

Тріщинська М.А.¹, Полівода М.В.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. О.С. Лучанського», м. Херсон, Україна

Деякі аспекти патогенетичного впливу на ГАМКергічну систему

Резюме. У статті наведені сучасні дані про будову, класифікацію, відмінності між різними типами ГАМК-рецепторів і їх поширеність. З урахуванням цієї інформації стають зрозумілими деякі ланки патогенезу неврологічних захворювань. У той же час вплив на ГАМКергічну нейротрансмісію відкриває нові можливості як для симптоматичного, так і для патогенетичного лікування неврологічних розладів. Одним з незвичайних ефектів впливу на ГАМКергічну систему на різних рівнях центральної нервової системи є міорелаксація.

Ключові слова: γ -аміномасляна кислота; ГАМК-рецептори, гальмівна система центральної нервової системи; нейротрансмісія; міорелаксант

На сучасному етапі розвитку медичної науки ми багато уваги приділяємо механізму дії того чи іншого препарату і, виходячи з цього, дуже часто використовуємо ліки в широкого кола пацієнтів із різноманітною патологією. Одним з найбільш поширених і відомих на сьогодні середників у неврології (і не тільки) є γ -аміномасляна кислота (ГАМК), також активно вивчається її дія на різні види рецепторів нейронів головного мозку. Тому важливо приділити увагу якісним характеристикам ГАМК-рецепторів з метою розуміння перспективи й ефективності впливу на них.

Гамма-аміномасляна кислота (4-aminobutyric acid; 4-Aminobutanoic acid; GABA; Gamma-aminobutyric acid; 56-12-2; Piperidic acid) — найбільш поширений гальмівний нейротрансмітер у центральній нервовій системі.

Нейрони, які виробляють ГАМК, називаються ГАМКергічними нейронами, вони мають переважно гальмівні властивості. Дія середніх тонких нейронів (MSNs) є типовим прикладом пригнічуючої дії ГАМКергічних клітин у центральній нервовій системі.

В організмі ГАМК синтезується при декарбоксилюванні глутамату з використанням ферменту

L-глутамінової кислоти декарбоксилази і піридоксальфосфату як кофактора (PMID: 12467378). Існує дві ізоформи глутаматдекарбоксилази: GAD67 і GAD65. GAD67 розташована у всій цитоплазмі нейронів, а GAD65 в основному локалізована в пресинаптичних терміналях ГАМКергічних нейронів. Експресія останнього ферменту суттєво змінюється залежно від рівня активності нейрона [1].

Варто зазначити, що це включає перетворення головного збуджувача нейротрансмітера (глутамату) в основний гальмівний медіатор (ГАМК). Аніони глутамату безпосередньо пересуваються у везикули за градієнтом концентрації H^+ , яка в цих структурах висока. У випадку ГАМК за протонним градієнтом рухаються спочатку аніони Cl^- , які потім обмінюються на аніони ГАМК [2].

ГАМК діє через зв'язок зі специфічними рецепторами на плазматичній мембрані як пресинаптичних, так і постсинаптичних нейронів. У результаті відкриваються іонні канали, через які в клітину потрапляють негативно заряджені іони хлору або позитивно заряджені іони калію виходять з неї. Унаслідок цього відбувається зміна трансмембранного

потенціалу на від'ємний, що викликає гіперполяризацію мембрани.

Виділяють три класи рецепторів ГАМК: іонотропні ГАМК-А і ГАМК-С і метаботропні ГАМК-В рецептори. Рецептори ГАМК-А і ГАМК-С належать до суперсім'ї пентамерних ліганд-залежних іонних каналів із цистеїновою петлею (англ. Cys-loop receptors), які включають також нікотинний ацетилхоліновий рецептор, гліциновий рецептор і серотоніновий рецептор 5-HT₃ (5-hydroxytryptamine, or serotonin). Рецептори ГАМК-В належать до класу рецепторів, спряжених із G-білками [3].

Класифікація рецепторів ГАМК насамперед заснована на їх спорідненості до селективних лігандів. Рецептори, які мають спорідненість до бікукуліну (Bicuculline), були віднесені до класу А, а рецептори, які мають спорідненість до баклофену, — до класу В. Потім були виявлені рецептори, що не мали спорідненості до жодного цього ліганду, вони були віднесені до класу С. Селективним антагоністом рецепторів ГАМК-С є ТРМРА [(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl) methylphosphinic acid (TRMPA)]. Рецептори ГАМК-С складаються виключно з субодиниць ρ (ρ ho), які пов'язані із субодиницями рецептора ГАМК-А [4–6]. Хоча термін «ГАМК-рецептор» використовується часто, ГАМК-С можна розглядати як підтип у родині рецепторів ГАМК-А. Відмінності між рецепторами ГАМК-С і ГАМК-А є достатньо великими, щоб відносити їх до різних типів рецепторів ГАМК. Проте комітет з номенклатури IUPHAR рекомендував, щоб термін «ГАМК-С» більше не використовувався, а ρ -рецептори були позначені як підродина ρ -рецепторів ГАМК (ГАМК-А- ρ) [7].

