# Содержание

Введение

1 Универсальный регулятор

1.1 Поиски лекарств

1.2 Ноотропил и другие лекарственные средства

1.3 Структура и химический состав Ивадала

1.4 Механизм действия

2 Метаболиты ГАМК в организме

2.1 Предполагаемые механизмы действия: влияние на систему ГАМК

2.2 Предполагаемые механизмы действия: влияние на систему дофамина

2.3 Предполагаемые механизмы действия: опиоидные рецепторы

2.4 Другие центральные эффекты ГОМК, изученные в исследованиях на животных

2.5 Влияние на сон и гормоны роста

2.6 Лечение наркотической зависимости

2.7 Нежелательные эффекты ГОМК

2.8 Лечение бутиратных интоксикаций

2.9 Механизмы внезапного пробуждения

Заключение

Список использованных источников

# Введение

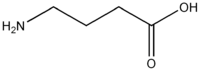
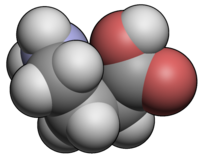
Человеческий мозг - сложнейшая живая система, которая порой начинает давать сбои из-за переутомления, болезней, возрастных процессов. Поиск веществ, способных помочь мозгу в экстренных ситуациях, ведется фармакологами давно. Одной из важнейших удач было открытие гамма-аминомасляной кислоты, "главнокомандующего" тормозными процессами мозга.

В школе нас учат, что мозг и нервы работают исключительно с помощью электричества. В самом деле, нервные клетки отправляют свои «приказы» в виде электрических импульсов. Но волокна, по которым бегут эти импульсы, напрямую не соприкасаются с клетками, выполняющими «приказы». Между нервным окончанием и клеткой-исполнительницей лежит пространство, которое называется синаптическая щель. Место же контакта нервного волокна с клеткой получило наименование синапс. Механизмы передачи и движения нервного импульса до конца не изучены и являются темой для споров в научном обществе. Но что достоверно известно – ГАМК И её метаболит ГОМК являются одними из основных нейромедиаторов организма, а их изучение является перспективным при лечении болезней, связанных с нарушением функционирования мозга. Передача нервного импульса похожа на посылку телеграммы: сначала действует ток, бегущий по нервному волокну, потом готовится "письменное сообщение", которое передается через синаптическую щель с помощью химических веществ, и только потом клетка-исполнитель получает "приказ". Нас интересует среднее звено этого процесса - события в синапсе. В нервных окончаниях вырабатываются и выделяются особые химические вещества - передатчики нервных импульсов, или медиаторы. Они поступают в синаптическую щель. Их молекулы и являются носителями информации, передающими "приказ". расположены особые белки, которые захватывают плавающие в синаптической щели передатчики-медиаторы и затем запускают сложные физико-химические процессы в клетке. Результатом этого может быть множество самых разных реакций в организме. Но в основе всех функций, в том числе и сложной функции центральной нервной системы, лежит тонкое взаимодействие основных процессов нервной деятельности - возбуждения и торможения. Возбуждение - это состояние активности нервных клеток, когда они вырабатывают и отправляют по своим отросткам нервные импульсы, а торможение - состояние невосприимчивости к внешним раздражителям.

Первые, наиболее хорошо изученные передатчики нервного импульса - это ацетилхолин и адреналин (см. "Наука и жизнь" № 5, 1991 г.). Они работают, передавая "приказы" от мозга к мышцам, к железам, сердцу, сосудам. Оба медиатора могут обеспечивать как торможение, так и возбуждение. Например, ацетилхолин вызывает усиление сокращений мышц кишечника, но замедляет работу сердца. Адреналин вызывает спазмы сосудов, но расслабляет бронхи. В мозге одни нейроны или даже целые отделы мозга возбуждаются ацетилхолином и адреналином, другие - тормозятся.

Но эти медиаторы работают только в 10% нейронов мозга. А каким же образом обеспечивается снижение общей активности мозга, например сон? Это долго оставалось неясным. Однако ученые предполагали, что в мозге должны быть вещества, которые обеспечивали бы уменьшение активности нервной системы в целом. И такое универсальное вещество, вызывающее торможение, через некоторое время было обнаружено. Им оказалась гамма-аминомасляная кислота, которую в дальнейшем мы будем называть сокращенно - ГАМК.

## 1 Универсальный регулятор



Впервые гамма-аминомасляную кислоту обнаружили в мозге Е. Робертс и С. Френкель в 1950 году. Но ее главное свойство открыл в 1963 году английский ученый К. Крневич. Он изучал электрические потенциалы, которые возникают в соответствующих участках коры головного мозга при раздражении кожи, а также и любых других органов чувств. Исследователь подвел к нейрону, воспроизводящему такие электрические потенциалы, две микропипетки. Одну из них ввел в тело нейрона и через нее регистрировал возникновение электрического потенциала - возбуждение, а другую оставил снаружи и заполнил раствором ГАМК в ничтожной концентрации 10-14М. Когда аминокислота поступала из пипетки к нейрону, она полностью подавляла импульсы в чувствительных клетках коры головного мозга.

Чуть позднее японские исследователи подтвердили эти результаты. Опыты были воспроизведены и автором статьи. Стало ясно, что ГАМК может тормозить любые электрические потенциалы как в коре, так и в других участках мозга. Это вещество вырабатывается и выделяется именно в тех областях мозга, которые ответственны за торможение нервной активности. Считается, что ГАМК обеспечивает передачу тормозящих импульсов приблизительно в 30-50% синапсов клеток мозга.

В головной мозг кошки (рис. 1), находящейся под наркозом, вводят электрод, к которому прикладывают фильтровальную бумажку, смоченную раствором ГАМК. После раздражения нерва на передней лапе записывают вызванные потенциалы на экране осциллографа. Амплитуда потенциала отражает число возбужденных нейронов и их способность к восприятию внешнего импульса. При воздействии физиологическим раствором потенциалы не изменяются (график вверху), при поступлении раствора ГАМК постепенно происходит торможение нервных клеток (график внизу).

