

Антонович П.А.

МОДУЛЯЦИЯ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОСТЕРОИДАМИ КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Наумов А.В.

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Печёночная энцефалопатия - это нервно-психический синдром, проявляющийся у пациентов с заболеваниями печени, и приводящий к прогрессирующим изменениям личности, когнитивных и двигательных функций. В настоящее время лечение направлено на снижение уровня аммиака с помощью лактулозы или антибиотиков. Биохимические механизмы, ответственные за когнитивные и моторные нарушения при ПЭ, были выявлены на опытах с крысами.

ГАМК - тормозящий нейромедиатор в ЦНС и агонист ГАМК-рецепторов, имеющих более 10 модулирующих сайтов связывания для различных соединений. При проведении экспериментов на крысах выяснено, что ГАМК-ергический тонус регионально повышен у крыс с ПЭ, что нарушает путь «глутамат – оксид азота (II) – цГМФ» и вызывает нарушение когнитивных функций и координацию движений. Понятно, что для нормализации функционирования данного пути необходимо уменьшить тонус ГАМК-рецепторов. Для этого крысам вводили бикикуллин, который нормализует функцию пути, однако чрезмерное снижение тонуса рецепторов приводит к нежелательным эффектам (судороги и т.д.).

Тонус ГАМК-рецепторов контролируется нейростероидами. Некоторые его повышают, а другие снижают, что зависит от типа рецептора в различных структурах мозга. И отрицательные аллостерические модуляторы ГАМК-рецептора могут быть новым способом улучшения когнитивных функций при ПЭ. Одним из подходов является введение производного нейростероидов - сульфата прегненолона. Но в ходе экспериментов было выявлено, что данное соединение плохо проникает через ГЭБ. Вариант решения проблемы - использование нейростероидов, хорошо проникающих через ГЭБ и действующих аналогично сульфату прегненолона. Другой подход - изменение эндогенной активности нейростероидов посредством ингибирования биосинтетических ферментов. Однако финастерид, в основном, используемый при этом, может оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию, функции центральной нервной системы и предстательную железу.

Недавно же было разработано соединение GR3027, избирательно противодействующее влиянию нейростероидов (THDOC) на ГАМК-рецепторы и, следовательно, восстанавливающее их тонус. Исследования все еще проводятся, и сейчас GR3027 представляется многообещающим средством для восстановления функций ЦНС при ПЭ.