Активация рецептора ГАМК-В за допомогою ГАМК викликає гіперполяризацію мембрани нейронів і, як наслідок, пригнічення вивільнення нейромедіаторів. На додаток до сайтів зв'язування для ГАМК рецептори ГАМК-А мають сайти зв'язування для бензодіазепінів, барбітуратів і нейростероїдів тощо. Рецептори ГАМК-А пов'язані з хлорид-іонними каналами. Канали рецепторів ГАМК-А проникні для іонів хлору й певною мірою — для бікарбонату. Отже, активация рецептора ГАМК-А викликає збільшення внутрішньоклітинного потоку хлорних іонів, що призводить до гіперполяризації мембран і пригнічення активності нейронів (PMID: 10561820). Необхідний градієнт іонів хлору підтримується калій-хлорним котранспортером KCC2 [8], який викачує іони хлору назовні після реалізації елементарної синаптичної події.

Крім того, активация рецепторів ГАМК-А призводить до так званого шунтуючого пригнічення, що знижує збудливість клітини незалежно від змін мембранного потенціалу [9]. Надмірне збудження цього рецептора викликає ремоделювання рецептора й можливу інвагінацію рецептора ГАМК. Як наслідок, подальше зв'язування ГАМК пригнічується, а гальмівні постсинаптичні потенціали більше не актуальні [10].

Рецептори ГАМК-А зазвичай є пентамерними білками, що складаються з різних субодиниць. Окремі

субодиниці можуть бути добре охарактеризовані щодо послідовності, рівня експресії та локалізації в нейроні, але в багатьох випадках далеко не ясно, які субодиниці співпрацюють разом для утворення пентамерного рецептора. Навіть якщо це відомо, розташування субодиниць пентамера не є очевидним [11].

Рецептори ГАМК-А у ссавців складаються як мінімум із 16 субодиниць, що згруповані в 7 класів. Комбінація цих субодиниць обумовлює існування множинності ізоформ рецепторів, при цьому композиція субодиниць визначає специфічність ефектів алостеричних модуляторів рецепторів ГАМК-А (таких як нейростероїди, цинк, бензодіазепіни й барбітурати). Композиція субодиниць також визначає кінетику активації рецепторів і може впливати на їх десенситизацію [12]. Цікаво, що наявність тих чи інших субодиниць у складі ГАМК-рецептора залежить від його локалізації. Так, наприклад, альфа-2-субодиниця зустрічається виключно у синапсах дендритів на органах-мішенях і ніколи — у гальмівних синапсах на початковому сегменті аксона [13].

У гіпокампі із 16 субодиниць рецепторів ГАМК-А тільки 10 експресуються в достатній кількості для того, щоб сформувати значну гетерогенність ГАМК-рецепторів у різних ділянках даної структури [14].

Теоретично велика кількість ГАМК-рецепторів може бути зібрана навіть в одній клітині, оскільки в деяких випадках було виявлено, що більше ніж вісім субодиницьних ізоформ експресуються в одній клітині. Основна доросла ізоформа, як правило, складається із субодиниць $\alpha 1$, $\beta 2$ і $\gamma 2$ (а саме з $\gamma 2\beta 2\alpha 1\beta 2\alpha 1$, які розташовані проти годинникової стрілки навколо центральної пори). Існує суттєва невизначеність щодо кількості існуючих у природі ізоформ ГАМК-А-рецепторів [11, 15–18]. Деякі субодиниці мають широку експресію по всій центральній нервовій системі. Інші субодиниці мають обмежений розподіл. Крайнім прикладом є субодиниця $\alpha 6$, що експресується тільки в одному клітинному типі — клітинах гранул мозочка. Іншим прикладом обмеженого розподілу є ρ -субодиниця, що виявляється головним чином, але не виключно у сітківці ока. За межами центральної нервової системи ГАМК-рецептори були виявлені в печінці, у гладких м'язах дихальних шляхів легень і в декількох типах імунних клітин [11, 19–23].

Рецептори ГАМК-А експресуються на постсинаптичних і позасинаптичних ділянках по всій нервовій системі й присутні на більшості нейронів. До цього часу не виявлено пресинаптичних рецепторів ГАМК-А [24]. Синаптична передача призводить до вивільнення ГАМК, що, у свою чергу, може відкривати канали для хлору ГАМК-рецепторів, створюючи тим самим коротке (мілісекундне) збільшення аніонної провідності, що призводить до гіперполяризації деполяризованої мембрани. Ці короткочасні події були названі фазовим гальмуванням. Тепер ясно, що ГАМК-рецептори також можуть локалізуватися на позасинаптичних ділянках і викликати тут так зване тонічне інгібування. Низькі концентрації ГАМК у відкритих середовищах відкри-

вають ці рецептори протягом більш тривалого періоду часу. У багатьох клітинах довгострокова транслокація заряду через позасинаптичні рецептори перевищує таку через синаптичні рецептори. Модуляція цього тонічного інгібування використовується з терапевтичною метою [11, 23].

