., Kueng E., Haefely W. Neurosci. Lett., suppl., № 22, p.96, 1985.
29. Bernhard P.S., Bennett D.A., Paster J., Yokoyama N., Liebman J.M. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v.235, № 1, p.98—105, 1985.
30. Wood P.L., Loo P., Braunwalder A., Yokoyama H., Cheney D.L. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v.231, № 3, p.572—576, 1984.
31. Haefely W. -In: Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepins (ed. N.G.Bowery), № 4, p.263—285, Raven Press, 1984.
32. Pieri L. -In: Benzodiazepines: An update, where do we go from here, Symposium, Denmark, p.17—28, 1985.
33. Воронина Т.А., Фон-Литтров К. Фармакология и токсикология, № 3, с.296—299, 1980.
34. Geller J., Sciffer J. J. Psychopharmacology, v.1, p.482—492, 1960.
35. Пошивалов В.П. Успехи соврем. биол., вып.3, с.463—478, 1985.
36. Пошивалов В.П. Фармакология и токсикология, № 3, с.263—266, 1978.
37. Жердев В.П., Воронина Т.А., Экономов А.А., Мартынова Л.А. Фармакология и токсикология, № 6, с.67—70, 1985.
38. Karube T., Kamioka T. Ann. Rept. Sankyo Res. Lab., v.37, p. 84—89, 1985.
39. Krsiak M., Sulcova A., Donal P., Tomasikova Z., Dlohozkova M., Kosar E., Masek K. -In: Ethopharmacological Aggression Research, p.93—114, Alan R.Liss, N.Y., 1984.
40. Sulcova A., Krsiak M. Activ. nerv. super., v.26, № 4, p.255—256, 1984.
41. Sulcova A., Krsiak M. Activ. nerv. super., v.27, № 4, p.308—319, 1985.
42. Сухотина И.А., Вербицкая Е.В. Тезисы докл. Всесоюз. конф. «Экспериментальная и клиническая фармакология болеутоляющих средств», Л., с.107—108, 1986.
43. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения, Л., Наука, 1986.
44. Пошивалов В.П., Сухотина И.А., Вербицкая Е.В., Косенкова Н.С. Тезисы докл. IV съезда Всесоюз. териол. общества, М., т.2, с.156—157, 1986.
45. Olivier B., Mos J., Oorschot R., Van. Psychopharmacology, v.86, p.68—76, 1985.
46. Skolnick P., Rud G.F., Paul S.M. Pharmacol. Biochem. and Behav., v.23, № 1, p.17—20, 1985.
47. Сухотина И.А. -В кн.: Проблема фармакологической регуляции патологических процессов, с.16, Л., Изд-во I ЛМИ им. И.П. Павлова, 1985.
48. Olivier B., Mos J., Oorschot R. Van. Psychopharmacology, v.88, № 1, p.40—43, 1986.
49. Traversa U., Angelis L., Della Loggia R., Bertolissi M., Nardini G., Vertua R. -Pharmacol. Biochem. and Behav., v.23, № 2, p.237—241, 1985.
50. Babbini M., Gaiardi M., Bartoletti M., -Pharmacol. Biochem. and Behav., v.17, № 1, p.43—48, 1982.
51. File S.E. Psychopharmacol. and Biol. Psychiatr., v.8, p.19—31, 1984.