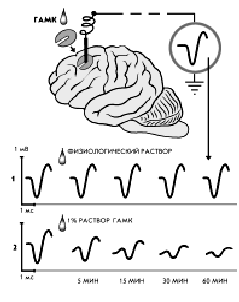


Рис. 1 Схема опыта, демонстрирующего тормозящее действие гамма аминомасляной кислоты на нервные клетки

Аминокислота вырабатывается в цитоплазме нервной клетки, а с приходом импульса выделяется в синаптическую щель. Там специальные белки-рецепторы взаимодействуют с ГАМК таким образом, что в мембране клетки-исполнителя открываются поры (Рис.2). Через них внутрь клетки поступают ионы хлора, которые находятся в избытке в межклеточной жидкости. Проникновение хлора в клетку и вызывает в ней состояние торможения.

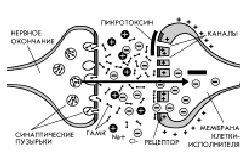


Рис.2 Схема участия ГАМК в торможении импульсов нервных клеток

В покое в протоплазме клеток преобладают отрицательные заряды, а на поверхности мембраны скапливаются положительные - клетка находится в состоянии умеренной деполяризации и готова к возбуждению. При воздействии активирующего медиатора происходит выравнивание зарядов по обе стороны мембраны - деполяризация, что ведет к возбуждению клетки.

Тормозной импульс вызывает выработку синаптических пузырьков, которые выходят в синаптическую щель и выбрасывают ГАМК. Молекулы ГАМК соединяются с рецепторами, каналы в мембране открываются, и ионы хлора выходят в протоплазму, увеличивая отрицательный заряд внутри клетки и разность потенциалов на мембране. В результате обычное возбуждение клетки становится невозможным и возникает состояние торможения. Препарат пикротоксин препятствует этим процессам, воздействуя на каналы в мембране клетки-исполнителя.

Было показано, что торможение может происходить либо вследствие влияния посторонних раздражителей на текущую деятельность (внешнее, безусловное торможение), либо вследствие обучения (внутреннее торможение). Внутреннее торможение возникает в структурах головного мозга при повторении любых раздражителей без биологически значимого подкрепления и выражается в исчезновении периферических реакций (вегетативных, секреторных, двигательных: автоматических и произвольных), ориентировочных либо условнорефлекторных, исходно вызываемых этими раздражителями. Внутреннее торможение не тождественно утомлению. Оно имеет активную природу. В поведенческом плане природа внутреннего торможения как специфического нервного процесса проявляется в том, что в случае присоединения тормозного стимула к активирующему этот стимул снижает интенсивность условного рефлекса. Кроме того, заторможенные при повторении неподкрепляемого стимула реакции временно восстанавливаются при изменении условий опыта, в том числе при изменении интенсивности либо времени действия тормозного раздражителя. Открытие школой Павлова специфического тормозного процесса, возникающего в результате обучения, является не менее фундаментальным достижением нейрофизиологии, чем выявление механизмов и закономерностей образования новых активных форм поведения. Именно внутреннее торможение обеспечивает возможность тончайшего приспособления животных и человека к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Оно определяет выбор наиболее адекватных форм поведения, затормаживая, ограничивая выход возбуждения на периферию, и не только на периферию, но и в сферу сознания, предотвращая тем самым осуществление бесчисленного множества реакций, не соответствующих данной ситуации, ненужных для текущего образа действий и мышления. Внутреннее торможение играет решающую роль в организации правильного социального поведения человека, в реализации самых разнообразных форм его деятельности, от элементарных бытовых навыков до высших форм творческой активности. Согласно представлению И.П.Павлова, научная деятельность человека заключается в поиске, отборе и закреплении гипотез, соответствующих действительности, и в отбрасывании, затормаживании неправильных, ошибочных умозаключений.

Но ее главное свойство открыл в 1963 году английский ученый К. Крневич. Он изучал электрические потенциалы, которые возникают в соответствующих участках коры головного мозга при раздражении кожи, а также и любых других органов чувств. Исследователь подвел к нейрону, воспроизводящему такие электрические потенциалы, две микропипетки. Одну из них ввел в тело нейрона и через нее регистрировал возникновение электрического потенциала - возбуждение, а другую оставил снаружи и заполнил раствором ГАМК в ничтожной концентрации 10-14М. Когда аминокислота поступала из пипетки к нейрону, она полностью подавляла импульсы в чувствительных клетках коры головного мозга.

Чуть позднее японские исследователи подтвердили эти результаты. Опыты были воспроизведены и автором статьи. Стало ясно, что ГАМК может тормозить любые электрические потенциалы как в коре, так и в других участках мозга. Это вещество вырабатывается и выделяется именно в тех областях мозга, которые ответственны за торможение нервной активности. Считается, что ГАМК обеспечивает передачу тормозящих импульсов приблизительно в 30-50% синапсов клеток мозга.

Аминокислота вырабатывается в цитоплазме нервной клетки, а с приходом импульса выделяется в синаптическую щель. Там специальные белки-рецепторы взаимодействуют с ГАМК таким образом, что в мембране клетки-исполнителя открываются поры. Через них внутрь клетки поступают ионы хлора, которые находятся в избытке в межклеточной жидкости. Проникновение хлора в клетку и вызывает в ней состояние торможения.

Рецепторы ГАМК расположены также и в сосудах, особенно много их в сосудах мозга. Ученые составили карты, на которых указано, в каких частях мозга ГАМК играет роль главного тормозного вещества. Хотя концентрация этой кислоты в разных отделах мозга различна, найти ее можно практически везде. Когда же подсчитали общее число ее молекул, то оказалось, что мозг содержит ГАМК в значительно больших количествах, чем это требуется для торможения его активности. Зачем? Ведь природа не терпит излишеств. Исследователи предположили, что ГАМК выполняет в мозге и какие-то иные функции. Действительно, вскоре было установлено, что она является обязательным участником многих процессов: влияет на транспорт и переработку глюкозы, на дыхание клеток, на образование в них запасов энергии, повышает устойчивость клеток (и мозга в целом) к кислородному голоданию, активизирует синтез белков. Эти функции нарушаются при некоторых психических и неврологических расстройствах, когда мозг испытывает нехватку аминокислоты.

