

М. Я. Головенко

Роль похідних 1,4-бензодіазепіну та споріднених сполук у вивченні морфофункціональної організації нейрорецепторів ГАМК (огляд літератури)

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського
Національної академії наук України, м. Одеса

Ключові слова: 1,4-бензодіазепіни, ендозепіни, ГАМК-ергічна система, субодиниці, пропоксазепам

Практичне застосування алостеричних регуляторів рецепторів ГАМК почалося значно раніше появи власне уявлень про їхні механізми дії. До 60-х років ХХ століття в медичній практиці вже широко використовувалися бензодіазепінові (БДЗ) транквілізатори, проте тільки в 1975 році вперше були надані докази щодо залучення ГАМК-ергічної системи до їхніх ефектів [1, 2]. Згодом через 5 років з'явилися публікації, в яких передбачався алостеричний характер взаємодії похідних бензодіазепіну з рецепторним комплексом ГАМК [3]. Оскільки не були відомі внутрішні ліганди цих рецепторів, то їх позначили як рецептори діазепаму (Diazepam-sensitive GABA_A receptors), які надалі отримали назву «бензодіазепінові рецептори» (БДЗ-Р). Далі виявилося, що ці рецептори є частиною рецепторів ГАМК_A-рецепторного комплексу (ГАМК-РК). Натепер накопичені численні результати, у тому числі мультидисциплінарних досліджень, які дозволяють вважати встановленим алостеричний механізм фармакологічної дії БДЗ [4]. Значна кількість синтезованих похідних БДЗ мала не тільки практичне значення, а й розширила наші знання про функціонування БДЗ-Р, завдяки їхньому

© М. Я. Головенко, 2020

використанню як фармакологічних аналізаторів. Так, за дослідження фармакодинаміки та механізму дії нейротропних речовин «позитивним контролем» є агоніст діазепам [5], а антагоністами – флумазеніл і карболіні [6]. Якщо необхідно встановити показник кількості місць зв'язування (B_{max}) і константу дисоціації ліганд-рецепторних комплексів (K_d), то використовують [³H]-Флунітразепам або [³H]-Діазепам [7]. Маркером центру II зв'язування сироваткового альбуміну з лікарськими засобами є діазепам [8].

Мета дослідження – узагальнити дані щодо особливої ролі 1,4-бензодіазепінів не тільки як лікарських засобів нейротропної дії, але й як фармакологічних аналізаторів рецепторів ГАМК; охарактеризувати структуру можливих кандидатів на роль ендогенних сполук (ендозепінів), що є агоністами або антагоністами рецепторів; показати нові підходи щодо створення оригінальних препаратів на основі знання молекулярної організації БДЗ-Р.

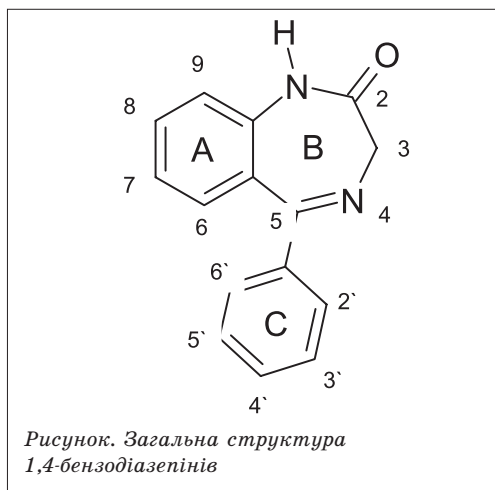
Структура та фізико-хімічні властивості похідних 1,4-бензодіазепіну

БДЗ відносяться до конденсованих гетероциклічних систем, що містять бензольне (А) та 1,4-бензодіазепінове (В) ядро. Більшість вивчених 1,4-БДЗ мають у положенні 5 циклічний

замісник (найчастіше арил). У цьому випадку його позначають як С (рисунок).

За останні 50 років синтезовано значну кількість похідних БДЗ, і більше ніж 30 з них використовуються клінічно. Значний внесок у розробку методів синтезу та вивчення властивостей БДЗ зроблено одеськими вченими Державного університету ім. І. І. Мечникова та Фізико-хімічного інституту НАН України, які почали дослідження в цьому напрямі серед перших у світі [9, 10], роботи яких мали не тільки теоретичне, але й практичне значення. За цей час було розроблено та впроваджено в широку медичну практику такі інноваційні нейротропні лікарські засоби, як феназепам (анксиолітик), гідазепам (денний анксиолітик) і левана (гіпнотик). Препарати, похідні 1,4-БДЗ, умовно можна розділити за хімічним принципом на: 1) 5-арил-1,4-бензодіазепіни; 2) діазолобензодіазепіни; 3) триазолобензодіазепіни. Більшість з них є безбарвними кристалічними речовинами, практично нерозчинними у воді. Їхні солі (по аміно- або карбоксильній групі) є розчинними у воді. У молекулі 1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепінів присутні кислотний і основний центри. Розчинність в органічних розчинниках залежить від хімічної природи сполуки. Найкраще вони розчиняються в апротонних розчинниках. Молекули 3-гідрокси-БДЗ є слабкими ОН-кислотами, а незаміщені в першому положенні сполуки мають властивості NH-кислот. Ліпофільність ($\lg K_p$) похідних БДЗ знаходиться в діапазоні 2,16–2,98.

Структура БДЗ визначає характер поглинання в УФ-області (λ_{\max} 200–215, 220–240 і 290–330 нм). Дві перші смуги відповідають збудженню ароматичних хромофорів, а третю



смугу пов'язують з коливальним збудженням азометинової групи [9]. Поглинання похідних БДЗ в УФ-області змінюється залежно від рН їхніх розчинів: у кислому середовищі – за рахунок протонування атома азоту в положенні 1 або 4; у лужному середовищі можлива зміна хромофорної системи (збільшення сполучення за рахунок лактим-лактамної таутомерії азометинового зв'язку).

Геометрії молекули ліганду відводиться значна роль за його зв'язування з рецепторами. Визначення конформації гетероциклу та конфігурації стереоцентру БДЗ методами ІЧ- та УФ-спектроскопії, а також за допомогою вимірювання величини дипольних моментів і рентгеноструктурного аналізу показало [10], що 7-членний діазепіновий цикл не є планарним, а знаходиться в конформації човна. Завдяки швидкій інверсії непланарного семичленного циклу такі БДЗ представляють собою суміш двох енантіомерних Р- і М-конформерів (атропоізомерів з простим зв'язком sp^2 -типу), навіть за відсутності хірального центру. Для 3-заміщених БДЗ пріоритетним є псевдоекваторіальне положення замісника, за рахунок чого рівновага зміщується

в бік М-конформації в разі S-енантіомера та в сторону Р-конформації в разі R-енантіомера [11].