52. Бледнов В.А., Середенин С.Б. - В кн.: Итоги науки и техники, т.15, с.118—169, М., Изд-во ВИНТИ, 1987.
53. Boaventura A.M., Mouron M., Boisser J.R. - J. Pharmacol., v.17, № 3, p.369—374, 1986.
54. McElroy J.F., Miller J.M., Moyer J.S. - Psychopharmacology, v.91, № 4, p.467—472, 1987.
55. Хоничева Н.М., Гуляева Н.В., Горбач А.М. Журн. высш. нервн. деят-сти, т.35, № 1, с.155—163, 1985.
56. File S.E., Pellow S. - Behav. Brain. Res., v.17, № 1, p.1—7, 1985.
57. Braestrup C., Nielsen M., Olsen C.E. - Proc. Nat. Acad. Sci., v.77, № 4, p.2288—2292, 1980.
58. Bidder T.G., Schoemaker D.W., Boettiger H.G., Evans M., Gummins J.T. Life Sci., v.25, p.157—164, 1979.
59. Barker S.R., Harrison R.E., Brown G.B., Christian S.T. Biochem. Biophys. Res. Commun., v.87, p.146—154, 1979.
60. Nielsen M., Gredal O., Braestrup C. Life Sci., v.25, p.679—686, 1979.
61. Airaksinen M.M., Kari I. Medical Biol., v.59, p.190—211, 1981.
62. File S.E., Pellow S. Brit. J. Pharmacol., v.82, suppl., 1984.
63. Hindly S.W., Hobbs A., Petersen I.A., Roberts M.H.T. Brit. J. Pharmacol., v.86, № 3, p.753—761, 1985.
64. Corda M.G., Bisker W.D., Mendelson W.B., Guidotti A., Costa E. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, v.80, p.2072—2076, 1983.
65. Barrett J.E., Brady L.S., Witkin J.M., Cook J.M., Larschield F. Life Sci., v.36, № 14, p.1407—1414, 1985.
66. Dorow R., Horowski G., Amin M., Braestrup C. Lancet, № 8341, p.98—99, 1983.
67. Ninan R.T., Insel T.M., Cohen R.M., Cook J.M., Skolnik P., Paul S.M. Science, v.218, p.1332—1334, 1984.
68. Morin A.M. Brain Res., v.321, № 1, p.151—154, 1984.
69. Rommelspacher H., Bruning G., Susilo R., Nick M., Mill R. Eur. J. Pharmacol., v.109, № 3, p.363—371, 1985.
70. Hantrave P., Chavoix C., Guibert B., Fukuda N., Brouillet E., Dodd R.H., Prenant C., Crouzel M., Naguez R., Maziere M. Eur. J. Pharmacol., v.138, № 2, p.239—247, 1987.
71. Valin A., Dodd R., Liston D.R., Potier P., Rossier J.J. Eur. J. Pharmacol., v.85, № 1, p.93—97, 1982.
72. Venault P., Carvalho L.P., de Brown S.L., Dodd R.H., Rossier J., Chapouthier G. Life Sci., v.39, № 12, p.1093—1100, 1986.
73. Долженко А.Т., Комиссаров И.В. Бюл. эксперим. биол. и мед., т.98, № 10, с.446—447, 1984.
74. File S.E., Pellow S. Brit. J. Pharmacol., v.84, suppl., p.103, 1985.
75. File S.E., Pellow S. Psychopharmacology, v.88, № 1, p.1—11, 1986.
76. Vellucci S.V., Webster R.A. Eur. J. Pharmacol., v.90, p.263—268, 1983.
77. Jensen L.H., Petersen E.N., Braestrup C., Honore T., Kehr W., Stephens D.N., Schneider H., Seidelmann D., Schmichen R. Psychopharmacology, v.83, p.249—256, 1984.
78. Rodgers R.J., Waters A.J. Physiol. and Behav., v.33, № 3, p.401—409, 1984.
79. Tyutyulkova N., Goranchova J., Stefanova D., Yanev S., Katzov G., Georgiev A. Weth. and Find. Exp. Clin. Pharmacol., v.8, № 12, p.711—713, 1986.
80. Medina J.H., Novas M.L., De Robertis E. Eur. J. Pharmacol., v.90, № 1, p.125—128, 1983.
81. Gallager D.W., Malcolm A.B., Anderson S.A., Gonsalves S.F. Brain Res., v.342, p.26—36, 1985.
82. Mele L., Sagratella S., Massotti M. Brain Res., v.323, № 1, p.93—102, 1984.
83. Sieghart W., Drexler G. J. Neurochem., v.41, p.47—55, 1983.
84. Thomas J.W., Tallman J.F. J. Biol. Chem., v.156, p.9838—9842, 1981.
85. Mohler H. Eur. J. Pharmacol., v.80, p.435—436, 1982.
86. Sieghart M., Pharmacopsychiatry, v.18, p.160—162, 1985.
87. Codding P.W., Muir A.K.S. Mol. Pharmacol., v.28, № 2, p.178—184, 1985.
88. Nielsen M., Schoer H., Braestrup S. J. Neurochem., v.36, № 1, p.276—285, 1981.
89. Gee R.W., Ehler F.J., Roeck W.R., Yamamura H.I. Nandb. Neurochem., v.6, p.575—595, 1984.
90. Shannon H.E., Gusman F., Cook J.M. Life Sci., v.35, № 22, p.2227—2236, 1984.
91. Martin I.L. Psychopharmacol. and Biol. Psychiatry, v.7, № 4—6, p.433—440, 1983.
92. Thomas J.W., Tallman J.F. J. Neurosci., v. 3, № 2, p. 433—440, 1983.
93. Сухотина И.А., Романец В.В., Пошивалов В.П. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 6, с.678—681, 1987.

94. Tietz E.I., Chin T.H., Rosenbergh H.C. J. Neurochem., v.44, № 5, p.1524—1534, 1985.
95. Ehlert F.J., Roecke W.R., Yamamura H.I. Life Sci., v.29, p.235—248, 1981.
96. Sangameswaran L., Blas A.L. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, v.82, № 16, 5560—5564, 1985.
97. Minchin M.C.W., Nutt D.J. J. Neurochem., v.41, .1507—1512, 1983.
98. D'Argy R., Persson A., Sedvall G. Psychopharmacology, v.92, № 1, 1987.
99. Persson A., Ehrin E., Eriksson L., Farde L., Medstrom C., Litten J.-E., Mindus P., Sedvall G. J. Psychiat. Res., v.19, № 4, p.609—622, 1982.

Поступила 27.03.1989