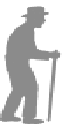
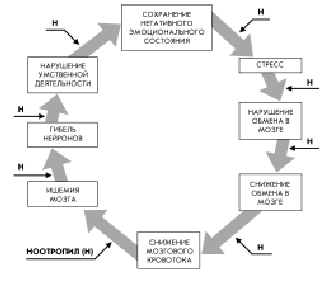


Рис.3 Схема порочного круга изменений в организме и головном мозге при старении, травмах и болезнях

Длительное существование порочного круга ведет к возникновению неврозов, психозов и депрессии, нарушению сна, памяти и мышления. Стрелки обозначают направление влияний одного состояния на другое и те звенья порочного круга, на которые воздействуют ноотропные средства

Начался поиск лекарств, способных воздействовать на передачу нервных импульсов. При этом ученые столкнулись с удивительным фактом: некоторые растения уже миллионы лет тому назад научились синтезировать вещества, которые успешно воспроизводили или столь же успешно блокировали действие передатчиков нервных импульсов медиаторов. Так, никотин и мускарин, содержащиеся в табаке и мухоморах, действуют так же, как ацетилхолин, а атропин, вырабатываемый красавкой (белладонной), устраняет его действие. Эфедрин из растения эфедра воспроизводит, а эрготоксин из маточных рожков спорыньи устраняет действие норадреналина.

Стали искать такие растительные вещества, которые могли бы влиять и на работу ГАМК в нервных клетках. Выяснилось, что некоторые алкалоиды «выключают» ГАМК. Эти вещества пытались использовать в качестве средств, активизирующих работу мозга, однако они слишком опасны, поскольку даже в очень малых дозах могут вызывать сильнейшие судороги. Не случайно в былые времена из этих растений готовили яды для стрел. Алкалоиды пикротоксин и бикукулин нашли другое применение: с их помощью исследователи установили, что система торможения, регулируемая ГАМК, противодействует столь же тотальной системе активации мозга, которая управляется другим медиатором - глютаминовой кислотой. Если тормозная система ГАМК блокирована или нарушена, то активация мозга становится слишком сильной, и возникают судороги. Небольшое же снижение работы тормозной системы при недостатке ГАМК в организме ведет к бессоннице, беспокойству, тревоге. Восстановление содержания этого вещества, напротив, обеспечивает нормализацию сна, успокоение.

### 1.1 Поиски лекарств

Первое лекарство, которое активировало рецепторы - молекулы, воспринимающие ГАМК, и тем самым заставляло активно работать тормозную систему, была сама эта кислота в чистом виде. Препарат был получен в Японии и назван гаммалон. Позднее появился точно такой же отечественный препарат, который назвали аминалон. Хотя оба лекарства используются давно, их лечебные эффекты не до конца выяснены. Дело в том, что из-за низкой растворимости в жирах ГАМК почти не поступает из крови в ткань мозга. Тем не менее она оказывает на мозг действие, которое не вызывает сомнения.

Как лекарственное средство аминалон нашёл применение главным образом в гериатрической практике и при лечении детей с умственной отсталостью. По характеру лечебного действия препарат приближается к ноотропным средствам. Эффект его развивается медленно, требуется относительно длительный курс его применения. Несмотря на появление новых ноотропных препаратов, дающих в ряде случаев более выраженный эффект (пирацетам и др), аминалон лечебного значения не потерял.

Применяют аминалон при сосудистых заболеваниях головного мозга (атеросклерозе, гипертонической болезни), при хронической церебральнососудистой недостаточности с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями и головной болью, при динамических нарушениях мозгового кровообращения, а также после инсульта и травм мозга с целью повышения двигательной и психической активности больных. Имеются данные об эффективности аминалона при эндогенных депрессиях с преобладанием астеноипохондрических явлений и затруднениями умственной деятельности. Препарат может также применяться при алкогольных энцефалопатиях, алкогольных полиневритах, слабоумии. У детей аминалон применяют при отсталости умственного развития с пониженной психической активностью.

Действие ГАМК в ЦНС осуществляется путём её взаимодействия со специфическими ГАМКергическими рецепторами, которые в последнее время подразделяют на ГАМК-А- и ГАМК-Б-рецепторы и др. В механизме действия целого ряда центральных нейротропных веществ (снотворных, противосудорожных, судорожных и др.) существенную роль играет их агонистическое или антагонистическое взаимодействие с ГАМК- рецепторами. Установлена тесная связь между ГАМКергическими и бензодиазепиновыми рецепторами. Бензодиазепины потенцируют действие ГАМК.

ГАМК была испытана для лечения эпилепсии. Оказалось, что у 50% больных при этом состояние улучшилось, а у некоторых судорожные приступы вовсе прекратились. Известно, что ГАМК расширяет сосуды. Но этот эффект вряд ли можно объяснить влиянием на сосуды.

Фармакологи продолжали изучать тормозящее действие ГАМК. Для повышения скорости прохождения этого вещества в мозг (через так называемый гематоэнцефалический барьер) они ввели в молекулу ГАМК хорошо растворимый в жирах радикал. Так был получен препарат фенибут, который легко проникает через барьер в мозг. В настоящее время фенибут применяется как успокаивающее средство.

Спустя некоторое время удалось установить: химические превращения ГАМК в тканях мозга приводят к тому, что она утрачивает аминогруппу, которая замещается гидроксилом. Это новое вещество называется гамма-оксимасляной кислотой. Если его вводят в кровь, оно легко проникает через барьер в мозг и оказывает на него еще более сильное тормозящее действие. Натриевая соль этого вещества (оксибутират натрия) используется как средство для наркоза при операциях.

Фармакологи испытали и другой путь улучшения доставки ГАМК в ткани мозга: присоединение к молекуле лекарства какого-либо естественного продукта, например витамина. Так в свое время был получен препарат никошпан, эффективное средство для расширения сосудов мозга. Это соединение никотиновой кислоты (витамина РР) с универсальным спазмолитиком (но-шпа). Такое же соединение витамина с ГАМК получило название пикамилон. Как и ожидалось, пикамилон расширяет сосуды мозга и, кроме того, оказывает успокаивающее действие при тревоге, страхе, повышенной раздражительности, а также повышает устойчивость к физическим и психическим нагрузкам. (Странно, но у некоторых людей он оказывает противоположное действие: повышает раздражительность и вызывает головокружение. Естественно, что в этих случаях препарат отменяется.)