У випадку наявності замісника в третьому положенні БДЗ атом вуглецю стає хіральним. Рацемізація таких сполук відбувається занадто швидко навіть за кімнатної температури, що ускладнює виділення оптично чистих енантіомерів або високо збагаченої одним з ізомерів фракції. Механізм рацемізації відповідає процесу таутомерної рівноваги між циклічною й ахіральною іміноальдегідною формами [12]. Енантіомери оксазепаму та темазепаму є більш стійкими до рацемізації в сильно-кислому середовищі ($\text{pH} \leq 2$), ніж у слабкокислому, нейтральному або лужному середовищі. Освальною були розраховані енергетичні бар'єри рацемізації (ΔG) 3-гідрокси-БДЗ залежно від умов хроматографічного розділення. Найвищий бар'єр виявлений в темазепаму, найменший – в оксазепаму [13].

БДЗ рецепторам властива висока стереоселективність, тому найафіннішим є М-конформер [14]. Афінітет 3-заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів до БДЗ-Р відрізняється на декілька порядків залежно від конфігурації стереоцентру. Найафіннішим є 3(S)-енантіомер [15].

Використовуючи знання про структуру, фізико-хімічні властивості та конформації БДЗ, передбачено [16] будову фармакофорних молекул, а також їхніх місць зв'язування. Доведено, що в базовій структурі БДЗ (рисунки) обов'язковим компонентом є семичленне гетероциклічне кільце В, яке забезпечує спорідненість молекули до рецептора. Крім того, карбонільна група в положенні 2 й азометиновий зв'язок 4, 5 значно сприяють афінності сполук. Відсутність карбонільної групи призводить до

зниження зв'язування БДЗ на два порядки, тоді як насичення подвійного зв'язку 4, 5 призводить до його повної втрати в досліджах *in vitro*. Положення 7 відносяться до найефективніших ділянок цих молекул, так як збільшення ліпофільності й електричного заряду цього замісника безпосередньо пов'язано з підвищеною спорідненістю ліганду до сайту зв'язування. Наявність електрофільного та об'ємного замісника в положенні 2 призводить до значного збільшення афінності сполуки. З іншого боку, молярна рефракційна здатність є найважливішим параметром у положенні 1, припускаючи, що молекулярний розмір замісника в цій ділянці повинен бути обмеженим для ефективного зв'язування ліганду. Ефекти заміну у положеннях 6, 3 і 8 незначною мірою позначаються на процесі їхнього зв'язування, ніж у положеннях 7, 2 і 1. Ці дослідження також підтвердили, що молекулярний розмір замісника повинен бути обмеженим у положенні 6, тоді як електростатичні показники є важливими для положень 3 і 8. Заміни в положеннях 1 і 2 у молекулах імідазо- або тріазолобензодіазепінах призводять до значного збільшення їхньої спорідненості до низькоафінних рецепторів [17].

Механізми зв'язування бензодіазепінів з рецепторами ГАМК та їхня фармакологічна дія

Рецептори – це макромолекули, які беруть участь у передачі хімічних сигналів як між клітинами, так і всередині однієї клітини; вони можуть знаходитися на поверхні клітинної мембрани або в цитоплазмі. Здатність ліганду впливати на конкретний тип рецептора залежить від його афінності, тобто ймовірності того, що він займе рецептор у певний момент

часу, і внутрішньої активності (розвитку клітинної реакції). Афінітність і внутрішня активність ліганду визначаються його хімічною структурою [18]. Фармакологічний ефект залежить від тривалості збереження комплексу «ліганд–рецептор», що залежить від процесу зміни конформації.

Основною мішенню БДЗ є ГАМК_A рецептори, які представлені сукупністю нервових центрів, волокон і синапсів, що синтезують і виділяють гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) як медіатор. ГАМК-РК у ссавців складається, як мінімум, з 19 субодиниць, які згруповано в сім класів: α , β , γ , δ , ϵ , π і σ [19]. Композиція субодиниць визначає специфічність дії алостеричних модуляторів рецепторів, таких як БДЗ, барбітурати, нейростероїди, цинк [20]. Найуспішнішими виявилися дослідження сайту ГАМК-РК, що зв'язує БДЗ. Звідси така білкова структура отримала назву БДЗ-Р. У літературі також часто зустрічаються терміни – ГАМК-бензодіазепін-рецепторно-іонофорний комплекс (ансамбль), ГАМК-бензодіазепін-іонофор і ін. У цих назвах відображаються не тільки складність комплексу, але й тісний контакт його компонентів.

ГАМК-РК має дві ділянки, що зв'язують ГАМК, і один БДЗ-зв'язуючий сайт. Амінокислотні залишки His-101, Tyr-159, Gly-200, Thr-206 і Tyr-209 на α_1 субодиниці та Phe-77, Ala-79, Thr-81 і Met-130 на γ_2 субодиниці є частиною кишені, що зв'язує БДЗ [21]. Ділянка біля γ_2 Phe-77 піддається конформаційній зміні в процесі активування каналу, що призводить до гіперполяризації клітини та пояснює гальмуючий ефект ГАМК у ЦНС.

Залежно від складу субодиниць і фармакологічної дії БДЗ їхні рецептори відносять до трьох типів. До БДЗ-Р 1-го типу, з якими переважно

зв'язуються повні агоністи, відносяться $\alpha_1\beta_x\gamma_2$ субодиниці, які в корі головного мозку складають 60 %, у мозочку – 90 %, у гіпокампі – 40 % від їхнього загального числа. Субодиниці $\alpha_2 \alpha_3 \alpha_5\beta_x\gamma_2$ класифікуються як рецептори 2-го типу і характеризуються 10-разовим зниженням спорідненості до БДЗ. У той самий час α_6 - і α_4 -рецептори не мають спорідненості до повних агоністів, хоча зберігають високу афінітність до часткового агоніста Ro 15-4513 [22]. У субодиниць α_4 і α_6 відсутній критично важливий для α_1 амінокислотний залишок His-101, який замінено на аргінін, тому вони діазепам-нечутливі й являють собою третій тип рецептора.

БДЗ не здатні активувати ГАМК-РК, однак, взаємодіючи зі своїм місцем зв'язування, вони викликають конформаційні зміни рецептора, які призводять до підвищення його афінітності до ГАМК. Цей тип взаємодії є прикладом алостеричної модуляції. На рівні одиничних каналів БДЗ збільшують середній час відкритого стану каналів [23]. БДЗ, які використовуються в медичній практиці, відносяться до повних агоністів [24].

За фармакологічною дією похідні БДЗ відносять до анксіолітичних, седативних, снодійних, протисудомних, міорелаксуючих і вегетостабілізуючих засобів. Співвідношення цих клініко-фармакологічних патернів у спектрі дії окремого препарату визначає особливості його психотропного ефекту, показання до клінічного застосування та побічну дію.