Кілька субодиниць рецептора ГАМК-А можуть бути фосфорильовані різними серин-/треонін- і тирозинкіназами, хоча значення цієї модифікації для регулювання функції рецептора ГАМК-А залишається мало вивченим. Доведено, що фосфорилування модулює функцію каналу рецептора ГАМК-А. Вплив фосфорилування на функцію рецептора ГАМК-А залежить від субодиниці, а також від активності кінази й фосфатази. Було виявлено, що в пацієнтів з епілепсією спостерігається зменшення фосфорилування рецепторів ГАМК-А, при цьому не зменшувалася загальна кількість рецепторів ГАМК-А. Епілепсія змінює трафік через ГАМК-рецептори в гіпокампі. У зубчастій звивині було виявлено зменшене фосфорилування субодиниці $\beta 3$ ГАМК [26].

У рецепторах ГАМК-А існують молекулярні сайти, що відрізняються від сайтів для зв'язування з агоністами. Речовини, що діють на дані сайти, підвищують або знижують ефективність активації рецепторів ГАМК-А агоністами. Класичним прикладом є бензодеазепіновий сайт рецепторів ГАМК-А. Цей сайт є мішенню для низки препаратів, що використовують в клінічній практиці, — антиконвульсантів, седативних, гіпногенних речовин. Активація бензодіазепінового сайту веде до збільшення афінності щодо агоніста у визначеній групі, але не у всіх рецепторів ГАМК-А [27].

Іншим сайтом алостеричної модуляції є сайт барбітуратів. Барбітурати збільшують час відкритого стану й проникність каналу рецепторів [28].

Рецептори ГАМК-В пов'язані з тривимірним G-білком. Рецептори ГАМК-В непрямо пов'язані з K^+ -каналами [29]. Ці рецептори прямо пов'язані через G-білок із потенціалзалежними кальцієвими каналами N- і P/Q-типів, що залучені в процес синаптичного вивільнення нейротрансмітерів [30, 31]. Активовані ГАМК-В-рецептори можуть зменшувати провідність Ca^{2+} і пригнічувати продукцію цАМФ за допомогою внутрішньоклітинних механізмів, опосередкованих білками G. Метаболотропні рецептори ГАМК-В є гетеродимерами [32], що складаються з двох субодиниць: GBR1 і GBR2 [33]. Встановлено, що рецептори ГАМК-В можуть локалізуватися як на пре-, так і на постсинаптичних мембранах [34, 35].

Пресинаптичне гальмування може виникати в результаті активації рецепторів ГАМК-В на нервових терміналях, що викликає зниження потоку Ca^{2+} у клітину, тим самим зменшуючи вивільнення нейромедіаторів. У постсинаптичних локусах ГАМК-В рецептори запускають каскад реакцій, що ведуть до відкриття калієвих каналів, які пов'язані з G-білком [36, 37].

Постсинаптичним ефектом активації рецепторів ГАМК-В є тривала гіперполяризація, що виникає після

«швидкого» іонотропного компонента ГАМКергічної передачі [38].

За композицією рецептори ГАМК-С можна вважати філогенетично найбільш старими серед іонотропних ГАМК-рецепторів [38, 39]. Цей тип рецепторів об'єднує гомовимірні рецептори, що складаються тільки з ρ -субодиниць, які, у свою чергу, поділяються на три підкласи: $\rho 1$, $\rho 2$, $\rho 3$ [40]. Ці субодиниці в найбільшій кількості знаходяться в сітківці ссавців і виявляються в гіпокампі [42–44].

ГАМК-С-рецептори мають відмінний від ГАМК-А-рецепторів профіль. Вони нечутливі до бікукуліну, алостеричних модуляторів і специфічних агоністів ГАМК-А-рецепторів. Існують специфічні агоністи й антагоністи ГАМК-С-рецепторів, неефективні щодо ГАМК-А-рецепторів. Отже, питання про те, чи слід виділяти рецептори ГАМК-С в окремий клас, є дискусійним.

Після вивільнення в синапс вільна ГАМК, що не зв'язується ні з ГАМК-А, ні з ГАМК-В рецепторними комплексами, може поглинатися нейронами, астроцитами й гліальними клітинами. Вважають, що існує чотири різних транспортерних білки мембрани для ГАМК (GAT-1, GAT-2, GAT-3 і BGT-1), які відрізняються своїм розподілом у центральній нервовій системі й опосередковують поглинання синаптичної ГАМК у нейрони й гліальні клітини [45]. Ці транспортери локалізуються як в астроцитах, так і в самих нейронах. Оскільки транспорт є електрогенним, аніон амінокислоти переноситься разом із двома катіонами Na^+ і одним аніоном Cl^- . Указані типи транспортерів різняться за специфікою локалізації. Так, наприклад, у нейронах GAT1 на відміну від GAT3 майже відсутні [46, 47].

Дуже важливим є той факт, що форми ГАМКергічного гальмування різноманітні. По-перше, принциповим є те, яка клітина гальмується — гальмівна або збудлива [48, 49]. Якщо гальмувати ГАМКергічні інтернейрони, то кінцевим результатом буде підвищення збудливості нейронного ланцюга (мережі). Якщо гальмування підлягають збудливі пірамідні клітини, то це призводить до зниження збудливості відповідної групи нейронів. Більше того, від типу постсинаптичної клітини залежить моделюючий вплив на пресинаптичну терміналь [50].

