

УДК: 615

Луценко Р.В.

ГАМК-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТА ЇЇ РОЛЬ У АНКСІОГЕНЕЗІ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Проблема психічних порушень є однією з найбільш актуальних для сучасної медицини. Вони мають складний патогенез, у якому провідне місце займає ГАМК-ергічна система. ГАМК контролює функцію більшості нейронів головного мозку і виступає антагоністом збуджувальних систем, зокрема глутаматергічної. Дисфункції ГАМК-ергічної системи корелює з підвищенням тривоги і розвитком депресії. Посилення центральної ГАМК-ергічної нейротрансмісії пов'язують з анксиолітичними механізмами, а її пригнічення – з анксиогенною дією. Участь ГАМК у невротичних розладах підтверджується порушенням її функціонування при стресі, тривозі та ефективністю бензодіазепінових анксиолітиків при цій патології, а також здатністю флумазепілу провокувати появу панічних атак. При неврозах в експерименті і клініці показано зниження чутливості та щільності бензодіазепінових рецепторів. Генетичні дослідження підтверджують особливе значення ГАМК_B-рецепторів у розвитку тривоги. Значиму роль у розумінні тривоги відіграє найбільш "молода" бензодіазепінова ділянка ГАМК_A-рецептора, прямі агоністи якої зменшують відчуття тривоги, а зворотні агоністи діють навпаки. У ендогенних лігандів бензодіазепінових рецепторів в-карболінів, що діють як зворотні агоністи, встановлені анксиогенні властивості. В основі тривожних і панічних розладів, вочевидь знаходяться зміни у самій структурі бензодіазепінових рецепторів. Також розглядається участь порушень метаболізму ГАМК при тривожних розладах.

Ключові слова: ГАМК-ергічна система, невроз, анксиолітики.

Наукова робота є фрагментом планової науково-дослідної теми ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" м. Полтава "Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології", № держреєстру 0111U004879.

Проблема психічних порушень є однією з найбільш актуальних для сучасної медицини [13]. Близько чверті населення планети в різні періоди життя хворіли на психічні захворювання, серед яких провідне місце займає патологічна тривожність [1, 15].

Відповідно до класифікації МКБ-10 тривожні розлади, крім загальної (генералізованої) тривоги включають паніку, соціальну тривогу (фобію), агорафобію, стрес після травм і obsесивно-компульсивні розлади. Реакції на стрес, диссоціативні (конверсійні), соматоформні та інші невротичні розлади, також належать до групи тривожних станів. Вони мають складний патогенез і часто є наслідком гострої тривоги.

Епідеміологічні дані свідчать, що тривожні розлади зустрічаються у 8-15% населення і перевищують показники афективної патології і залежності від психоактивних речовин [13]. Панічні і генералізовані тривожні розлади супроводжуються різноманітними соматовегетативними проявами та обтяжують перебіг останніх. Для патологічної тривожності, на відміну від афективної патології, характерний хронічний перебіг. Однак, після лікування відмічається незначний відсоток видужання, можуть залишатися резидуальні ознаки, спостерігатися рецидивування і приєднання депресивного компонента, що значно погіршують прогноз захворювання [28].

Анатомо-фізіологічними структурами головного мозку, що відповідають за відчуття страху/тривоги є мигдалик, префронтальна кора, гіпокамп, таламус, а також асоціативні зони цих структур [5]. Центральна область покритишки середнього мозку, блакитна пляма, дорсальне ядро блукаючого нерва, латеральний гіпоталамус і паравентрикулярне ядро гіпоталамуса при тривозі забезпечують координацію поведінкової, вегетативної та ендокринної відповіді [6]. Велика кількість анатомічних структур, що входить у дану систему, обумовлює гетерогенність тривожних порушень. Так при панічних розладах відмічається зменшення імпульсації у регуляторних шляхах мигдалика [8]. В механізмах розвитку тривоги при панічних розладах провідну роль відіграє стимуляція околводопровідної сірої речовини, що викликає посилення тривоги у тварин, а також провокує панічні напади у хворих.

Провідним етіологічним чинником тривожних розладів є стресові впливи, що спричиняють дискоординовану реакцію організму. Вона включає поведінкові зміни, відповідь вегетативної нервової системи, порушення гормональної і гуморальної систем регуляції. Для з'ясування механізмів анксиогенезу проводять вивчення функціональної активності основних нейромедіаторних систем у різних структурах головного мозку, що відповідають за розвиток стану тривоги/страху. При цьому відмічаються зміни вмісту нейротрансмітерів, а саме: гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, дофаміну, серотоніну (5-HT), нейропептидів та ін.