До періоду встановлення механізму дії БДЗ і особливо молекулярної організації ГАМК-РК існувала думка про неможливість розділити ці ефекти в одному препараті. Сьогодні відомо, що агоністичний вплив лігандів безпосередньо на підтипи БДЗ-Р має клінічні наслідки. Більшість класич-

них БДЗ мають спорідненість до $\alpha_1\beta\gamma_2$, $\alpha_2\beta\gamma_2$, $\alpha_3\beta\gamma_2$ або $\alpha_5\beta\gamma_2$ субодиниць ГАМК-РК, здійснюючи таким чином відповідні поведінкові ефекти. Останнім часом синтезовано небензодіазепінові ліганди БДЗ-Р, такі як золпідем, SL1218,72 (3-Метил-6-[3-(трифторметил)феніл]-[1,2,4]триазоло[4,3-в]піридазин) і залеплон, які здатні диференційно взаємодіяти з $\alpha_1\beta\gamma_2$ рецепторами [25]. Більшість цих сполук мають седативні та гіпнотичні властивості. Знайдено також зворотний агоніст БДЗ сайту L-655, 708, який зв'язується переважно з $\alpha_5\beta\gamma_2$ рецепторами та має здатність полегшувати процеси пам'яті [26]. Зазначене підтвержене молекулярно-генетичними даними, які свідчать про те, що рецептори $\alpha_1\beta\gamma_2$ частково опосередковують седативну, амнестичну та протисудомну дію, рецептори $\alpha_2\beta\gamma_2$ відповідають за анксиолітичні ефекти [27], а $\alpha_3\beta\gamma_2$ – за когнітивні [28].

Клінічна практика показує, що ефективність БДЗ у разі їхнього тривалого застосування знижується. Це веде до розвитку толерантності та «синдрому відміни», тобто виникають основні ознаки залежності – токсикоманії. Толерантність до БДЗ розвивається в різні терміни: у першу чергу, до седативної, міорелаксуючої, а потім до анксиолітичної дії. Тому вважається, що це явище більше пов'язане з підтипом рецептора, з яким взаємодіє лікарський засіб [29].

Отже, селективне націлювання на окремі підтипи ГАМК-РК може не тільки забезпечити основний ефект БДЗ з мінімальною побічною дією, а й розкриває додаткові властивості ліганду, наприклад, знеболювання. Доведено, що рецептори $\alpha_2\beta\gamma_2$ і $\alpha_3\beta\gamma_2$ відповідають за деякі антиноцицептивні та міорелаксуючі властивості лігандів [30]. У зв'язку з цим, останнім часом наша увага приділяється

новим 3-заміщеним БДЗ (3-ариліден-, 3-алкокси-, 3-ацилокси- та 3-арил-амінопохідні). На традиційних моделях виявлена певна залежність анальгетичної та протизапальної дії цих сполук від їхньої структури, що дозволило побудувати наукову базу для створення нового ефективного та безпечного знеболюючого засобу – пропоксазепаму: 7-бром-5(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-она. Сполуці притаманні антиконвульсантна [31], анальгетична [32] і протизапальна [33] дії. У механізмах знеболюючого ефекту сполуки беруть участь ГАМК-РК [34], а також дофамінергічна система, NMDA-рецептори й адренорецептори [35]. Протисудомна дія пропоксазепаму зумовлена його взаємодією з ГАМК-РК і гліциновими рецепторами [36]. Сполука розглядається як перспективний препарат і проходить необхідні доклінічні випробування, тому важливим є визначення її можливої побічної дії, що доведе безпеку використання в майбутньому. Серед необхідних показників ми особливу увагу приділили її можливій седативній та анксиолітичній дії, зумовленій взаємодією з α_1 рецептором, що визначає адиктивність речовини. У дослідженнях нами доведено [37], що одноразове введення щурам пропоксазепаму в помірних дозах (0,15 і 1,5 мг/кг) не викликало змін у руховій активності й орієнтовно-дослідницькій поведінці тварин порівняно з контролем. Більш високі дози (5 і 10 мг/кг) за введення щурам протягом 10 діб викликали незначні зміни зазначених показників [38]. Незважаючи на значні обмеження використання в медичній практиці БДЗ, наявність даних про роль окремих субодиниць ГАМК-РК реанімували інтерес дослідників [39] до цієї групи речовин.

Пошук БДЗ-подібних сполук (ендозепінів) в організмах тварин і рослин

У 1977 році дві окремі групи дослідників [40, 41], використали [³H]-діазепам і довели його спроможність до селективного зв'язування з екстрактами головного мозку експериментальних тварин. Відразу виникло питання, чому еволюція забезпечила мозок рецепторами цих синтетичних речовин? Це є випадковістю, чи можливо мозок здатний синтезувати ендogenous БДЗ-подібні молекули, які зв'язуються з рецепторами ГАМК? Так як ці питання постали невдовзі після ідентифікації ендogenous лігандів, що діють на опіатні рецептори [42], які отримали назву ендорфінів, з'явилася гіпотеза про те, що мозок також здатний продукувати й ендogenous ліганди (ендозепіни) БДЗ-Р.

Існування БДЗ-подібних молекул у мозку тварин уперше було підтверджено за допомогою моноклональних антитіл до 3-гемісукцинілоксиклоназепаму [43]. Найвищу концентрацію речовини виявлено в мозку бика (600 нг/г сирової маси мозочка й кори головного мозку), але в мозку щурів та інших ділянках головного мозку великої рогатої худоби вона становила не більше 100 нг/г. У дослідженнях мозку тварин, які відносяться до різних стадій еволюції (лосось, жаба, варан, щур, кішка, собака, олень, бик, курка, людина) з використанням дейтерированих деметилдіазепаму (ДД) або діазепаму (Д) як внутрішнього стандарту, були визначені тільки низькі концентрації (від 0,01 до 0,04 нг/г сирової маси (ДД) або від 0,005 до 0,02 нг/г (Д) [44]. У клітинах наднирків і печінки щурів ідентифіковано близько 6 нг/г і 14 нг/г в еквіваленті Д відповідно. Слідова кількість виявлена також у нирках і

селезінці (0,005 нг/г) [45]. У нирках щурів було ідентифіковано сліди не тільки Д, але й оксазепаму, тоді як у печінці кількість Д складала 0,007 нг/г, ДД – 0,035 нг/г і оксазепаму – 0,019 нг/г. У жировій тканині, серці та м'язах щурів ендозепінів не знайдено. У плазмі крові самців щурів було знайдено лоразепам у концентрації близько 1 нг/мл [46]. У здорових добровольців вміст ДД коливався від 0,003 до 0,01 нг/мл, що виявлений за допомогою комбінованих методів хроматографії та мас-спектрометрії.

Неоднозначними виявились дані [47], в яких було ідентифіковано в синаптичних везикулах значну кількість ендозепінів (900 нг/мл оксазепам-еквіваленту) та в спинномозковій рідині пацієнтів з розвинутою печінковою енцефалопатією. БДЗ-подібний матеріал було також виявлено в коров'ячому [43] та материнському молоці (від 4 до 8 нг лоразепаму/мл) [48]. Незвичайним є той факт, що в жінок – донорів молока – не було знайдено в крові навіть мінімальної кількості БДЗ.