По-друге, важливою є ділянка постсинаптичної клітини, на якому знаходяться ГАМКергічні синапси. Відповідно до морфологічних і функціональних особливостей ГАМКергічних нейронів виділяють ГАМКергічні нейрони, аксони яких закінчуються на дендритах клітин-мішеней; це дозволяє інтернейронам контролювати вхід основної клітини, впливаючи на поширення кальцієвих потоків від дендриту до соми. Інший тип ГАМКергічних нейронів — інтернейрони, аксони яких селективно проєктуються на тіло (сому) постсинаптичної клітини. Вплив такого зв'язку контролює генерацію потенціалів дії клітинно-мішенню [51].

По-третє, ГАМКергічні нейрони різняться за типом кальцієвого струму, що бере участь у вивільненні переносника ГАМК у їх терміналях.

Слід враховувати, що окрім традиційної квантової синаптичної передачі існує тонічна форма ГАМКергічного гальмування. Такий потік постійно присутній у клітинах мозочка, кори, таламуса й гіпокампа [52–57]. Такий тип гальмування залучений у процес епілептогенезу, оскільки під час цього процесу відбувається зниження інтенсивності дендритного, але не соматичного гальмування [58, 59].

Підтип ГАМК-А рецепторів регулює збудливість нейронів і швидкі зміни відчуття страху, такі як тривога, паніка й гостра стресова реакція (PMID: 10561820). Препарати, що діють як агоністи рецепторів ГАМК (відомі як аналоги ГАМК або ГАМКергічні препарати) або збільшують доступну кількість ГАМК, як правило, мають розслаблюючі, антитривожні й протисудомні ефекти. Наприклад, препарати, що стимулюють рецептори ГАМК-А, такі як бензодіазепіни й барбітурати, чинять анксиолітичний і протисудомний вплив через ГАМК-опосередковане зниження нейрональної збудливості, що ефективно підвищує судомний поріг [59].

Було виявлено дефіцит ГАМК у спинномозковій рідині й мозку за даними багатьох експериментальних і клінічних досліджень при епілепсії. Композиція субодиниць рецепторів ГАМК-А у нейронах може змінюватися під час епілептогенезу [60]. Спостерігається зниження зв'язування з ГАМК-А рецепторами в дослідженні з використанням позитронно-емісійної томографії в пацієнтів із панічними розладами. Низький рівень ГАМК у плазмі спостерігався в пацієнтів із депресією, він може бути корисним маркером для диференціювання розладів настрою. ГАМК відіграє важливу роль в ембріональному розвитку, особливо розвитку людини [61]. У той же час антагоністи ГАМК-А або інгібітори метаболізму ГАМК можуть викликати судоми. Синдроми спастичності й мимовільні рухи, як при хворобі Паркінсона, атаксії Фрідріха, дискінезії і хорей Хантінгтона, супроводжуються низьким рівнем ГАМК. Низка досліджень із використанням від 2 до 3 г ГАМК, що вводилися перорально, показали ефективність при різних синдромах епілепсії та спастичності.

Речовини, що підвищують рівень ГАМК, також корисні для зниження артеріального тиску при артеріальній гіпертензії. Рівень ГАМК знижується при різних типах енцефалопатій. Рівень ГАМК знижується при гіпоглікемії. Виявлено, що ГАМК знижує рівень цукру в крові у хворих на цукровий діабет. Хронічні синдроми ураження мозку також супроводжуються дефіцитом ГАМК. Слід зазначити, що вітамін B₆, марганець, таурин і лізин можуть збільшити як синтез ГАМК, так і її ефекти, тоді як аспарагінова й глутамінова кислота, ймовірно, інгібують ефекти ГАМК [62].

Незвичайно високі рівні ГАМК (особливо в мозку) можуть бути токсичними. ГАМК може функціонувати як нейротоксин і метаботоксин. Нейротоксин являє собою сполуку, що пошкоджує мозок і/або нервову тканину. Метаботоксин є ендегенним метаболітом, що негативно впливає на здоров'я при постійно високих рівнях. Хронічно високі рівні ГАМК можуть бути пов'язані принаймні з п'ятьма вродженими розлада-

ми метаболізму: D-2-гідроксиглутаровою ацидурією (D-2-hydroxyglutaric aciduria), 4-гідроксибутировою ацидурією/дефіцитом янтарної семіальдегіддегідрогенази (4-hydroxybutyric aciduria/succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency), дефіцитом ГАМК-трансаміназ, гомокарнозинозом (homocarnosinosis) і гіпербетааланінемією (hyper beta-alaninemia). Майже всі ці стани пов'язані із судомами, гіпотонією, інтелектуальним дефіцитом, макроцефалією, енцефалопатією та іншими серйозними неврологічними або нервово-м'язовими проблемами. Збільшення рівня ГАМК, здається, змінює функцію рецептора ГАМК-В, що може відігравати певну роль у тоніко-клонічних нападах, які часто спостерігаються в пацієнтів із вищевказаними розладами.