Создание препаратов на основе ГАМК и изучение их влияния на мозг позволило сделать вывод, что это вещество играет в организме две важнейшие роли. С одной стороны, ГАМК участвует в регуляции сосудистого тонуса, предохранении от судорожных процессов, формировании эмоций, в обеспечении высших функций мозга, таких, как память и мышление. Другая роль ГАМК состоит в улучшении снабжения мозга необходимой энергией, поддержании его устойчивости к кислородному голоданию и другим вредным воздействиям, восстановлении нейронов после повреждения.

Новые препараты не оправдали всех возлагаемых на них надежд. Было слабое, но отчетливое влияние ГАМК на функции мозга, приводившее к улучшению интеллектуальной деятельности больных, но усиления этого эффекта, однако, не удавалось добиться. Интуитивно ученые догадывались, что они стоят на пороге открытия. Начался поиск принципиально новых решений.

### 1.2 Ноотропил и другие лекарственные средства

В начале 60-х годов бельгийские фармакологи получили соединение, которое представляло собой гамма-аминомасляную кислоту, свернутую в кольцо и снабженную некоторыми дополнительными радикалами. Профессор К. Джурджеа и его сотрудники установили, что это соединение значительно улучшает память и облегчает процесс обучения, то есть влияет на высшие интеллектуальные функции мозга. Поскольку по-латыни "мышление и разум" - "noos", а "средство" - "tropos", новое лекарство получило название ноотропил. Все последующие лекарства с подобным действием стали называться ноотропными. Вещества этой группы улучшают интегративные процессы в мозге, память, а также повышают устойчивость мозга к стрессовым воздействиям.

Ноотропил выпускается в разных странах мира под более чем 30 наименованиями, что свидетельствует о его необычайной популярности (в России он известен как пирацетам).

Ивадал - первый в новом классе небензодиазепиновых снотворных. Этот химически отличающийся класс - имидазопиридины - обладает уникальным сочетанием селективности по отношению к рецепторам, способностью сохранять нормальную структуру сна и благоприятным профилем фармакокинетических и фармакодинамических свойств

### 

### 1.3 Структура и химический состав Ивадала

Ивадал по своему химическому составу отличается от класса бензодиазепиновых (Рис. 4). Действующее вещество-золпидема тартрат-представляет собой кристаллический порошок белого или практически белого цвета, умеренно растворимый в воде, спирте и гликоле пропилена. Он имеет молекулярный вес 764,88.

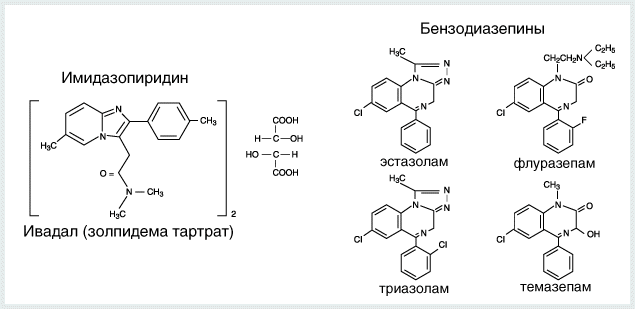


Рис. 4. Структурные формулы Ивадала и некоторых производных бензодиазепина

### 1.4 Механизм действия

Известны три подтипа омега - рецепторов (известных ранее под названием бензодиазепиновых рецепторов). Большинство бензодиазепиновых снотворных связываются не селективно со всеми тремя подтипами рецепторов. В отличие от них, Ивадал является агонистом преимущественно омега-1 рецепторов (25,29). Исследования in vitro показали, что рецепторы омега-1, омега-2 и некоторые омега-3 рецепторы встречаются по всей центральной нервной системе, хотя омега-3 рецепторы больше распределены на периферии. Как выяснилось омега-1, омега-2 и омега-3 рецепторы располагаются на отдельной протеиновой субъединице макромолекулярного комплекса, ответственного за постсинаптическую рецепцию такого нейромедиатора как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и представляют из себя хлоридный ионофор. При этом места связывания ГАМК или ГАМК-рецепторы (ГАМКp) располагаются на других протеиновых субъединицах ГАМК-рецепторного комплекса. Омега-рецепторы и рецепторы ГАМК находятся в аллостерическом взаимодействии. Связывание ГАМК с ГАМКp вызывает открытие хлоридного канала для перемещения ионов хлора внутрь нейрона. Это приводит к повышению отрицательного заряда на внутренней стороне клетки или гиперполяризации постсинаптической мембраны. Как следствие снижается возбудимость нейрона. Ивадал, связываясь с омега-рецептором повышает сродство ГАМК с ГАМК-рецептром , а также усиливает проникновение ионов хлора внутрь клетки посредством ГАМК-независимого механизма.

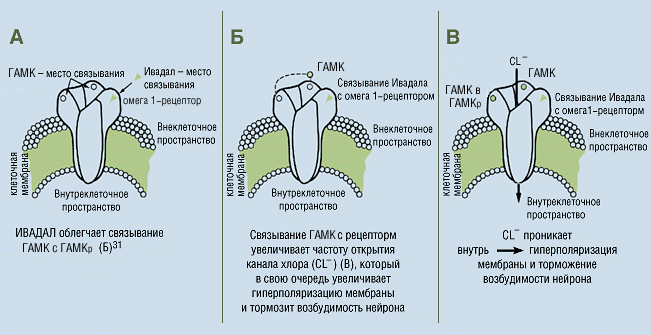


Рис. 5. Гипотетическая модель макромолекулярного ГАМК-рецепторного комплекса и работы канала хлора, схематически изображающая местоположения ГАМК и омега-1 рецепторов

Способность Ивадала селективно связываться с омега-1 рецепторами не является абсолютной, но должна рассматриваться, как его уникальная фармакологическая особенность, в отличие от бензодиазепинов. Такие характерные черты Ивадала, как относительное отсутствие миорелаксирующего и противосудорожного действия, а также сохранение стадий глубокого сна (стадии 3 и 4), которые выявлены при применении терапевтических доз, объясняются по всей видимости, относительным отсутствием взаимодействия с омега-2 рецепторами.