З огляду на те, що в усіх дослідженнях не була доведена можливість синтезу БДЗ-подібних структур в організмах тварин і людини, виникло питання про походження цих сполук. Однією з версій стало припущення про проникнення цих речовин ззовні, можливо з їжею. Так, в екстрактах зерна пшениці було ідентифіковано Д у кількості 0,2 нг/г і ДД – 0,3 нг/г [49]. У деяких інших продуктах (корм для щурів, риба порошок, ячмінь, кукурудза, просо, овес, рис, пшениця, картопля, соя) БДЗ-подібний матеріал знаходився в діапазоні концентрацій 2–20 нг/г, виражених у Д-еквівалентах, а в бульбах картоплі, коричневій сочевиці, жовтій сої, неочищеному рисі, кукурудзі

та грибах – у концентраціях від 0,002 до 0,05 нг/г у еквівалентних величинах Д і ДД. У водних кислотних екстрактах зерен пшениці та бульб картоплі окрім Д і ДД зареєстровані й деякі інші БДЗ (делоразепам, дехлордіазепам, делорметазепам, лорметазепам, ізодіазепам). Розрахункові концентрації їх склали від 0,02 до 0,5 нг/г, де рівні Д, ДД і делоразепама були найвищими [50]. В обох видів рослин уміст цих речовин збільшується під час проростання. Так, у зернах пшениці базальний вміст Д становив 0,1–0,3 нг/г, а після шести днів проростання досягав значення 0,8–1,2 нг/г. Мікроорганізми картоплі вміщували значно більше лорметазепама (0,4–0,6 нг/г), ніж бульби (0,05–0,1 нг/г). Ці результати вказують на можливість біосинтезу БДЗ рослинами [51].

Отже, дослідження з використанням чутливих аналітичних методів аналізу свідчать про наявність слідових концентрацій БДЗ-подібних сполук у харчових продуктах, в органах і тканинах різних видів тварин і людини, однак їхнє походження та/або механізми біосинтезу залишаються все ще незрозумілими. Винятком є циклопептин і антраміцин – алкалоїди, що відносяться до вторинних метаболітичних сполук, які утворюються в стаціонарній фазі росту клітин і містять 1,4-бензодіазепінову структуру.

Циклопептин синтезується деякими грибами *Penicillium cyclopium* з роду аскоміцетів [52]. Біосинтез сполуки залежить від стадії розвитку гриба, й деякі проміжні продукти можна зареєструвати під час трофозази та на початку ідіофази. Циклопептинсинтетаза є ключовим ферментом, який каталізує біосинтез циклопептину з антранілової кислоти, L-фенілаланіну, метильної групи L-метіоніну та АТФ. На відповідних

етапах біосинтезу беруть участь циклопептиндегідрогеназа, дегідродіазепінооксидаза та циклопептин епоксидаза та циклопептингідроксилаза, що сприяють синтезу дегідродіазепіноциклопептину, циклопептіну та циклопептінолу, які також містять 1,4-бензодіазепіновий каркас [53].

Антраміцин – це піророло 1,4-бензодіазепіновий антинеопластичний антибіотик, виділений із термофільних актиноміцетів *Streptomyces refuineuss bsp. thermotolerans*. Hurley та ін. [54] продемонстрували, що антраміцин є складовою двох молекул, кожна з яких є похідною ароматичної амінокислоти. Триптофан є прекурсором 4-метил-3-гідроксіантранілової кислоти, що складає половину молекули антраміцину. Дегідропролін, в якому ариламід походить від тирозину через стадії окиснювання та відкриття кільця 3,4-дігідроксифенілаланіну, є другою частиною молекули [55].

На відміну від біосинтезу БДЗ у хімічному синтезі використовують інші прекурсори (2-амінобензофенони та гліцин). В експериментах з використанням штаму *Penicillium verrucosum* було доведено, що внесення в середовище відповідних 2-амінобензофенонів і гліцину призводить до біосинтезу похідних 1,4-бензодіазепінів [56]. Ферменти, що каталізують зазначені процеси, не виявлено. Автори вважають, що наявність БДЗ в організмах рослин може бути зумовлена використанням ними деяких бензофенонів як природного, так і синтетичного походження.

Паралельно пошуку БДЗ-подібних за структурою сполук у живих організмах експерименти проводилися також з природними речовинами, які відрізнялися від бензодіазепінів, але взаємодіяли з БДЗ-Р або проявляли відповідну фармакологічну активність.

Першим серед можливих ендозепінів було запропоновано сполуку етил бета карболін-3-карбоксилат, який екстрагували за допомогою гарячого етанолу з сечі людини й тканини мозку, здатний витіснити [³H] діазепам з мембран мозку щура або бика [57]. Подальші спостереження показали, що ендогенні Р-карболіни проявляють практично всі фармакологічні та біохімічні ефекти БДЗ і витісняють мічені агоністи з БДЗ-Р за конкурентним і неконкурентним механізмом [58]. На прикладі сполуки 3-пропокси-β-карболін гідрохлориду було доведено, що переважним місцем його зв'язування з ГАМК-РК є α₁ субодинаця [59].

Однак згодом було виявлено, що три-карболінові ефіри є артефактами, які утворюються під час екстракції гарячим етанолом, тому вони не можуть бути фізіологічними лігандами БДЗ-Р.

Жирні кислоти та інші невеликі за розмірами органічні молекули також були запропоновані як передбачувані ендозепіни. Було показано [60], що олеаміди, виділені з мозку тварин, позбавлених сну, мають снодійну дію, яка залежить від експресії субодинаць ГАМК-РК. Однак прямого доказу зв'язування цієї сполуки з БДЗ-Р не існує. Інші низькомолекулярні ліганди-кандидати, такі як інозин, гіпоксантин і нікотинамід, мають незначну спорідненість до БДЗ-Р, присутні в низьких концентраціях у головному мозку й, таким чином, навряд чи можуть виконувати роль природних фізіологічно важливих ендозепінів [61].

До числа агентів, здатних впливати на рецептори ГАМК, слід віднести також і флавоноїди, що мають седативну, снодійну, анксиолітичну та протисудомну дію [62]. Представники флавоноїдів флаволи, а також їхні

синтетичні аналоги здатні взаємодіяти з ГАМК-РК з величинами напівмаксимальної концентрації гальмування IC₅₀ 1,3–104 мкмоль/л та переважно з субодинацями α₂ і α₃ [63]. У той самий час синтетичний позитивний алостеричний модулятор 3-гідрокси-2'-метокси-6-метилфлаволи здійснює активацію таких типів рецепторів, як α₃β₂ / 3γ2δ і α₄β₂ / 3δ [64].