Одним з найважливіших медіаторів головного мозку є ГАМК – це головний гальмівний нейротрансмітер. У ЦНС 20-50% синапсів є ГАМК-ергічними, тому ця амінокислота відіграє ключову роль у контролі збудливості нейронів головного мозку [7]. Більшість ГАМК-ергічних нейронів зосереджені у ЦНС, значно менше їх зустрічається у периферичній нервовій системі. ГАМК синтезується з L-глутамінової кислоти за участі ферменту декарбоксилази і накопичується в

синаптичних пухирцях. Велика кількість ГАМК-нейронів у мозку регулює активність інших нейронів, виступаючи антагоністом збуджувальних систем, зокрема глутаматергічної [17]. Вихід ГАМК у синаптичний простір відіграє ключову роль у функціонуванні інших типів нейронів у тому числі дофамінергічних, холінергічних і серотонінергічних. Аномалії експресії рецепторів ГАМК і їх функція постійно знаходяться у центрі інтенсивних наукових досліджень, оскільки переважна більшість анксиолітиків взаємодіють з цим рецепторним комплексом.

Різні дисфункції ГАМК-ергічної системи корелюють з підвищенням тривоги і розвитком депресії у тварин і людей [3, 22]. Традиційно стимуляцію центральної ГАМК-ергічної передачі пов'язують з анксиолітичними механізмами, а її пригнічення – з посиленням тривожності, тобто анксиогенною дією. Участь основної гальмівної нейромедіаторної системи у невротичних розладах підтверджується порушенням її функціонування при стресі і тривозі, ефективністю бензодіазепінів у лікуванні тривоги, а також здатністю флумазенила, конкурентного блокатора бензодіазепінових рецепторів, провокувати появу панічних атак у хворих.

У пацієнтів з генералізованими тривожними розладами і у тварин з експериментальною тривожністю на тромбоцитах відмічається зниження чутливості та щільності бензодіазепінових рецепторів. При панічних розладах спостерігається зменшення чутливості ГАМК-рецепторів у бензодіазепіновій ділянці. Генетичні дослідження на нокаутних мишах, гетерозиготних за генами, що кодують β_1 , β_3 , β_4 , β_6 , γ_1 , γ_2 -субодиниці ГАМК_A-рецепторів і ушкодження гена глутаматкарбоксилази (фермент, що у мигдалику каталізує перетворення глутамату в гальмівну амінокислоту), підтверджують участь ГАМК-ергічної системи в генезі тривожних розладів [19].

Генетичні дослідження, проведені на тваринах, підтверджують особливе значення ГАМК_B-рецепторів у розвитку і прогресуванні тривоги. Також використання тварин, нокаутних за функціональними ГАМК_B-рецепторами, вказує на перспективність створення анксиолітиків на основі модуляторів ГАМК_B-рецепторних комплексів [3]. Експериментальні дослідження за участю агоністів бензодіазепінових рецепторів і мишей з різним типом реагування на емоційно-стресові подразники вказують на ключове значення ГАМК-ергічної системи у регуляції невротичних, стресобумовлених і соматоформних розладів. Ці дані засвідчують важливість центральної ГАМК-ергічної системи в регуляції стану тривоги [27].

Класичні бензодіазепінові анксиолітики реалізують свою дію шляхом підвищення спорідненості ГАМК-рецепторів до ендогенної ГАМК [8]. При цьому конвульсанти – блокатори хлорних іонофорів ГАМК_A-рецепторів: пікротоксин і бензилпеніцилін при застосуванні у високих дозах діють як індуктори тривоги.

Таким чином, одним з провідних факторів розвитку тривожних станів є пригнічення центральної ГАМК-ергічної передачі, що підтверджується достатньою анксиолітичною ефективністю ГАМК-позитивних засобів [23].

Це слугувало основою для розробки і впровадження у клінічну практику в 1960-х роках бензодіазепінів. Досить швидко вони стали одними з препаратів, що найбільш часто використовуються для лікування тривоги [20]. На сьогодні відомо, що барбітурати і бензодіазепіни посилюють функцію ГАМК-рецепторів. Це підтримує великий інтерес до ГАМК-системи як основної мішені регуляції і розуміння нейрохімічних основ тривожних розладів.

