

Боковикова В.Е.

ФАРМАКОЛОГИЯ β 3-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Котович И.Л.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

β 3-адренорецептор (β 3-АР) является наименее изученным из всех β -рецепторов, однако в результате проведенных за последние три десятилетия многочисленных исследований произошел значительный прогресс в понимании их функций и механизмов действия. β 3-АР были обнаружены в мочевом пузыре, миокарде, миометрии и других отделах женской репродуктивной системы, сетчатке, жировой ткани, ЦНС, кровеносных сосудах. В данной работе приводятся обобщенные данные о структуре и роли β 3-АР в отдельных тканях, а также о перспективах разработки лекарственных средств на основе агонистов/антагонистов β 3-АР.

Рецептор состоит из одной полипептидной цепи, состоящей из 408 аминокислот, имеет С-концевой фрагмент, 7 трансмембранных доменов и N-концевой участок. На С-конце отсутствуют сайты для фосфорилирования протеинкиназами, что делает β 3-АР относительно устойчивым к десенситизации. Благодаря этой особенности β 3-рецептор является привлекательной мишенью, удобной для длительных терапевтических воздействий.

В большинстве тканей β 3-АР ассоциированы с Gs-белками, соответственно, при активации запускают каскад цАМФ/протеинкиназа А: в жировой ткани этот механизм опосредует активацию липолиза и термогенеза; в миокарде – усиление сокращения; в почках способствует реабсорбции воды и солей; вызывает релаксацию детрузора мочевого пузыря и миометрия. В мочевом пузыре дополнительно активируется особый тип калиевых каналов (BKCa), в результате чего развивается гиперполяризация и уменьшается возбудимость клеток детрузора, а также подавляется высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, что вносит вклад в ослабление мышечного тонуса. В сердце, помимо Gs, имеются и Gi-белки, - этот сигнальный путь связан с продукцией монооксида азота (NO) и создает отдельную группу эффектов (вазореаксация и отрицательный инотропный эффект). В сетчатке стимуляция β 3-АР вызывает активацию МАПКиназного каскада, который опосредует пролиферативные реакции, усиление синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста и неангиогенез. Метаболический ответ на стимуляцию β 3-АР заключается в нормализации профиля липопротеинов, улучшении утилизации глюкозы клетками, снижении инсулинорезистентности, усилении антиоксидантной защиты.

Некоторые агонисты β 3-АР второго поколения (мирабегрон, вибегрон и др.) проявляют высокую аффинность, активность и специфичность в отношении β 3-АР человека и уже используются в терапии. Они являются эффективными пероральными средствами фармакотерапии синдрома гиперактивного мочевого пузыря, хорошо переносятся и являются альтернативой антихолинергическим средствам. К сожалению, многие из эффектов агонистов β 3-АР, описанные на животных, не проявлялись или проявлялись значительно слабее в клинических испытаниях у человека. Это связывают с более низкой экспрессией β 3-АР у человека по сравнению с грызунами, а также с межвидовыми различиями рецепторов. Так, агонисты β 3-АР на данный момент проявили низкую эффективность в лечении ожирения, депрессии, получены противоречивые данные в отношении эффектов на сердечно-сосудистую систему. Клинические перспективы агонистов/антагонистов β 3-АР в качестве средств коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете 2-го типа, водно-минерального гомеостаза, воспаления, патологии сетчатки и репродуктивной системы требуют дальнейшего изучения.