Найбільш підходящим ендозепіном, як здавалося на перший погляд, був поліпептид (DBI) з молекулярною масою 9000, який виділили [65] з мозку щура та людини, здатний пригнічувати зв'язування [³H] діазепаму з синаптичними мембранами. У структурі DBI переважають основні амінокислоти, N-кінець пептиду захищений, а С-кінцева частина молекули визначає біологічну активність пептиду. DBI є попередником таких біологічно активних пептидів, як октадеканейропептид (ОДН), триаконтатетранейропептид (ТТН) та ейкозапентанейропептид (ЕПН). Усі вони мають ідентичну С-кінцеву послідовність амінокислотних залишків: Глн-Ала-Тре-Вал-Глі-Асп-Вал-АСН-Тре-Асп-Арг-Про-Глі-Лей-Лей-Асп-Лей-Ліз [65]. Імуногістохімічними методами аналізу було показано [66], що найбільший уміст DBI (10–50 ммоль/л) – у корі великих півкуль, гіпокампі, мозочку, гіпоталамусі й мигдалині щурів, а в людини – у мозочку, мигдалині, гіпокампі, гіпоталамусі й чорній субстанції, а також у спинному мозку та спинномозковій рідині. На клітинному рівні DBI виявлено в нейронах і глії, тоді як ОДН і ТТН – у нейронах. У закінченнях нейронів DBI і ОДН накопичуються в синаптичних везикулах [67]. У разі деполяризації з синаптичних закінчень під дією K⁺ одночасно з DBI вивільняються ГАМК і енкефаліни, що вказує на їхнє спів-

існування в одному пресинаптичному закінченні.

Якщо на початку досліджень ролі DBI в клітині основний упор робився на можливість зв'язування речовини з ГАМК_A-РК, пізніше було виявлено, що пептид взаємодіє з високим ступенем афінності з периферичними бензодіазепіновими рецепторами, які беруть участь у ліпідному обміні. Взаємодія DBI з таким типом рецепторів посилює вхід холестеролу в мітохондрії з подальшим посиленням синтезу попередника стероїдів прегненолону. Цей процес спостерігається як у клітинах кори наднирників, так і в гліальних клітинах мозку [67]. У надниркових залозах це АКТГ-залежний процес. Ідентичність DBI і білка, що виділений з тканини печінки та зв'язує ацил-коензим А, свідчить про здатність DBI опосередковувати синтез жирних кислот за рахунок регуляції лімітуючої стадії.

Незважаючи на значну кількість отриманих даних щодо можливого розповсюдження ендозепінів у живій природі, питань залишається більше ніж відповідей.

Висновок

Синтез похідних 1,4-бензодіазепіну став потужним поштовхом до створення транквілізаторів нового типу та вивчення молекулярної організації рецепторів ГАМК. На відміну від більшості хімічних сполук, що використовуються як лікарські засоби, вони мають свої власні рецептори (частина ГАМК-РК), позначені як бензодіазепінові. Пошуки ендогенних агоністів або антагоністів (ендозепінів) БДЗ-Р дотепер не увінчалися успіхом.

Похідні 1,4-бензодіазепіну є найпоширенішими фармакологічними модуляторами, які підсилюють дію ГАМК, що призводить до анксиолітичної, седативної, міорелаксуючої, про-

тисудомної, гіпнотичної, вегетостабілізуючої та аналгетичної дії. Співвідношення всіх цих фармакологічних властивостей у спектрі дії окремого препарату визначає особливості його нейротропного ефекту, показання до клінічного застосування та побічні явища, які значно обмежують практичне використання, особливо за проведення терапії в амбулаторних умовах. До встановлення механізму дії БДЗ і, особливо, молекулярної організації ГАМК-РК існувала думка про неможливість розділити ці ефекти в одному препараті. Натепер встановлено, що агоністичний вплив на підтипи БДЗ-Р має клінічні наслідки. Седативний і протисудомний ефекти в основному зумовлені зв'язуванням БДЗ з підтипом α_1 , тоді як анксиолітичні властивості залежать від модуляції α_2 - і α_5 -рецепторів. Порушення координації рухів у тварин відбувається в результаті зв'язування ліганду з підтипами рецепторів α_2 і α_3 , а субодинаця α_5 додатково бере участь у навчанні та пам'яті. Антигіпералгезичний ефект БДЗ залежить, головним чином, від α_2 -субодинаці в спинному мозку.

Трагічність долі БДЗ полягає в тому, що крім потужної та швидкої фармакотерапевтичної дії їм притаманий певний адиктивний потенціал, здатність викликати патологічну пристрасть (лікарську залежність). Завдяки БДЗ було доведено, що цей патологічний процес залежить від взаємодії препаратів із α_1 -вміщувачими рецепторами.

Отже, селективне націлювання на окремі підтипи рецептора може не тільки забезпечити основний ефект БДЗ без побічної дії, а й розкриває додаткові властивості ліганду, які є відправною точкою для створення інноваційних лікарських засобів нейротропної дії.

Можливість отримання нових ефективних БДЗ, що мають спорідненість до певних субодиниць БДЗ-Р, продемонстровано в різних країнах. Так, останнім часом було синтезовано й досліджено метизол, нітразолам, клоніпразем, адіназолам, флунітразолам, фоназем і норфлуразепам [39], а також пропоксазем [31–38], сполуку з анальгетичними властивостями.