За допомогою електронної мікроскопії у ГАМК_A-рецепторів візуалізували 5 білкових субодиниць. ГАМК_A-рецептор неоднорідний, він має 19 різних субодиниць для кожної з них визначено ген, що їх кодує. Субодиниці згруповані у шість основних сімейств: β [1-6], γ [1-3], δ , ϵ , ρ і ζ . Загальний стереохімічний склад ГАМК_A-рецептора включає 2 β , 2 γ і 1 ρ субодиниці. При цьому субодиниці β_1 , β_2 і γ_2 найбільш розповсюджені у ЦНС людини і надають індивідуальні рецепторні властивості ГАМК_A-рецепторам у різних відділах головного мозку [11].

В експериментальних тварин найчастіше спостерігається експресія β_1 , β_1 -3 і γ_2 субодиниць рецепторів, хоча вони нерівномірно розповсюджені у структурах ЦНС. В усіх областях головного мозку відносно рівномірно представлені субодиниці β_1 і γ_2 , на відміну від інших β_2 -6, що відмічаються лише у окремих ділянках ЦНС. У передньому мозку і мозочку переважно зосереджені β_2 субодиниці, у той час, як β_5 – у гіпокампі, таламусі та нюхових цибулинах. Існують підтвердження, що δ і ρ_4 субодиниці особливо часто відмічаються у гіпокампі, таламусі, полосатому тілі та зовнішніх ділянках кори головного мозку.

Слід відзначити, що такі субодиниці, як β_1 , β_2 , β_3 , β_6 , $\beta_2/3$ і γ_2 у більшій кількості знаходяться на рецепторах, що розташовані постсинаптично, тоді як δ і β_5 на екстрасинаптичних рецепторах. У залежності від складу і локалізації, рецептори виконують різні функції. Позасинаптичні ГАМК_A-рецептори на відміну від синаптичних, реагують на більш низький рівень медіатора і викликають тонічне пригнічення активності синаптичних процесів [14].

Гальмівна амінокислота ГАМК діє як агоніст на рецепторний комплекс, зв'язуючись з рецептором на поверхні між β і γ субодиницями. Вона викликає конформаційні зміни, що призводять до підвищення проникності центральної частини каналу для іонів хлору. У результаті надходження аніонів через мембрану, нейрони переходять у стан гіперполяризації і знижується їх збудливість [17]. Надмірна активність ГАМК-рецепторів може призвести до глибокого пригнічення ЦНС, а також вітальних функцій, зокрема дихання. Окрім ГАМК, барбітурати, хлоралгідрат, алкоголь та інші речовини можуть безпосередньо сприяти відкриванню хлорних каналів, що пояснює глибоке пригнічення ЦНС при їх передозуванні [16].

Бенздіазепіни мають дещо інший механізм дії, що пов'язаний з впливом на власний рецептор розташований між б і г субодинамиці. При цьому бенздіазепіни підвищують спорідненість ГАМК_A-рецепторів до ендогенної ГАМК і тим самим посилюють рівень фізіологічного гальмування [18]. Це пояснює чому передозування бенздіазепінів є порівняно безпечнішим, на відміну від інших ГАМК-ергічних засобів, що діють безпосередньо на іонофор.

Найбільш значиму роль у розумінні тривоги відіграють бенздіазепінові рецептори. При вивченні еволюції ГАМК_A-рецепторів стало відомо, що бенздіазепіновий сайт є найбільш "молодою" його ділянкою. У нейрофармакологічних дослідженнях цих сайтів встановлено, що бенздіазепіни діють як прямі агоністи і зменшують відчуття тривоги, а також викликають відчуття тривоги, діючи як зворотні агоністи. Така властивість бенздіазепінових рецепторів виявилась корисною у вивченні та розумінні тривожних розладів. У ендогенних лігандів бензодіазепінових рецепторів в-карболінів, що діють як зворотні агоністи, встановлені анксиогенні властивості. Збільшення ендозепінів у мозку пов'язане з нападами ступору у хворих, у яких уведення флумазенілу посилює збудження, підтверджує наявність ендогенних лігандів бенздіазепінових рецепторів і їх значення у патогенезі захворювань ЦНС [4].

Ендогенними лігандами ГАМК_A-рецепторів виступають метаболіти прогестерону, нейростероїди, що на відмінну від бенздіазепінів, діють як аллостеричні агоністи на інші сайти ГАМК_A-рецепторів. Існують докази того, що нейроактивні стероїди задіяні в регуляції патогенезу тривоги [12]. Однак до кінця не з'ясовано, яку саме роль виконує велика кількість нейростероїдів під час тривожних розладів. З розвитком молекулярних технологій з'явилась можливість ідентифікувати специфічні нейроактивні стероїди, що взаємодіють зі специфічними сайтами ГАМК_A-рецепторів [26]. Серед великої кількості нейростероїдів, що відіграють суттєву роль у патогенезі тривоги ідентифіковані ліганди специфічних сайтів зв'язування ГАМК_A-рецепторів.