Кроме того, выделяют группу ноотропных средств со сходным действием, которая довольно неопределенна. Кроме упомянутых аминолона, натрия оксибутирата, фенибута и пикамилона к ней относят также ацефен, пиритинол, винпоцетин, кавинтон, ницерголин, оротовую кислоту, ксантинол никотинат, женьшень, лимонник и другие. Последние препараты присоединены к ноотропным средствам условно, поскольку не только не относятся к ГАМК-подобным веществам, но даже не влияют на ее обмен. Они объединены по одному общему свойству: улучшение памяти и облегчение обучения.

Если рассматривать ноотропное действие таких препаратов в целом, то можно выделить четыре основных их свойства (у разных препаратов они выражены в разной степени, что придает им определенное своеобразие). Во-первых, они способны восстанавливать баланс между возбудительными и тормозными процессами в мозге. Во-вторых, эти вещества активизируют обмен и энергетические процессы в нервных клетках. В-третьих, повышают выносливость нейронов к кислородному голоданию и, наконец, расширяют сосуды мозга и устраняют их спазмы. Все это позволяет улучшить работу мозга, дает ему возможность противостоять старению и перегрузкам.

Фармакологи уверены, что в ближайшие годы должны появиться ноотропные средства следующего поколения, которые преобразят жизнь человечества, избавят его от болезней мозга, обеспечат активную старость, а также позволят лечить врожденное слабоумие. Пока, несмотря на получение усовершенствованных аналогов пирацетама, это еще вопрос будущего

## 2 Метаболиты ГАМК в организме

ГОМК - это химическое соединение, похожее по структуре на тормозной неромедиатор ГАМК. Предполагается, что ГОМК выполняет нейромодулирующую функцию в ЦНС, оказывая влияние на работу дофаминергичекой и ГАМК-ергической систем. ГОМК соответсвует многим критериям нейромодулятора или нейротрансмиттера она является метаболитом ГАМК, синтезируется и хранится в нейронах. При нейрональной деполяризации происходит выброс ГОМК во внеклеточное пространство по кальций-зависимому механизму. Стимуляция рецепторов вызывает гиперполяризацию в дофаминергических структурах и снижение выброса дофамина. Однако, в гиппокампе и во фронтальной коре ГОМК вызывает деполяризацию, вторичную по отношению к обмену цГМФ и инозитол-фосфата. При метаболизме ГОМК ГАМК снова не образуется.

Считается, что физиологические и фармакологические эффекты ГОМК опосредованы специфическими ГОМК-рецепторами, ГАМКб-рецепторами или их комбинацией. Преклинические исследования на обезьянах продемонстрировали, что ГОМК вызывает ступор наподобие транса, сопровождающегося изменениями ЭЭГ и гипотермией. При печеночной недостаточности и алкогольной интоксикации наблюдается снижение уровня синтеза и деградации ГОМК, что приводит к повышению концентрации ГОМК в плазме и увеличению ее токсичности.

Многие злоупотребляют ГОМК, посещая ночные клубы и рейвы, в то время как другие синтезируют ГОМК по рецептам из интернета. Немало и тех, кто употребляет ГОМК в расчете на ее анаболический эффект. Некоторые используют ГОМК для самолечения при депрессии и алкоголизме, хотя ее эффективность при данных диагнозах еще недостаточно подтверждена. Поскольку наличие ГОМК в алкогольных напитках практически невозможно определить, она приобрела репутацию наркотика изнасилований. Сообщается о множестве смертельных случаев, связанных с интоксикацией ГОМК и GBL в США. Вследствие участившихся случаев злоупотребления ГОМК, каждый случай беспричинной внезапной комы без указания на ЧМТ и на употребление других препаратов, и без признаков повышенного внутричерепного давления следует рассматривать как возможную передозировку ГОМК и лечить соответствующе. Не разработаны рутинные скрининговые исследования для ГОМК.

### 2.1 Предполагаемые механизмы действия: влияние на систему ГАМК

Точный механизм фармакологического действия ГОМК остается до конце не изученным. Однако, результаты многих исследований позволяют предположить возможность присутствия специфических сайтов связывания ГОМК вне ГАМК-рецепторов. Также постулируется, что ГОМК может воспроизводить эффекты ГАМК, действуя в качестве нейротрансмиттера или нейромодулятора. Существуют доказательства того, что ГОМК может действовать по ГАМК-независимому механизму. Важным для клиники вопросом остается: как ГОМК работает в пределах ГАМК-эргической тормозной системы?.

Поведенческие и биохимические свойства ГОМК отличаются от таковых для ГАМК. Одни исследователи предполагают, что ГОМК в равной мере не влияет на ГАМКа и ГАМКб опосредованные реакции . По данному вопросу имеются противоречивые данные . По представлениям некоторых авторов, ГОМК не является прекурсором ГАМК или ГАМК-агонистом. Тем не менее, предшественник ГОМК, гамма-бутиролактон (GBL), может обладать ограниченной ГАМК-агонистической активностью. Одна из теорий предполагает, что ГАМКб-рецепторы могут стимулироваться ГАМК, образуемой в процессе метаболизма ГОМК. По другой теории ГОМК вызывает опосредованное G-белками снижение активности аденилатциклазы. Это влияние осуществляется через специфический (отличный от ГАМКб) пресинаптический ГОМК-рецептор, связанный с G-протеином .

### 2.2 Предполагаемые механизмы действия: влияние на систему дофамина

ГОМК оказывает мощное тормозное влияние на дофаминергическую систему. В норме концентрация ГОМК в базальных ганглиях в 2-3 больше, чем в коре головного мозга. ГОМК часто используется в нейробиологических исследованиях, поскольку она - одно из немногих веществ, оказывающих ингибирующее действие на выброс дофамина in vivo. Замечено, что у крыс, анестезированных уретаном, и у пациентов с высоким уровнем кальция в плазме развивается парадоксальная реакция на ГОМК. В этих случаях ГОМК стимулирует выброс дофамина.