1. Sternbach L. H. The benzodiazepine story. *J Med Chem.* 1979. V. 22. P. 1–7. <https://doi.org/10.1021/jm00187a001>.
2. Wick J. Y. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist.* 2013. V. 28, 9. P. 538–548. <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2013.538>.
3. Greenblatt D. J., Shader R. I., Abernethy D. R. Drug therapy. Current status of benzodiazepines (First of two parts). *New England Journal of Medicine.* 1983. V. 309, № 6. P. 354–358.
4. Sieghart W. Structure, Pharmacology, and Function of GABAA Receptor Subtypes. *Adv Pharmacol.* 2006. V. 54. P. 231–263. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(06\)54010-4](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(06)54010-4).
5. Griebel G., Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013. V. 12. P. 667–687. <https://doi.org/10.1038/nrd4075>.
6. Struggling and Flumazenil Effects in the Swimming Test Are Related to the Level of Anxiety in Mice. P. Ferré, A. Teruel, R. M. Escorlhuela et al. *Neuropsychobiology.* 1994. V. 29. P. 23–27. <https://doi.org/10.1159/000119058>.
7. Diazepam receptor: Specific binding of [³H] diazepam and [³H]flunitrazepam to rat brain subfractions. H. B. Bosmann, D. P. Penney, K. R. Case et al. *FEBS Letters.* 1978. V. 87, № 15. P. 199–202. https://doi.org/10.1038/nrd4075_2.
8. Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. U. Kragh-Hansen, L. Minchiotti, M. Galliano et al. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830, № 12. P. 5405–5417. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.026>.
9. Богатский А. В., Андронати С. А. Современное состояние химии 1,4-бенздиазепинов. *Успехи химии.* 1970. Т. 39, 12. С. 2217–2255.
10. Богатский А. В., Андронати С. А., Головенко Н. Я. Транквилизаторы (1,4-Бенздиазепины и родственные структуры). Киев : Наук. думка, 1980. 280 с.
11. Maksay G., Tegyei Z., Simonyi M. Central benzodiazepine receptors: *in vitro* efficacies and potencies of 3-substituted 1,4-benzodiazepine stereoisomers. *Mol Pharmacol.* 1991. V. 39. № 6. P. 725–732.
12. Chiral 1,4-benzodiazepines – XI kinetics of degenerate nucleophilic exchange of C(3)-hydroxygroup. V. Sunjic, M. Oklobdzua, A. Lisini et al. *Tetrahedron.* 1979. V. 35, № 21. P. 2531–2537.
13. Oswald P., Desmet K., Sandra P. Determination of the enantiomerization energy barrier of some 3-hydroxy-1,4-benzodiazepine drugs by supercritical fluid chromatography. *J Chromatogr B.* 2002. V. 779. P. 283–295. <http://hdl.handle.net/1854/LU-208910>.
14. Direct resolution, characterization, and stereospecific binding properties of an atropisomeric 1,4-benzodiazepine. P. Salvadori, C. Bertucci, G. Ascoli et al. *Chirality.* 1997. V. 9. P. 495–505.
15. Blount J. F., Fryer R. I., Gilman N. W. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. Conformational recognition of the receptor by 1,4-benzodiazepines. *Mol Pharmacol.* 1983. № 24. P. 425–428.
16. Development of a comprehensive pharmacophore model for the benzodiazepine receptor. W. Zhang, K. F. Koehler, P. Zhang, J. M. Cook. *Drug Des Dis.* 1995. V. 12. P. 193.248. PMID: 7662830.
17. Doble A., Martin I. L., Richards D. A. GABA modulation predicts biological activity of ligands for the benzodiazepine receptor. *Br J Pharmacol.* 1982. V. 76. P. 238–244.
18. Kenakin T. Principles: Receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004. V. 25, № 4. P. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.02.012>.
19. Costa E. From GABA (A) receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998. V. 38. P. 321–350. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.321>.
20. Sieghart W. Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes. *Adv. Pharmacol.* 2006. V. 54. P. 231–263. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(06\)54010-4](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(06)54010-4).
21. Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. M. D. Kelly, A. Smith, G. Banks et al. *Br J Pharmacol.* 2002. V. 135. № 1. P. 248–256. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704459>.
22. Receptors via a Flunitrazepam-binding Site Flunitrazepam Has an Inverse Agonistic Effect on Recombinant a6b2g2-GABAA Receptors via a Flunitrazepam-binding Site. C. A. Hauser, C. H. Wetzel, B. Berning et al. *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 11723–11727. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.18.11723>.

23. Miller L. G., Galpern W. R., Byrnes J. J. Benzodiazepine Receptor Binding Of Benzodiazepine Hypnotics: Receptor and Ligand Specificity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1992. V. 43. P. 413–416. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90170-K](https://doi.org/10.1016/0091-3057(92)90170-K).
24. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. Одесса : Астропринт, 2004. 740 с.
25. Möhler H. GABA (A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res*. 2006. V. 326, № 2. P. 505–516. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0284-3>.
26. Selective, orally active γ -aminobutyric acid A $\alpha 5$ receptor inverse agonists as cognition enhancers. F. Sternfeld, R. W. Carling, R. A. Jelley et al. *J. Med. Chem*. 2004. V. 47. P. 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/jm031076j>.
27. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. K. Löw, F. Crestani, R. Keist et al. *Science*. 2000. V. 290. P. 131–134. <https://doi.org/10.1126/science.290.5489.131>.
28. Rudolph U., Möhler H. GABAA receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014. V. 54. P. 483–507. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135947>.
29. Vinkers C. H., Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? *Advances in Pharmacological Sciences*. 2012. Article ID 416864. P. 1–19. <https://doi.org/10.1155/2012/416864>.
30. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. J. Knabl, R. Witschi, K. Hösl et al. *Nature*. 2008. V. 451. P. 330–334. <https://doi.org/10.1038/nature06493>.
31. An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder, I. P. Valivodz. *Neurochemical Journal*. 2017. V. 11, № 4. P. 302–330. <https://doi.org/10.1134/S1819712417040043>.
32. The discovery and development of propoxazepam, a novel analgesic and anticonvulsant with multimodal mechanism of action: review of own preclinical data. M. Golovenko, V. Larionov, A. Reder et al. *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020. V. 2, № 3. P. 223–231. <https://doi.org/10.36349/easjpp.2020.v02i03.13>.
33. Antiinflammatory effects of propoxazepam on different models of inflammation. N. Y. Golovenko, T. A. Kabanova, S. A. Andronati et al. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2020. V. 5, № 2. P. 105–112. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.2.10900>.
34. Evidence for the involvement of the GABA-ergic pathway in the anticonvulsant and antinociception activity of Propoxazepam in mice and rats. M. Golovenko, A. Reder, S. Andronati, V. Larionov. *J Pre-Clin Clin Res*. 2019. V. 1, № 3. P. 99–105. <https://doi.org/10.26444/jpccr/110430>.
35. Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму. Н. І. Волощук, А. С. Редер, М. Я. Головенко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. Т. 53, № 1. С. 3–11.
36. Pharmacodynamic analysis of propoxazepam interaction with GABA-benzodiazepine-receptor-ionophore complex. N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, S. A. Andronati et al. *Neurophysiology*. 2016. V. 50, № 1. P. 2–11. <https://doi.org/10.1007/s11062-018-9711-9>.
37. Physiological aspects of rat activity, their anxiety and memory after administration of full GABAA-receptor complex agonist propoxazepam. M. Golovenko, I. Belenichev, V. Larionov et al. *Scientific Journal «Science Rise: Biological Science»*. 2020. V. 23, № 2. P. 42–48. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2020.207368>.
38. Sedative-hypnotic and muscle relaxant activities of propoxazepam in animal models and investigation on possible mechanisms. M. Golovenko, V. Larionov, A. Reder et al. *Drug discovery*. 2020. V. 33, № 14. P. 155–162.
39. Moosmann B., Auwärter V. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. *Springer International Publishing AG, part of Springer Nature*. 2018. P. 277–310. <https://doi.org/10.1007/164>.
40. Braestrup C., Squires R. F. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (^3H) diazepam binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1977. V. 74, № 9. P. 3805–3809.
41. Möhler H., Okada T. Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*. 1977. V. 198 (4319), № 25. P. 849–851. <https://doi.org/10.1126/science.918669>.
42. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz et al. *Nature*. 1975. V. 5536, № 2585. P. 577–580. <https://doi.org/10.1038/258577a0>.

