

Леонид Громов, д-р мед. наук, профессор; Елена Дудко, канд. мед. наук

## «ТИПИЧНЫЕ» И «АТИПИЧНЫЕ» ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

*Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины*

Психофармакологии, как науке о веществах, действующих на головной мозг и изменяющих психические функции, исполнилось 50 лет. Ее рождение датируется 1952 годом, когда впервые был применен аминазин для лечения психических заболеваний. Это было начало первой группы психофармакологических средств — нейролептиков.

Затем были созданы новые психотропные препараты, что позволило классифицировать их следующим образом: *нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропы.*

Нейролептики и транквилизаторы оказывают депримирующее влияние на центральную нервную систему, антидепрессанты, психостимуляторы и ноотропы — активирующее.

В каждую из этих групп психофармакологических средств, особенно, нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов, входит довольно разнообразная номенклатура лекарственных препаратов, которые отличаются как по химической структуре, так и по механизму действия.

Во главе каждой группы стоят препараты с известным механизмом действия, получившие название «типичные».

Нейролептики — это производные фенотиазина и бутирофенона.

Антидепрессанты возглавляют ингибиторы MAO (моноаминоксидазы), а также избирательные и неизбирательные блокаторы обратного захвата моноаминов.

«Типичными» представителями транквилизаторов являются производные 1,4-бензодиазепа. Разнообразная по химической структуре, фармакологической активности и основным элементам механизма действия группа психофармакологических средств, отличающихся от «типичных» нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов, составляет соответственно «атипичные» нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы.

В данной работе рассматриваются «типичные» и «атипичные» транквилизаторы.

К «типичным» транквилизаторам, производным 1,4-бензодиазепа, относятся диазепам (сибазон), клоназепам, флуразепам, феназепам, лоразепам, альпразолам, оксазепам, медазепам, нитразепам, флунитразепам, триазолам, бротизолам, тетразепам, клобазам, гидазепам.

Все эти препараты в разной степени оказывают анксиолитическое, гипногенное, миорелаксирующее и транквилизирующее действие.

*Основным положительным фармакологическим свойством «типичных» транквилизаторов является их анксиолитическое влияние, т.е. способность устранять тревогу, страх, панику, нервное напряжение.*

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании механизмов действия производных 1,4-бензодиазепа и небензодиазепиновых снотворных — зопиклона, золпидема. Это связано с расшифровкой молекулярного строения рецепторов ГАМК и ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Последний является биологической мишенью действия бензодиазепинов.

Фармакологически различают бичукуллинчувствительные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы и баклофенчувствительные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы связаны с ионными каналами клеточной мембраны для ионов Cl<sup>-</sup> (хлора). ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы ассоциируются с G-протеин-связанными рецепторами и Ca<sup>2+</sup>-каналами [9, 12].

Наиболее хорошо изучены ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Установлено, что ГАМК<sub>A</sub>-рецептор — это пентамерный белок, состоящий из пяти самостоятельных протеинов, которые образуют розетку вокруг мембранного канала для ионов хлора. Открытие канала для трансмембранного тока ионов Cl<sup>-</sup> внутрь клетки вызывает гиперполяризацию мембраны, что определяет ингибирующую (тормозную) функцию нейрона. Лигандом этих каналов является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [11, 16, 21]. На эти каналы действуют бензодиазепины и небензодиазепиновые снотворные [17]. Белки ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов состоят из целого ряда субъединиц (α, β, γ), которые в свою очередь подразделяются на подтипы (α<sub>1</sub>, β<sub>1,3</sub>, γ<sub>2</sub> и т.д.) [8, 17]. Теоретически предполагается наличие 36 подтипов субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Структурное образование субъединиц белков ГАМК<sub>A</sub>-рецептора закодировано в человеческой хромосоме 5 [22]. Каждый из белков подтипов субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов имеет якорные аминокислоты, с которыми связываются ГАМК-позитивные, ГАМК-негативные, бензодиазепиновые и снотворные вещества, что во многом детерминирует их фармакодинамический профиль действия (рис. 1). Считается, что на расщепленной поверхности ГАМК<sub>A</sub>-рецептора между α и γ его субъединицами встроен бензодиазепиновый рецептор, с которым взаимодействуют бензодиазепиновые транквилизаторы и снотворные средства, в том числе небензодиазепиновой структуры (зопиклон, золпидем) [12]. Эта молекулярная структура получила название ГАМК-хлорбензодиазепиновый