### 2.3 Предполагаемые механизмы действия: опиоидные рецепторы

ГОМК и морфин обладают сходными клиническим эффектами, включая эйфорию, угнетение дыхания, и потенциальную возможность развития зависимости. Эффекты ГОМК частично блокируются введением налоксона. Механизм развития этого феномена неизвестен. Было высказано предположение, что ГОМК может действовать как прямой агонист опиоидных рецепторов, но исследования показали, что ГОМК не связывается с мю,- дельта- и каппа-опиоидными рецепторами. ГОМК может обладать непрямым антагонизмом, действуя через рецепторы энкефалина или динорфина, но это только предположения. Более того, взаимодействие налоксона и ГОМК может происходить не по опиоидному механизму, а по дофаминергическому механизму, который заключается в ослаблении тормозного влияния ГОМК на выброс дофамина в синапсах ЦНС.

### 2.4 Другие центральные эффекты ГОМК, изученные в исследованиях на животных

Интраперитонеальная инфузия ГОМК вызывает повышение концентрации дофамина в полушариях мозга и в гипоталамусе. Далее происходит снижение секреции норадреналина в гипоталамусе; концентрация серотонина не изменяется. Низкие дозы ГОМК могут селективно воздействовать на активность катехоламинергических нейронов. В настоящий момент не ясно, как эти данные можно экстраполировать для мозга человека.

В некоторых периферических тканях обнаруживается высокая концентрация ГОМК. Считается, что в условиях дефицита энергетических субстратов, ГОМК защищает ткани от гипоксии и является резервным источником энергии. Известно, что в условиях стресса концентрация ГОМК в плазме крови повышается. Таким образом, физиологическая роль ГОМК в тканях может заключаться в восполнении энергетических резервов.

### 2.5 Влияние на сон и гормоны роста

Влияние ГОМК на сон хорошо известно. В течение первых двух часов после засыпания наблюдается повышение секреции гормона роста и удлинение четвертой стадии сна. Бодибилдеры употребляют ГОМК в расчете на этот эффект. Также наблюдается резкое, но недолгое повышение уровня пролактина и кортизола. В то же время уровни тиреотропного гормона и метионина не изменяются. Фармакокинетика ГОМК была исследована на небольшой группе пациентов с нарколепсией. Результаты показали нелинейную кинетику и ограниченные возможности по элиминации у пациентов, получавших дозу 3 грамма два раза за ночь. В различных по достоверности (двойные слепые рандомизированные, плацебо-контролированные) клинических исследованиях показано влияние ГОМК на все фазы сна и обоснована возможность применения ГОМК для лечения пациентов с нарушениями сна. Препятствием к более широкому применению ГОМК в этом качестве являются различные документы (в США), ограничивающие ее распространение.

### 2.6 Лечение наркотической зависимости

В европейских странах обычной практикой является использование ГОМК для лечения наркотической зависимости. В Италии проводилось исследование по оценке эффективности применения диазепама и ГОМК для лечения синдрома алкогольной абстиненции. Показано, что ГОМК быстрее купирует проявления данного синдрома, однако статистическая оценка отличий от диазепама не проводилась. Оба подхода к лечению были признаны безопасными и хорошо переносимыми.

В не слепом мультиценторовом исследовании была показана эффективность ГОМК в отношение синдрома алкогольной абстиненции. Пациенты получала по 50 мг/кг ГОМК ежедневно. ГОМК хорошо переносилась и не имела серьезных побочных эффектов. Наблюдалось сокращение длительности синдрома отмены, уменьшение тяги к спиртному. ГОМК значительно ослабляла такие проявления синдрома отмены как тремор, потливость, тошнота, тревожность, депрессия, беспокойство. Отмечается побочный эффект в виде головокружения. Таким образом, ГОМК может стать важным средством в борьбе с алкогольной зависимостью и связанным с нею синдромом отмены. Для окончательного решения этого вопроса требуются дополнительные исследования.

На уровне единичных экспериментальных исследований изучается возможность использования ГОМК для лечения синдрома отмены опиатов. Из-за недостаточной повторяемости и малой выборки результаты этих исследований нельзя с уверенностью признать достоверными.

### 2.7 Нежелательные эффекты ГОМК

Нежелательные эффекты ГОМК носят дозозависимый характер. Сообщается, что преоральный прием 10 мг/кг ГОМК вызывает амнезию и гипотонию. Дозы 20-30 мг/кг вызывают сомноленцию в течение 15 мин, тогда как доза более 50 мг/кг приводит к потери сознания и к развитию комы. Дозы меньше 10 мг/кг способны вызвать тошноту, рвоту, спутанность сознания и судорожные реакции. Также могут наблюдаться угнетение дыхания, гипотензия и брадикардия. В течение нескольких недель после приема ГОМК может наблюдаться головокружение. Клиника совместного действия ГОМК и этанола (или других предметов злоупотребления) представляет наибольший интерес. Такие комбинации характеризуются тяжелыми дыхательными расстройствами и нарушениями со стороны ЦНС.

При употреблении ГОМК может развиваться синдром отмены длительностью 3-12 дней, клиника которого характеризуется бессонницей, тревогой, тремором. При употреблении ГОМК наблюдается гипотермия и изменения ЭЭГ по типу комплексов пик-волна, что объясняет наличие судорожных реакций у употребляющих ГОМК. В исследованиях не выявлено корреляции между гипотермией и судорогами при интоксикации ГОМК. По-видимому, эти феномены развиваются по не зависимым друг от друга механизмам. Клиницистам следует иметь в виду, что концентрации ГОМК в плазе изменяются в соответствие с циркадными ритмами. В одном исследовании продемонстрировано, что дневной уровень ГОМК в плазме составлял 61% от ночного. Это наблюдение может иметь клиническое значение, поскольку основная масса пациентов с передозировками ГОМК поступает в стационар в ночное время.

### 2.8 Лечение бутиратных интоксикаций

Лечение интоксикации ГОМК включает меры по поддержанию жизни, поскольку большинство эффектов ГОМК (даже в комбинации с другими препаратами) нивелируются в течение нескольких часов. Наиболее грозным проявлением интоксикации является угнетение дыхание, которое может привести к гипоксии и летальному исходу. Большой проблемой в лечении пациентов, купивших ГОМК на улице, является то, что невозможно оценить дозу, которую они приняли. Более того, зачастую пациенты уверены, что приняли небольшую дозу, хотя в действительности они употребляли более концентрированный препарат. Обоснованность введения налоксона при интоксикации ГОМК спорна. Как сказано выше, налоксон - это опиоидный антагонист, который блокирует многие центральные эффекты ГОМК. По нашему опыту мы можем сказать, что многие употребляют ГОМК совместно с опиоидами, что выявляется токсикологическим скринингом. Поскольку это довольно распространенная практика, мы рекомендуем использовать налоксон, тем более что в экспериментах на животных были получены хорошие результаты.