В основі тривожних і панічних розладів, вочевидь знаходяться зміни в самій структурі бенздіазепінових рецепторів. Також порушенням функціональної активності бенздіазепінових рецепторів можна пояснити збільшення дози бенздіазепінів при панічних розладах для досягнення достатнього анксиолітичного ефекту. Змінами чутливості відповідного рецепторного комплексу до лігандів пояснюють розвиток побічних реакцій, що виникають при тривалому застосуванні бенздіазепінів, зокрема толерантності, синдрому відміни і віддачі.

Оскільки провідне значення у розвитку тривожних розладів відіграє ГАМК, слід розглянути більш детально роль субодинамиць ГАМК_A-рецептора. Шляхом клонування та за допомогою геномодифікованих технологій встановлено, що ГАМК_A-рецептори мають б1, б2, б3 і б5 субодинамиці чутливі до бенздіазепінів, а ті, що мають у своїй структурі б4 і б6 субодинамиці мають низький афінитет до бенздіазепінів. Подальший аналіз показав, що анксиолітична дія бенздіазепінів опосередкована впливом на б2 субодинамиці. Експериментальні тварини нокаутні за геном, що кодує ці субодинамиці не чутливі до анксиолітичної дії діазепаму, але препарат у них виявляв седативний і протисудомний ефекти та модифікував рухову активність. Наявність г2 субодинамиць надає рецепторам чутливість до бенздіазепінів [24]. Слід відзначити, що нокаутні миші за г2 субодинамиці виявляють спонтанну тривожну поведінку і підвищену збудливість. Крім того, вони мають кращі здібності до навчання і нечутливі до нейростероїдів. Комбінація б2 і г2 субодинамиць у рецепторі має суттєве значення у розвитку тривожних розладів [29].

Таким чином, сполуки що здатні селективно зв'язуватись з певними субодинамиці рецепторів, мають суттєві перспективи у використанні – в якості "денних" анксиолітиків, що не володіють седативною і амнестичною дією [27].

Надалі розглянемо порушення метаболізму ГАМК, що також може відігравати суттєву роль у виникненні та прогресуванні тривожних розладів. Таргетинг ГАМК-ергічних білків і ферментів на практиці може являти собою важливий напрямок для розробки сучасних анксиолітиків [20]. В структурах головного мозку при невротичній патології відмічалася різна концентрація ГАМК [2]. Так у пацієнтів з панічними розладами концентрація головного гальмівного медіатора в потиличній ділянці кори головного мозку зменшувалась на 22% порівняно з контрольною групою. Ці хворі виявляли недостатню фармакологічну відповідь на уведення лоразепаму, а на фоні тривалого лікування бенздіазепінами у них відмічалось зниження концентрації ГАМК у потиличній області. Такі зміни можна розцінювати як порушення метаболізму ГАМК при паніці, в основі яких знаходиться дисфункція ферменту глутаматдекарбоксилази [10]. У пацієнтів з тривожною патологією відмічалось зниження вмісту ГАМК у таламусі, що підвищувався на фоні прийому антиконвульсанта леветирецетаму [9].

Таким чином, зважаючи на провідне значення ГАМК-ергічної трансдукції у механізмах розвитку і прогресування тривожних розладів, необхідно вести пошук і дослідження речовин, що модулюють активність цієї системи в умовах дисбалансу. Отже речовини, що здатні підвищувати рівень ендогенної ГАМК за рахунок активації її синтезу, можуть займати чільне місце серед засобів лікування тривоги.

Однак окрім ГАМК, однойменних рецепторів і ферментів метаболізму амінокислоти, у анксиогенезі беруть участь інші нейромедіаторні системи [21].