43. Purification of a benzodiazepine from bovine brain and detection of benzodiazepine-like immunoreactivity in human brain. L. Sangameswaran, H. M. Fales, P. Friedrich, A. L. De Blas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986. V. 83, № 23. P. 9236–9240. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.23.9236>.
44. Unsel E. , Krishna D. R., Fischer C. Detection of desmethyldiazepam and diazepam in brain of different species and plants. *Biochemical Pharmacology*. 1989. V. 38, № 15. P. 2473–2478. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90091-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90091-9).
45. Deblas A., Park D., Friedrich P. Endogenous benzodiazepine-like molecules in the human, rat and bovine brains studied with a monoclonal antibody to benzodiazepines. *Brain Res*. 1987. V. 413. P. 275–284. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91018-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91018-3).
46. Diazepam and N-desmethyldiazepam are found in rat brain and adrenal and may be of plant origin. J. Wildmann, H. Möhler, W. Vetter et al. *Journal of Neural Transmission*. 1987. V. 70, № 3–4. P. 383–398. <https://doi.org/10.1007/bf01253613>.
47. Presence of benzodiazepine-like molecules in mammalian brain and milk. J. H. Medina, C. Peña, M. Piva et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1988. V. 152 (2). P. 534–539. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(88\)80070-6](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(88)80070-6).
48. Dencker S. J., Johansson G. Benzodiazepine-like substances in mother's milk. *Lancet*. 1990. V. 17, № 335 (8686). P. 413. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90246-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90246-2).
49. Вакулина О. П. Эндогенные пептидные лиганды бензодиазепиновых рецепторов. *Успехи современной биологии*. 1992. Т. 112, № 4. С. 591–599.
50. Occurrence of pharmacologically active benzodiazepines in trace amounts in wheat and potato. J. Wildmann, W. Vetter, U. B. Ranalder et al. *Biochemical Pharmacology*. 1988. V. 37, № 19. P. 3549–3559. <https://doi.org/10.1007/bf01253613>.
51. Wildmann J. Increase of natural benzodiazepines in wheat and potato during germination. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1988. V. 157, № 3. P. 1436–1443. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(88\)81036-2](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(88)81036-2).
52. Lucrner M. Alkaloid biosynthesis in *Penicillium cyclopium* – does it reflect general features of secondary metabolism? *J. Natural Products*. 1980. V. 43. P. 21–40. <https://doi.org/10.1021/np50007a002>.
53. Enzymatic synthesis of cyclopeptide intermediates in *Penicillium cyclopium*. M. Gerlach, N. Schwelle, W. Lerbs et al. *Phytochemistry*. 1985. V. 24, № 9. P. 1935–1939. <https://doi.org/10.1021/np50007a002>.
54. Hurley L. H. Elucidation and formulation of novel biosynthetic pathways leading to the pyrrolo[1,4] benzodiazepine antibiotics anthramycin, tomaymycin, and sibiromycin. *Acc. Chem. Res.* 1998. V. 13. P. 263–269. <https://doi.org/10.1021/ar50152a003>.
55. Benzodiazepine Biosynthesis in *Streptomyces refuineus*. Y. Hu, V. Phelan et al. *Chemistry & Biology*. 2007. V. 14. P. 691–701. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2007.07.006>.
56. Bringmann G., Mader T. In vivo formation of diazepam-like 1,4-benzodiazepines by *Penicillium verrucosum* var. *verrucosum* after administration of 2-aminobenzophenones and glycine. *J Neural Transm [Gen Sect]*. 1995. V. 101. P. 169–181. <https://doi.org/10.1007/BF01271554>.
57. Braestrup C., Nielsen M., Olsen C. E. Urinary and brain beta-carboline-3-carboxylates as potent inhibitors of brain benzodiazepine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980. V. 77. P. 2288–2292. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.4.2288>.
58. Chapouthier G. From the Behavioral Pharmacology of Beta-Carbolines to Seizures, Anxiety, and Memory. *The Scientific World Journal*. 2007. V. 7. P. 204–223. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.48>.
59. Design, Synthesis and Subtype Selectivity of 3, 6-Disubstituted β -Carbolines at Bz/GABA(A)ergic Receptors. SAR and Studies Directed Toward Agents For Treatment of Alcohol Abuse. W. Yin, S. Majumder, T. Clayton et al. *Bioorg Med Chem*. 2010. V. 18, № 21. P. 7548–7564. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.08.049>.
60. Deletion of the GABAA receptor beta 3 subunit eliminates the hypnotic actions of oleamide in mice. A. D. Laposky, G. E. Homanics, A. Basile et al. *Neuroreport*. 2001. V. 12, № 18. P. 4143–4147. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00056>.
61. Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. J. F. Tallman, S. M. Paul, P. Skolnick et al. *Science*. 1980. V. 207 (4428). P. 274–281. <https://doi.org/10.1126/science.6101294>.
62. Hanrahan J. R., Chebib M., Johnston G. A. Flavonoid modulation of GABA (A) receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 163. P. 234–245. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01228.x>.
63. GABA A receptor subtype selectivity underlying selective anxiolytic effect of baicalin. F. Wang, Z. Xu, L. Ren et al. *Neuropharmacology*. 2008. V. 55. P. 1231–1237. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.040>.
64. Overview–Flavonoids: A New Family of Benzodiazepine Receptor Ligands. J. H. Medina, H. Viola, C. Wolfman et al. *Neurochem Res*. 1997. V. 22. P. 419–425. <https://doi.org/10.1023/A:1027303609517>.

65. Isolation, purification and partial sequence of a neuropeptide (diazepam-binding inhibitor) precursor of an anxiogenic putative ligand for benzodiazepine recognition site. M. G. Corda, M. Ferrari, A. Guidotti et al. *Neurosci. Lett.* 1984. V. 47. P. 310–324. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90533-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90533-0).
66. Costa E., Guidotti A. Diazepam binding inhibitor (DBI): – a peptide with multiple biological actions. *Life Sci.* 1991. V. 49, № 5. P. 325–344. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90440-m](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90440-m).
67. Subcellular location and neuronal release of diazepam binding inhibitor. C. Ferrarese, F. Vaccarino, H. Alho et al. *J. Neurochem.* 1987. V. 48, № 4. P. 1093–1102. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(11\)80015-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(11)80015-8).

М. Я. Головенко

Роль похідних 1,4-бензодіазепіну та споріднених сполук у вивченні морфофункціональної організації нейрорецепторів ГАМК (огляд літератури)

Мета дослідження – узагальнити та систематизувати експериментальні дані щодо властивостей і застосування 1,4-бензодіазепінів і споріднених сполук у вивченні морфофункціональної організації ГАМК-ергічної системи; охарактеризувати структуру кандидатів на роль ендозепінів (агоністів або антагоністів рецепторів); показати на власному досвіді можливість створення оригінальних препаратів на основі знання молекулярної організації рецепторів ГАМК.

Синтез похідних 1,4-бензодіазепіну став потужним поштовхом до створення транквілізаторів нового типу та вивчення молекулярної організації рецепторів ГАМК. На відміну від більшості хімічних сполук, що використовуються як лікарські засоби, вони мають свої власні рецептори (частина ГАМК-РК), позначені як бензодіазепінові. Ендогенні агоністи або антагоністи (ендозепіни) бензодіазепінових рецепторів дотепер не знайдені.