Поскольку ГОМК используется в схемах лечения эпилепсии, возникает вопрос об обоснованности, положительных и отрицательных сторонах использования антиконвульсантов в лечении судорог, вызванных ГОМК. Изменения ЭЭГ, вызванные интоксикацией ГОМК, нормализуются введением пентобарбитала. Миоклонические судороги устраняются этосуксимидом, ослабляются диазепамом и усиливаются при введении клоназепама. Антиконвульсанты ослабляют миоклонические судороги при экспериментальной профилактике интоксикаций ГОМК. Этосуксимид также уменьшает ступор при интоксикации ГОМК. Механизм действия вальпроата и этосуксимда при интоксикации ГОМК, по-видимому, заключается в ингибировании ГОМК-дегидрогеназы, что ослабляет ГАМК-миметическое действие ГОМК на ГАМКб-рецептор. Важным вопросом для клинициста остается: не усугубит ли применение антиконвульсанта респираторную депрессию и другие центральные эффекты ГОМК у человека? Четкого ответа в настоящее время нет. Теоретически, бензодиазепины должны усиливать угнетение дыхания при интоксикации ГОМК, в то же время внутривенное введение вальпроата одобрено для дальнейших клинических исследований и позиционируется как потенциальная схема лечения судорожного синдрома при интоксикации ГОМК. Диазепам успешно используется для лечения синдрома отмены ГОМК и ГБЛ.

Другим подходом к терапии интоксикации ГОМК является применение физостигмина. Раньше ГОМК использовали в Европе для анестезии. Ее широкое применение было ограничено таким побочным эффектом, как медленное пробуждение после операции. Henderson и Holmes показали, что внутривенное введение 2 мг физостигмина вызывает быстрое, безопасное и устойчивое пробуждение анестезированных ГОМК пациентов в течение 2-10 минут. Механизм этого феномена затрагивает, помимо холинергической, дофаминергическую и ГАМК-ергическую системы. Физостигмин может вызвать холинергический криз, поэтому использовать его нужно с осторожностью. К побочным эффектам относятся тошнота, рвота, гиперсаливация и брадикардия. Следует иметь под рукой атропин, тем более что ГОМК сама вызывает брадикардию. Несмотря на доказанную эффективность физостигмина, его побочные эффекты могут представлять большую опасность, чем пользу для лечения передозировки ГОМК. В нашем госпитале мы не рекомендуем применение физостигмина в качестве рутинной процедуры. Он используется в неотложной хирургии, когда необходимо привести пациента в сознания для неврологического или хирургического обследования в связи с травмой.

Последнее замечание по поводу лечения: многие пациенты с интоксикацией ГОМК имеют склонность ко внезапному самостоятельному пробуждению и агрессивному поведению. Рекомендуется фиксировать пациентов с подозрением на передозировку ГОМК. Другой опасностью внезапного пробуждения является самопроизвольная экстубация при отсутствии адекватного дыхания.

### 2.9 Механизмы внезапного пробуждения

Интересной чертой интоксикации ГОМК является самопроизвольно пробуждение от комы до нормального уровня сознания, или даже до гиперактивности. Подобное пробуждение наблюдается у пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом в бассейне парамедиальных артерий, которые кровоснабжают медиальный таламус и области ретикулярной системы. В течение длительного времени у них наблюдаются колебания уровня сознания. При таких "синдромах пробуждения" могут применяться агонисты дофамина или амфетамины. Известно, что существуют источники дофамина вне стриальной системы, и в настоящее время они картированы гистохимическими методами. Дофаминергические проводящие пути, включающие в себя области медиального таламуса в настоящее время не известны. Вероятным механизмом комы со внезапным пробуждением при интоксикации ГОМК может быть временное торможение выброса дофамина в медиальном таламусе, что имеет сильный ингибирующий эффект на дофаминергическую систему в целом. Парамедианный инфаркт может служить моделью для изучения феномена внезапного пробуждения, механизмы которого еще предстоит выяснить.

# Заключение

Механизмы передачи и движения нервного импульса до конца не изучены и являются темой для споров в научном обществе. Но что достоверно известно – ГАМК и её метаболит ГОМК являются одними из основных нейромедиаторов организма, а их изучение является перспективным при лечении болезней, связанных с нарушением функционирования мозга. Остается также открытым вопрос о влиянии лекарственных веществ на работу ЦНС и снижении токсикологического действия ГОМК, при его применении.

Человечество стоит на пороге открытия, которое даст возможность не только постичь ещё одно свойство организма, но и научиться применять его во благо себе. Фармакологи уверены, что в ближайшие годы должны появиться ноотропные средства следующего поколения, которые преобразят жизнь человечества, избавят его от болезней мозга, обеспечат активную старость, а также позволят лечить врожденное слабоумие. Пока, несмотря на получение усовершенствованных аналогов пирацетама, это еще вопрос будущего

## Список использованных источников

1. Devashis Majumdar and Sephali Guha. Conformation, electrostatic potential and pharmacophoric pattern of GABA (gamma-aminobutyric acid) and several GABA inhibitors. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM 1988, 180, 125- 140. doi:10.1016/0166-1280(88)80084-8
2. Anne-Marie Sapse. Molecular Orbital Calculations for Amino Acids and Peptides. Birkhuser, 2000. ISBN 0817638938.
3. Roth, Robert J.; Cooper, Jack R.; Bloom, Floyd E. (2003). The Biochemical Basis of Neuropharmacology. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press, 416 pages. ISBN 0-19-514008-7.
4. Dzitoyeva S, Dimitrijevic N, Manev H (2003). "Gamma-aminobutyric acid B receptor 1 mediates behavior-impairing actions of alcohol in Drosophila: adult RNA interference and pharmacological evidence". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100 (9): 5485-90
5. http://www.rcsb.org/pdb
6. http://nauka.relis.ru/08/D08.shtml
7. http://humbio.ru/humbio/default.htm
8. Вековшинина С.В. Функциональное состояние ацетилхолин-зависимых ионнных каналов при раздельном и комбинированном воздействии дециса и белофоса на нейроны Helix pomatia L.//Совр. пробл. токсикол. —1999. —N 1. С. 43—46.
9. Д.А.Харкевич // Фармакология (учебник). Гэотар-Медицина, М., 1999. Часть 111. Частная фармакология. Главы 5-12.
10. К.С.Раевский // Фармакология нейролептиков. М., 1976.
11. Maitre M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in the brain: organization and functional implications.Prog Neurobiol 1997;51(3):337-61.