Фармакологія ГАМК-рецепторів має широке застосування в дослідженнях і клінічній практиці. Численні препарати діють на ортостеричні й алостеричні ділянки по всьому рецептору. Анальгетики, алкоголь, анестетики, бензодіазепіни, барбітурати й нейростероїди, як відомо, модулюють рецептор ГАМК-А алостерично (як позитивні (активуючі) модулятори). Барбітурати є одними з перших антиконвульсантів і діють як позитивні алостеричні модулятори. Зв'язування барбітурату з рецептором ГАМК-А викликає збільшення середнього часу відкриття активованого рецептора, що призводить до збільшення макроскопічного струму. При високих концентраціях ці сполуки можуть безпосередньо полегшувати активацію рецептора й ставати все більш неселективними.

На противагу цьому бікукулін і бета-карболіни, як і пікротоксин і деякі інсектициди, діють як конкурентні антагоністи й зворотні агоністи ГАМК-А-рецепторів, як і блокатори рецептор-асоційованих хлорних каналів відповідно [61].

Одним з найбільш яскравих прикладів незвичайного використання впливу на ГАМК-рецептори, а саме конкурентного гальмування ГАМК-А-рецепторів, з терапевтичною метою є дія міорелаксанта центральної дії тіоколікозиду, що успішно використовується протягом багатьох років у клініці при спастичності різного генезу. Терапевтичне застосування препарату дає міорелаксуючий ефект при гострому й хронічному болю в попереку, цервікобрахіяльній нейралгії, персистуючому тортиколізі, післятравматичному й післяоперативному болю [62]. Крім того, діюча речовина тіоколікозид оточена в капсулі допоміжними речовинами (лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат; склад капсули: титану діоксид (E 171), желатин), які в даному випадку обумовлюють додатковий знеболюючий і протизапальний ефект препарату.

Тіоколікозид є напівсинтетичним похідним натурального алколюду колхіцину, що має міорелаксуючу активність за рахунок конкурентного пригнічення зв'язку рецепторів ГАМК-А на мембранах нейронів головного мозку й зв'язування стрихніну з гліциновими рецепторами в спинному мозку й стовбурі головного мозку. Іншими словами, тіоколікозид є потенційним антагоністом ГАМК-А-рецепторів, він інгібує актив-

ність стрихнін-чутливих гліцинових рецепторів на супраспинальному рівні, переважно в стовбурі головного мозку, де за регуляцію м'язового тону відповідають такі структури, як нижні оливи, ядра ретикулярної форми, червоні ядра тощо [61]. Зміна активності зазначених структур (через пригнічення ГАМКергічного гальмування) через відповідні низхідні шляхи впливає на мотонейрони передніх роїв спинного мозку й чинить регулюючий вплив, зменшуючи надмірний тонус відповідних м'язів. Слід зазначити, що ГАМК-рецептори можуть бути розташовані як на активуючих, так і на гальмівних нейронах, що, відповідно, дає протилежні ефекти. З найбільшою ймовірністю, пригнічення ГАМК нейротрансмісії на супраспинальному рівні призводить до збільшення гальмівного впливу на базисний тонус скелетних м'язів на рівні сегментарного апарату спинного мозку [63].

Було виявлено, що тіоколікозид є агоністом функції ГАМК-А-рецепторів на клітинах Пуркінє — ГАМКергічних клітинах півкуль мозочка [64], що може обумовлювати регулюючий механізм дії препарату на тонус у м'язах, який формується за участі мозочка й відповідних низхідних впливів на мотонейрони спинного мозку.

Одним з основних гальмівних медіаторів спинного мозку є гліцин, який, активуючи гальмівні структури спинного мозку (клітини Реншоу й інгібіторні інтернейрони), зменшує активність мотонейронів і, відповідно, тонус у скелетних м'язах [65].

Зазначається, що тіоколікозид проявляє себе як алостерична сполука (іншими словами, регулює функцію рецептора), яка діє на стрихнін-чутливі гліцинові рецептори в стовбурі головного мозку й спинному мозку, що може викликати міорелаксуючий ефект [66].

Дія на рівні спинного мозку умовно може бути спрямована на дві мішені: перша з них — це мотонейрони, розташовані в передніх рогах, гальмування яких приводить до зниження тону м'язів. Друга мішень — це нейрони ядра задніх роїв, гальмування яких перешкоджає передачі ноцицептивних імпульсів і підсилює гальмівні імпульси на передні роги — мотонейрони. Не виключений міметичний вплив і на проміжні гальмівні нейрони, що підсилює зазначений ефект. Такий механізм дії може мати патогенетичний вплив на запобігання сенситизації клітин задніх роїв спинного мозку й розвитку нейропатичного болю, особливо в гострий період захворювання [61].

Низка досліджень показали, що речовини, які блокують або знижують ГАМКергічну або гліцинергічну трансмісію, мають проконвульсантну й епілептогенну активність. Застосування тіоколікозиду супроводжується підвищенням ризику викликати епілептогенну активність, тому препарат застосовують в обмежений період часу, достатній для виникнення терапевтичного ефекту, з мінімальним ризиком виникнення побічної дії.