Література

1. Alonso J. Prevalence and treatment of mental disorders in Germany: results from the European study of the epidemiology of mental disorders survey / J. Alonso, R. Kessler - In: Kessler, R. (Eds.). // The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. Cambridge University Press, New York. – 2008. – 331-345 p.
2. Chang L. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders / L. Chang, C.C. Cloak, T. Ernst // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – № 64. – P. 7-14.
3. [Cryan J.F.](#) GABA_B receptors and depression. Current status / J.F. Cryan, D.A. Slattery // [Adv. Pharmacol.](#) – 2010. – № 58. – P. 427-451.
4. Cortelli P. Endozepines in recurrent stupor / P. Cortelli, R. Avallone, M. Baraldi // [Sleep. Med. Rev.](#) – 2005. – № 9. – P. 477-487.
5. Fendt M. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear / M. Fendt, M.S. Fanselow // [Neuroscience and Biobehav. Rev.](#) – 1999. – № 23. – P. 743-760.
6. Kober H. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies / H. Kober, L.F. Barrett, J. Joseph // [Neuroimage.](#) – 2008. – Vol. 42. – P. 998-1031.
7. Ben-Ari Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiarsa, R. Tyzio [et al.] // [Physiol. Rev.](#) – 2007. – № 87. – P. 1215-1284.
8. Gorman J.M. New Molecular Targets for Antianxiety Interventions / J.M. Gorman // [J Clin Psychiatry.](#) – 2003. – Vol. 64. – P. 28-35.
9. Pollack M.H. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam / M.H. Pollack, J.E. Jensen, N.M. Simon [et al.] // [Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.](#) – 2008. – № 32. – P. 739-743.
10. Goddard A.W. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder / A.W. Goddard, G.F. Mason, M. Appel [et al.] // [Am. J. Psychiatry.](#) – 2004. – № 161. – P. 2186-2193.
11. [Jacob T.C.](#) GABA_A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition / T.C. Jacob, S.J. Moss, R. Jurd // [Nat. Rev. Neurosci.](#) – 2008. – № 9 (5). – P. 331-343.
12. Kalueff A.V. Role of GABA in anxiety and depression / A.V. Kalueff, D.J. Nutt // [Depress Anxiety.](#) – 2007. – № 24. – P. 495-517.
13. Lenze E.J. A lifespan view of anxiety disorders / E.J. Lenze, J.L. Wetherell // [Dialogues Clin. Neurosci.](#) – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 381-399.
14. [Matthew C.W.](#) GABA_A receptor subunit specificity: a tonic for the excited brain / C.W. Matthew // [J. Physiol.](#) – 2008. – Vol. 586, № 4. – P. 921-922.
15. MRK-409 [MK-0343], a GABA_A receptor subtype-selective partial agonist, is a non-sedating anxiolytic in preclinical species but causes sedation in humans / J.R. Atack, K.A. Wafford, L.J. Street [et al.] // [J. Psychopharmacol.](#) – 2011. – № 25 (3). – P. 314-328.
16. Nutt D.J. Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors / D.J. Nutt // [J. Psychopharmacol.](#) – 2003. – № 17. – P. 355-364.
17. Nutt D.J. GABA_A receptors: subtypes, regional distribution, and function / D.J. Nutt // [J Clin Sleep Med.](#) – 2006. – № 2. – P. 7-11.
18. Nutt D.J. New insights into the role of the GABA_A-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder / D.J. Nutt, A.L. Malizia // [Br. J. Psychiatry.](#) – 2001. – № 179. – P. 390-396.
19. Pape H.C. Genes and mechanisms in the amygdala involved in the formation of fear memory / H.C. Pape, O. Stork // [Ann. NY Acad. Sci.](#) – 2003. – Vol. 985. – P. 92-105.
20. Pillay N.S. Emerging anxiolytics / N.S. Pillay, D.J. Stein // [Expert Opin Emerg Drugs.](#) – 2007. – № 12. – P. 541-554.
21. [Martinowich K.](#) Roles of p75^{NTR}, long-term depression and cholinergic transmission in anxiety and acute stress coping / K. Martinowich, J.R. Schloesser, Y. Lu [et al.] // [Biol Psychiatry.](#) – 2012. – № 1. – № 71 (1). – P. 75-83.
22. Sajdyk T.J. Chronic inhibition of GABA synthesis in the bed nucleus of the stria terminalis elicits anxiety-like behavior / T.J. Sajdyk, P.X. Johnson, S.D. Fitz // [Journal of Psychopharmacology.](#) – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 633-641.
23. Sanacora G. GABAergic contributions to the pathophysiology of depression and the mechanism of antidepressant action / G. Sanacora, A. Saricicek // [CNS Neurol. Disord. Drug Targets.](#) – 2007. – № 6 (2). – P. 127-140.
24. [Sheryl S.S.](#) $\alpha 4\beta 5$ GABA_A receptors and tonic inhibitory current during adolescence: effects on mood and synaptic plasticity / S.S. Sheryl // [Front Neural Circuits.](#) – 2013. – Vol. 7, № 135 – P. 1-16.
25. Jacob W. The anxiolytic and analgesic properties of fenobam, a potent mGlu5 receptor antagonist, in relation to the impairment of learning / W. Jacob, A. Gravius, M. Pietraszek [et al.] // [Neuropharmacology.](#) – 2009. – № 57 (2). – P. 97-108.
26. Longone P. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders / P. Longone, R. Rupprecht, G.A. Manieri [et al.] // [Neurochem Int.](#) – 2008. – № 52. – P. 596-601.
27. Rupprecht R. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders / R. Rupprecht, G.A. Manieri, G. Bernardi [et al.] // [Neurochem. Int.](#) – 2008. – № 52. – P. 596-601.
28. Kessler R.C. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the Nation, a Comorbidity Survey Replication / R.C. Kessler, W.T. Chiu, N.R. Ji [et al.] // [Arch. Gen. Psychiatry.](#) – 2006. – V. 63. – P. 415-424.
29. Wu L.J. Molecular targets of anxiety: from membrane to nucleus. / Wu L.J., Kim S.S., Zhuo M. // [Neurochem Res.](#) – 2008. – № 33. – P. 1925-1932.