12. Gamma-hydroxybutyrate use- New York and Texas, 1995-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1997;46(13):281-83.

13. Adverse events associated with ingestion of gamma-butyrolactone-Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1999;48(7):137-40.

14. Louagie HK, Verstraete AG, De Soete CJ, Baetens DG, Calle PA. A sudden awakening from near coma after combined intake of gamma-hyroxybutyrate and ethanol. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35(6):591-94.

15. Bourguignon JJ, Schoenfelder A, Schmitt M, Wermuth CG, Hechler V, Charlier B, Maitre M. Analogues of gamma-hydroxybutyric acid. Synthesis and binding studies. J Med Chem 1988;31(5):893-97.

16. Snead OC. Evidence for a G protein-coupled gamma-hydroxybutyric acid receptor. J Neurochem 2000;75(5):1986-96.

17. Hosli L, Hosli E, Lehmann R, Schneider J, Borner M. Action of gamma-hydroxybutyrate and GABA on neurones of cultured rat central nervous system. Neurosci Lett 1983; 37(3):257-60.

18. Feigenbaum JJ, Howard SG. Gamma-hydroxybutyrate is not a GABA agonist. Prog Neurobiol 1996;50(1):1-7.

19. Mathivet P, Bernasconi R. Binding characteristics of gamma-hydroxybutyric acid as a weak but selective GABA B receptor agonist. Eur J Pharmacol 1997;321(1):67-75.

20. Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. Addiction. 1997;92(1):89-96.

21. Doherty J, Hattox S, Snead O, Roth R. Identification of endogenous gamma-hydroxybutyrate in human and bovine brain and its regional distribution in human, guinea pig, and rhesus monkey brain. J Pharmacol Exp Ther 1978;207(1):130-9.

22. Hedou G, Chasserot-Golaz S, Kemmel V, Gobaille S, Roussel G, Artault JC, et al. Immunohistochemical studies of the localization of neurons containing the enzyme that synthesizes dopamine, GABA, or gamma-hydroxybutyrate in the rat substantia nigra and striatum. J Comp Neurol 2000;426(4):549-60.

23. Howard SG, Feigenbaum JJ. Effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo. A microdialysis study in awake and anaesthetised animals. Biochem Pharmacolo 1997;53(1):103-10.

24. Feigenbaum JJ, Howard SG. Does gamma-hydroxybutyrate inhibit or stimulate central dopamine release? Int J Neurosci.1996;88(1-2):53-69.

25. Madden TE, Johnson SW. Gamma-hydroxybutyrate is a GABA B receptor agonist that increases the potassium conductance in rat ventral tegmental dopamine neurons. J Pharmacol Exp Ther 1998;287(1):261-5.

26. Fiegenbaum JJ, Simantov RG. Lack of effect of gamma-hydroxybutyrate on mu, delta, and kappa opioid receptor binding. Neurosci Lett. 1996;212(1):5-8.

27. Feigenbaum JJ, Howard SG. Naloxone reverses the inhibitory effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo in awake animals: a microdialysis study. Neurosci Lett 1997;224(1):71-4.

28. Schmidt-Mutter C, Gobaille S, Muller C, Maitre M. Prodynorphin and proenkephalin mRNSs are increased in rat brain after acute and chronic administration of gamma-hydroxybutyrate. Neurosci Lett 1999;262(1):65-8.

29. Miguez I, Aldegunde M, Duran R, Veira JA. Effect of low doses of gamma-hydroxybutyric acid on serotonin, noradrenaline, and dopamine concentrations in rat brain areas. Neurochem Res. 1988;13(6):531-3.

30. Mamelak M. Gamma-hydroxybutyrate: An endogenous regulator of energy metabolism. Neurosci Biobehav Rev 1989;13(4):187-198.

31. Mamelak M. Neurodegeneration, sleep, and cerebral energy metabolism: a testable hypothesis. J Geriatr Psychiatry Neurol 1997;10(1):29-32.

32. Van Cauter E, Plat L, Scharf M, Leproult R. Simultaneous stimulation of slow wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men. J Clin Invest 1997;100(3):745-53.

33. Scharf MB, Lai AA, Branigan B, Stover R, Berkowitz DB. Pharmacokinetics of gammahydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients. Sleep 1998;21(5):507-14.

34. Scharf MB, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effect of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue, and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia. Preliminary report. J Rheumatol 1998;25(10):1986-

35.Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Scneck H. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. Anesthesist 1995;44(5):345

36. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. Gamma-hydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. Sleep 1993;16(3):216-20.

37. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH, Thomas EE, Hiller FC. The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: A double-blind study. Sleep 1990;13(6): 479-90.

38. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH, Hiller FC. Efficacy of gamma-hydroxybutyrate versus placebo in treating narcolepsy-cataplexy: double-blind subjective measures. Biol Psychiatry 1989;26(4):329-30.

39. Lapierre O, Montplaisir J, Lamarre M, Bedard MA. The effect of gamma-hydroxybutyrate on nocturnal and diurnal sleep of normal subjects: further considerations on REM sleep-triggering mechanisms. Sleep 1990;13(1):24-30.

40. Mamelak M, Sowden K. The effect of gamma-hydroxybutyrate on the H-reflex: Pilot study. Neurology 1983;33(11):1497-1500.

41. Placement of gamma-butyrolactone in List I of the controlled substances act (21 U.S.C. 802 (34)). Drug Enforcement Administration, Justice. Final Rule. Fed Regist 2000;65(79):21645-7.

42.GHB Slated for FDA Approval in 2001. http://www.ceri.com/GHB2001.htm, accessed May 18, 2001.