Слід відмітити, що особлива форма тіоколікозиду у вигляді інноваційного крему, що з'явилася на вітчизняному ринку, не тільки має на меті більш локальний

та інтенсивний вплив на уражені м'язи, але і є спробою забезпечити введення в організм препарату з міорелаксуючою дією новим шляхом. Локальний вплив трансдермальним шляхом пов'язаний із протизапальним та анагетичним впливом на міофасціальну тканину. З іншого боку, незначна частина препарату потрапляє в мікроциркуляторне русло дерми та м'яза, що обумовлює міорелаксуючий ефект.

Безпечність препарату (у різних формах випуску) була доведена в клінічних випробовуваннях і багатьох клінічних дослідженнях, які довели ефективність тіоколікозиду у гамуванні болю й м'язового спазму в пацієнтів із дорсолюмбоішіалгією та болем у шийному відділі хребта [67].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Soghomonian J.J., Martin D.L. Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? *Trends Pharmacol. Sci.* 1998. Vol. 19. № 12. 500-505.
2. Fykse E.M., Fonnum F. Amino acid neurotransmission: dynamics of vesicular uptake. *Neurochem. Res.* 1996. Vol. 21. № 9. P. 1053-1060.
3. Bormann J. The "ABC" of GABA receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000. Vol. 21. № 1. P. 16-19.
4. Baur R., Kaur K.H., Sigel E. Structure of $\alpha 6\beta 3\delta$ GABAA receptors and their lack of ethanol sensitivity. *J. Neurochem.* 2009. Vol. 111. P. 1172-1181.
5. Sigel E., Baur R., Trube G., Möhler H., Malherbe P. The effect of subunit composition of rat brain GABAA receptors on channel function. *Neuron.* 1990. Vol. 5. P. 703-711.
6. Minier F., Sigel E. Positioning of the subunit isoforms confers a functional signature to aminobutyric acid type A receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. 101. 7769-7774.
7. Betz H. Ligand-gated ion channels in the brain: the amino acid receptor superfamily. *Neuron.* 1990. Vol. 5. P. 383-392.
8. Rivera C., Voipio J., Payne J.A. et al. The K^+/Cl^- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature.* 1999. Vol. 397. № 6716. P. 251-255.
9. Ernst M., Bruckner S., Boresch S., Sieghart W. Comparative models of GABAA receptor extracellular and transmembrane domains: important insights in pharmacology and function. *Mol. Pharmacol.* 2005. 68. 1291-1300.
10. Miller P.S., Smart T.G. Binding, activation, and modulation of Cys loop receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. 31. 161-1749.
11. Sigel E., Steinmann M.E. Structure, Function, and Modulation of GABAA Receptors. *The journal of biological chemistry.* 2012. Vol. 287. № 48. P. 40224-40231.
12. Bianchi M.T., Haas K.F., Macdonald R.L. Structural determinants of fast desensitization and desensitization-deactivation coupling in GABA receptors. *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. № 4. P. 1127-1136.
13. Nusser Z., Sieghart W., Benke D. et al. Differential synaptic localization of two major gamma-aminobutyric acid type A receptor α subunits on hippocampal pyramidal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. № 21. P. 11939-11944.
14. Sperk G., Schwarzer C., Tsunashima K. et al. GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus. I: immunocytochemical dis-

tribution of 13 subunits. *Neuroscience*. 1997. Vol. 80. № 4. P. 987-1000.

15. Whiting P.J., McKernan R.M., Wafford K.A. Structure and pharmacology of vertebrate GABAA receptor subtypes. *Int. Rev. Neurobiol.* 1995. 38. 95-138.

16. Tretter V., Ehya N., Fuchs K., Sieghart W. Stoichiometry and assembly of a recombinant GABAA receptor subtype. *J. Neurosci.* 1997. 17. 2728-2737.

17. Baumann S.W., Baur R., Sigel E. Forced subunit assembly in 122 GABAA receptors. Insight into the absolute arrangement. *J. Biol. Chem.* 2002. 277. 46020-46025.

18. Baur R., Minier F., Sigel E. A GABAA receptor of defined subunit composition and positioning: concatenation of five subunits. *FEBS Lett.* 2006. 580. 1616-1620.

19. Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution, and function of GABAA receptor subtypes. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002. 2. 795-816.

20. Minuk G.Y., Zhang M., Gong Y., Minuk L., Dienes H., Pettigrew N., Kew M., Lipschitz J., Sun D. Decreased hepatocyte membrane potential differences and GABAA-3 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2007. 45. 735-745.

21. Mizuta K., Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J. R., Zhang Y., Panettieri R.A. Jr., Yang J., Emala C.W. Sr. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. 294. L1206-L1216

22. Alam S., Laughton D.L., Walding A., Wolstenholme A.J. Human peripheral blood mononuclear cells express GABAA receptors subunits. *Mol. Immunol.* 2006. 43. 1432-1442.