Похідні 1,4-бензодіазепіну є найпоширенішими фармакологічними модуляторами, які підсилюють дію ГАМК, що призводить до анкіолітичної, седативної, міорелаксуючої, протисудомної, гіпнотичної, вегетостабілізуючої та анальгетичної дії. Співвідношення всіх цих фармакологічних властивостей у спектрі дії окремого препарату визначає особливості його нейротропного ефекту, клінічні показання та побічні явища, які значно обмежують практичне застосування, особливо за проведення терапії в амбулаторних умовах. До періоду встановлення механізму дії бензодіазепінів і, особливо, молекулярної організації їхніх рецепторів існувала думка про неможливість розділити ці ефекти в одному препараті. Натепер встановлено, що агоністичний вплив на підтипи рецепторів має клінічні наслідки. Седативний і протисудомний ефекти в основному зумовлені зв'язуванням сполук з підтипом α_1 , тоді як анкіолітичні властивості залежать від модуляції α_2 - та α_5 -вміщуючих рецепторів. Порушення координації рухів відбувається в результаті зв'язування ліганду з підтипами рецепторів α_2 і α_3 , а субодинаця α_5 додатково бере участь у навчанні та пам'яті. Антигіпералгезивний ефект БДЗ залежить, головним чином, від α_2 -субодинаці спинного мозку.

Крім потужної та швидкої фармакотерапевтичної дії цим сполукам притаманна певна адиктивність (лікарська залежність), яка виникає в результаті взаємодії препаратів з α_1 -рецепторами. Використовуючи селективне націлювання на окремі підтипи рецепторів, можна не тільки забезпечити основний ефект бензодіазепінів без побічної дії, а й використовувати цей принцип для створення інноваційних лікарських засобів анальгетичної дії, що продемонстровано нами на прикладі сполуки пропоксазепам.

Ключові слова: 1,4-бензодіазепіни, ендозепіни, ГАМК-ергічна система, субодинаці, пропоксазепам

М. Я. Головенко

Роль производных 1,4-бензодиазепина и родственных соединений в изучении морфофункциональной организации нейрорецепторов ГАМК (обзор литературы)

Цель исследования – обобщить и систематизировать экспериментальные данные о свойствах и применении 1,4-бензодиазепинов и родственных соединений в изучении морфофункциональной организации ГАМК-ергической системы; охарактеризовать структуру кандидатов на роль эндозепинов (агонистов или антагонистов рецепторов); показать на собственном опыте возможность создания оригинальных препаратов на основе знания молекулярной организации рецепторов ГАМК.

Синтез производных 1,4-бензодиазепина стал мощным толчком к созданию транквилизаторов нового типа и изучению молекулярной организации рецепторов ГАМК. В отличие от большинства химических соединений, которые используются как лекарственные средства, они имеют свои собственные рецепторы (часть ГАМК-рецепторов), обозначенные как бензодиазепиновые. Эндогенные агонисты или антагонисты (эндозепины) бензодиазепиновых рецепторов до сих пор не найдены.

Производные 1,4-бензодиазепина являются наиболее распространенными фармакологически модуляторами, которые усиливают действие ГАМК, что приводит к анкіолитическому, седативному, міорелаксующому, протівосудорожному, гіпнотическому, вегетостабілізующому і анальгетическому действию. Соотношение всех этих фармакологических свойств в спектре действия отдельного препарата определяет особенности его нейротропного эффекта, клинические

показания и побочные явления. К периоду установления механизма действия бензодиазепинов и особенно молекулярной организации их рецепторов существовало мнение о невозможности разделить эти эффекты в одном препарате. В настоящее время установлено, что агонистическое влияние на подтипы рецепторов имеет клинические последствия. Седативный и противосудорожный эффекты, в основном, обусловлены связыванием соединений с подтипом α_1 , тогда как анксиолитические свойства зависят от модуляции α_2 - и α_5 -содержащих рецепторов. Нарушение координации движений происходит в результате связывания лиганда с подтипами рецепторов α_2 и α_3 , а субъединица α_5 дополнительно участвует в обучении и памяти. Антигипералгезический эффект веществ зависит, главным образом, от α_2 -субъединицы спинного мозга.

Кроме мощного и быстрого фармакотерапевтического действия соединениям присуща некоторая аддиктивность (лекарственная зависимость), которая возникает в результате взаимодействия препаратов с α_1 -рецепторами. Используя селективное нацеливание на отдельные подтипы рецепторов, можно не только обеспечить основной эффект бензодиазепинов без побочного действия, но и использовать этот принцип для создания инновационных лекарственных средств анальгетического действия, что продемонстрировано нами на примере соединения пропоксазепам.

Ключевые слова: 1,4-бензодиазепины, эндозепины, ГАМК-эргическая система, субъединицы, пропоксазепам

M. Ya. Golovenko

The role of 1.4-benzodiazepine derivatives and relative compounds in the study of morphi-functional organization of GABA-neuroreceptors (literature review)

The aim of the study – to generalize and systematize an experimental data about properties and use of 1.4-benzodiazepines and relative compounds for studying of GABA-ergic system morphi-functional organization; to characterize the structure of possible candidates as endozepines (receptor agonists and antagonists); to demonstrate the possibility of original substances development on the base of GABA receptors molecular organization knowledge.

The synthesis of 1.4-benzodiazepine derivatives has become a powerful impulse to the creation of the tranquilizers of new type as well as studying the molecular organization of GABA receptors. In contrast to many chemical substances, which are used as medicines, these molecules have their own receptors (part of GABA-receptors), denoted as benzodiazepine receptors. Endogenous agonists or antagonists (endozepines) for these receptors are still not found.

1,4-benzodiazepine derivatives are the most common pharmacological modulators, which enhance GABA action, causing anxiolytic, sedative, myorelaxant, anticonvulsive, hypnotic, vegetostabilizing and analgesic effects. The ratio of all these pharmacological properties in the certain substance determines specifics of its neurotropic effect, clinical indications and side effects. Before understanding the mechanism of benzodiazepines action there was the opinion that these effects can not be separated in one drug. Currently it is found that antagonistic influence on receptor subtupes has a clinical consequences. Sedative and anticonvulsive effects are mainly determined by binding with α_1 subtype while anxiolytic properties are modulated by α_2 and α_5 containing receptors. Movements coordination impairment is due to the α_2 and α_3 receptor subtupes and α_5 subunit additionally participates in memory and learning. Antihyperalgesic effect is mostly connected with α_2 subunit of spinal cord.

In addition to powerful and rapid pharmacotherapeutic action the substances also possess some addictive potential (drug dependence), which appears after molecules interaction with α_1 -receptors. Using the selective targeting on separate receptor subtupes one can provide not only the main effect of benzodiazepines without side effect, but also use this approach to creating new analgesic medicines, what we demonstrated on the example of propoxazepam.

Key words: 1.4-benzodiazepines, endozepines, GABA-ergic system, subunits, пропоксазепам

Надійшла: 15 вересня 2020 р.

Прийнята до друку: 2 грудня 2020 р.

Контактна особа: Головенко Микола Якович, головний науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, буд. 86, вул. Люстдорфська дорога, м. Одеса, 65000. Тел.: + 38 0 50 415 40 91. Електронна пошта: n.golovenko@gmail.com