Реферат

ГАМК-ЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ЕЁ РОЛЬ В АНКСИОГЕНЕЗЕ

Луценко Р.В.

Ключевые слова: ГАМК-эргическая система, невроз, анксиолитики.

Проблема психических нарушений является одной из наиболее актуальных для современной медицины. Они имеют сложный патогенез, в котором ведущее место занимает ГАМК-эргическая система. ГАМК контролирует функцию большинства нейронов головного мозга и выступает антагонистом возбуждающих систем, в частности глутаматергической. Дисфункции ГАМК-эргической системы коррелируют с повышением тревоги и развитием депрессии. Усиление центральной ГАМК-эргической нейротрансмиссии связывают с анксиолитическими механизмами, а ее подавление – с анксиогенным действием. Участие ГАМК в невротических расстройствах подтверждается нарушением ее функционирования при стрессе, тревоге и эффективностью бензодиазепиновых анксиолитиков при этой патологии, а также способностью флумазенила провоцировать появление панических атак. При неврозах в эксперименте и клинике показано снижение чувствительности и плотности бензодиазепиновых рецепторов. Генетические исследования подтверждают особое значение ГАМК_B-рецепторов в развитии тревоги. Значимую роль в понимании тревоги играет наиболее "молодой" бензодиазепиновый участок ГАМК_A-рецептора, прямые агонисты, которые уменьшают чувство тревоги, а обратные агонисты действуют противоположно. У эндогенных лигандов бензодиазепиновых рецепторов β -карболинов, которые действуют как обратные агонисты, установлены анксиогенные свойства. В основе тревожных и панических расстройств, вероятно находятся изменения в самой структуре бензодиазепиновых рецепторов. Также рассматривается участие нарушений метаболизма ГАМК при тревожных расстройствах.

Summary

GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID-ERGIC SYSTEM AND IST ROLE IN ANXIOTENOSIS

Lutsenko R. V.

Keywords: GABA-ergic system, neurosis, anxiolytics.

Mental disorders are one of the most urgent in present-day medicine. They are of complex pathogenesis in which GABAergic system plays a leading position. GABA controls the functioning of the majority of cerebral neurons and acts as an antagonist of excitatory systems, and, in particular, glutamatergic. Dysfunction of GABAergic system correlates with increased anxiety and depression. Strengthening the central GABAergic neurotransmission is associated with anxiolytic mechanisms, while its suppression with anxiogenic effect. Participation of GABA in neurotic disorders is confirmed by impairment of its functioning under stress, anxiety and by the efficacy of benzodiazepine anxiolytics in this pathology, as well as the ability of flumazenil to provoke the emergence of panic attacks. Modeled nervousness and clinical cases showed to reduce in sensitivity and density of benzodiazepine receptors. Genetic studies have proven a particular value of GABA_B receptors in the development of anxiety. Important part in understanding anxiety is played by the most "young" benzodiazepine site of GABA_A receptor, direct agonists, which reduce anxiety, and indirect agonists, which act oppositely. The endogenous ligands of β -carboline benzodiazepine receptors which act as indirect demonstrate anxiogenic properties. Anxiety and panic disorders develop likely to change in the structure of benzodiazepine receptor.