23. Bjurström H., Wang J., Ericsson I., Bengtsson M., Liu Y., Kumar-Mendu S., Issazadeh-Navikas S., Birnir B. GABA, a natural immunomodulator of T lymphocytes. *J. Neuroimmunol.* 2008. 205. 44-50.

24. Miller S.L., Yeh H.H. Neurotransmitters and Neurotransmission in the Developing and Adult Nervous System. *Conn's Translational Neuroscience*. 2017.

25. Maguire J.L., Stell B.M., Rafizadeh M., Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABAA receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat. Neurosci.* 2005. 8. 797-804.

26. Olsen R.W., DeLorey T.M. GABA Receptor Physiology and Pharmacology. *Basic Neurochemistry*. 6th edition. 1999.

27. Johnston G.A. GABA A receptor pharmacology. *Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 69. № 3. P. 173-198.

28. Eghbali M., Gage P.W., Birnir B. Pentobarbital modulates gamma-aminobutyric acid-activated single-channel conductance in rat cultured hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 2000. Vol. 58. № 3. 463-469.

29. Nishikawa M., Hirouchi M., Kuriyama K. Functional coupling of G_i subtype with GABA B receptor/adenylyl cyclase system: analysis using a reconstituted system with purified GTP-binding protein from bovine cerebral cortex. *Neurochem. Int.* 1997. Vol. 31. № 1. P. 21-25.

30. Mintz I.M., Bean B.P. GABA B receptor inhibition of P-type Ca²⁺ channels in central neurons," *Neuron*. 1993. Vol. 10. № 5. P. 889-898.

31. Anwyl R. Modulation of vertebrate neuronal calcium channels by transmitters. *Brain Res. Rev.* 1991. Vol. 16. № 3. P. 265-281.

32. Mohler H., Fritschy J.M. GABA B receptors make it to the topas dimers. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999. Vol. 20, № 3. P. 87-89.

33. Jones K.A., Borowsky B., Tamm J.A. et al. GABA(B) receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA(B)R1 and GABA(B)R2. *Nature*. 1998. Vol. 396. № 6712. P. 674-679.

34. Couve A., Moss S.J., Pangalos M.N. GABA B receptors: a new paradigm in G protein signaling. *Mol. Cell Neurosci.* 2000. Vol. 16. № 4. P. 296-312.

35. Mott D.D., Lewis D.V. The pharmacology and function of central GABA B receptors. *Int. Rev. Neurobiol.* 1994. Vol. 36. Vol. 97-223.

36. Misgeld U., Bijak M., Jarolimek W. A physiological role for GABA B receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1995. Vol. 46. № 4. P. 423-462.

37. Andrade R., Malenka R.C., Nicoll R.A. A G protein couples serotonin and GABA B receptors to the same channels in hippocampus. *Science*. 1986. Vol. 234. № 4781. P. 1261-1265.

38. Scanziani M. GABA spillover activates postsynaptic GABA(B) receptors to control rhythmic hippocampal activity. *Neuron*. 2000. Vol. 25. № 3. P. 673-681.

39. Bormann J., Feigenspan A. GABAC receptors. *Trends Neurosci.* 1995. Vol. 18. № 12. P. 515-519.

40. Zhang D., Pan Z.H., Awobuluyi M. et al. Structure and function of GABA(C) receptors: a comparison of native versus recombinant receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001. Vol. 22. № 3. P. 121-132.

41. Enz R., Brandstatter J.H., Hartveit E. et al. Expression of GABA receptor rho 1 and rho 2 subunits in the retina and brain of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 1995. Vol. 7. № 7. P. 1495-1501.

42. Wegelius K., Pasternack M., Hiltunen J.O. et al. Distribution of GABA receptor rho subunit transcripts in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 1998. Vol. 10. № 1. P. 350-357.

43. Enz R., Cutting G.R. GABAC receptor rho subunits are heterogeneously expressed in the human CNS and form homo- and heterooligomers with distinct physical properties. *Eur. J. Neurosci.* 1999. Vol. 11. № 1. P. 41-50.

44. Ogurusu T., Yanagi K., Watanabe M. et al. Localization of GABA receptor rho 2 and rho 3 subunits in rat brain and functional expression of homooligomeric rho 3 receptors and heterooligomeric rho 2 rho 3 receptors. *Receptors Channels*. 1999. Vol. 6. № 6. P. 463-475.

45. Schousboe A. Pharmacological and functional characterization of astrocytic GABA transport: a short review. *Neurochem. Res.* 2000. 25, Nos. 9/10. P. 1241-1244.

46. Kavanaugh M.P., Ariza J.L., North R.A. et al. Electrogenic uptake of gamma-aminobutyric acid by a cloned transporter expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. № 31. P. 22007-22009.

47. Cammack J.N., Rakhilin S.V., Schwartz E.A. A GABA transporter operates asymmetrically and with variable stoichiometry. *Neuron*. 1994. Vol. 13. № 4. P. 949-960.

48. Freund T.F., Gulyas A.I. Inhibitory control of GABA-ergic interneurons in the hippocampus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997. Vol. 75. № 5. P. 479-487.

49. Freund T.F., Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*. 1996. Vol. 6. № 4. P. 347-470.

50. Scanziani M., Gahwiler B.H., Chazpak S. Target cell-specific modulation of transmitter release at terminals from a single axon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998. Vol. 95. № 20. P. 12004-12009.

51. Miles R., Toth K., Gulyas A.I. et al. Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus. *Neuron*. 1996. Vol. 16. № 4. P. 815-823.

52. Brickley S.G., Cull-Candy S.G., Farrant M. Development of a tonic form of synaptic inhibition in rat cerebellar granule cells resulting from persistent activation of GABA A receptors. *J. Physiol.* 1996. Vol. 497. № 3. P. 753-759.

53. Wall M.J., Usowicz M.M. Development of action potential-dependent and independent spontaneous GABAA receptor-mediated currents in granule cells of postnatal rat cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 1997. Vol. 9. № 3. P. 533-548.
54. Salin P.A., Prince D.A. Spontaneous GABA A receptor-mediated inhibitory currents in adult rat somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 1996. Vol. 75. № 4. P. 1573-1588.
55. Liu Q.Y., Vautrin J., Tang K.M. et al. Exogenous GABA persistently opens Cl⁻ channels in cultured embryonic rat thalamic neurons. *J. Membrane Biol.* 1995. Vol. 145. № 3. P. 279-284.
56. Otis T.S., Staley K.J., Mody I. Perpetual inhibitory activity in mammalian brain slices generated by spontaneous GABA release. *Brain Res.* 191. 545. Nos. 1/2. P. 142-150.
57. Bai D., Zhu G., Pennefather P. et al. Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by gamma-aminobutyric acid(A) receptors in hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 2001. Vol. 59. № 4. P. 814-824.
58. Cossart R., Dinocourt C., Hirsch J.C. et al. Dendritic but not somatic GABA-ergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat. Neurosci.* 2001. Vol. 4. № 1. P. 52-62.
59. Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия). *Нейрофизиология/Neurophysiology.* 2002. Т. 34. № 1. С. 81-92.
60. Brooks-Kayal A.R., Shumate M.D., Jin H. et al. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat. Med.* 1998. Vol. 4. № 10. P. 1166-1172.
61. Mascia M.P., Bachis E., Obili N. et al. Thiocolchicoside inhibits the activity of various subtypes of recombinant GABAA receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *EJP.* 2007. № 558. P. 37-42.
62. Umalkar A.R., Bavaskar S.R., Yewale P.N. Thiocolchicoside as muscle relaxant: A review. *IJPBS.* 2011. Vol. 1. Issue 3. P. 364-371.
63. Gervasi M., Sisti D., Benelli P. et al. The effect of topical thiocolchicoside in preventing and reducing the increase of muscle tone, stiffness, and soreness. *Medicine.* 2017. № 96. 30(e7659).
64. Carta M., Murru L., Botta P. et al. The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system. *Neuruparmacology.* 2006. № 51. P. 805-815.
65. O'Dwyer N.J., Ada L., Neilson P.D. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain.* 1996. 119. P. 1737-1749.
66. Cimino M., Marini P., Cattabeni F. Interaction of thiocolchicoside with [3H]strychnine binding sites in rat spinal cord and brainstem. *Eur. J. Pharmacol.* 1996. № 318(1). P. 201-4.
67. Botica N. Digital latin American and Caribbean medical magazine. 2015. № 47.

Отримано/Received 30.08.2019

Рецензовано/Revised 12.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 18.09.2019 ■

Трещинский М.А.¹, Поливода М.В.²

¹Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина.

²КНП «Херсонская городская клиническая больница им. А.С. Лучанского», г. Херсон, Украина

Некоторые аспекты патогенетического воздействия на ГАМКергическую систему

Резюме. В статье приведены современные данные о строении, классификации, различии между разными типами ГАМК-рецепторов и их распространенности. С учетом этой информации становятся понятными некоторые звенья патогенеза неврологических заболеваний. В то же время влияние на ГАМКергическую нейротрансмиссию открывает новые возможности как для симптоматического, так и для патогенетического

лечения неврологических расстройств. Одним из необычных эффектов воздействия на ГАМКергическую систему на различных уровнях центральной нервной системы является миорелаксация.

Ключевые слова: γ-аминомасляная кислота; ГАМК-рецепторы; тормозная система центральной нервной системы; нейротрансмиссия; миорелаксант

M.A. Trishchynska¹, M.V. Polivoda²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²O.S. Luchanskyi Kherson City Clinical Hospital, Kherson, Ukraine

Some aspects of pathogenetic impact on the GABAergic system

Abstract. The article presents up-to-date data on the structure, classification, differences between different types of gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors and their prevalence. Given this information, some links in the pathogenesis of neurological diseases become clear. At the same time, the impact on GABAergic neurotransmission opens new possibilities for both symptomatic

and pathogenetic treatment of neurological disorders. One of the unusual effects on the GABAergic system at different levels of the central nervous system is muscle relaxation.

Keywords: γ-aminobutyric acid; GABA receptors; inhibitory system of the central nervous system; neurotransmission; muscle relaxant