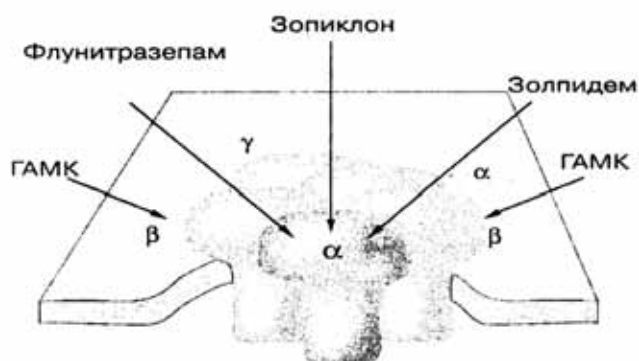


Рис. 1. Схематическое представление ГАМК<sub>A</sub>-рецептора млекопитающих, встроенного в мембрану клетки; показаны α, β, и γ-субъединицы и связывающие участки для ГАМК и снотворных средств.

рецепторный комплекс (рис. 2). Бензодиазепины связываются с якорными аминокислотами субъединиц ГАМК-хлорбензодиазепинового рецепторного комплекса внутри хлорного канала, тогда как снотворные средства — на поверхности этого канала. Ключевыми аминокислотами для α-субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора являются гистидин (His) в положении 102 аминокислотной последовательности белка, тирозин (Tyr) — 159 и глицин (Gly) — 200. Для γ-субъединицы — фенилаланин (Phe) -77, метионин (Met) — 130 и треонин (Thr) — 142 [7, 23]. Связывание с этими ключевыми аминокислотами в различных субъединицах ГАМК-хлорбензодиазепинового комплекса определяют физиологические и фармакологические эффекты эндогенных и экзогенных лигандов этого рецепторного комплекса (рис. 3).

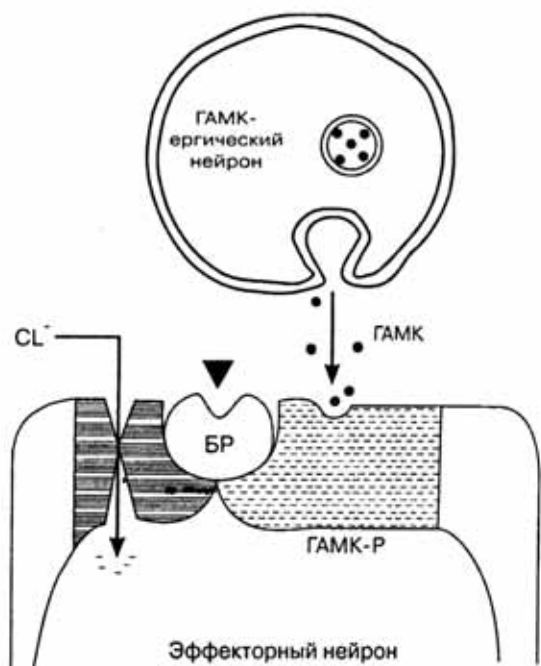


Рис. 2. Предполагаемый молекулярный механизм действия бензодиазепинов.

БР — бензодиазепиновый рецептор; бензодиазепиновая молекула изображена в виде треугольника; ГАМК-Р — ГАМК-рецептор; Cl<sup>-</sup> — хлорид, проходящий через хлорный канал.

При этом, в отсутствие ГАМК, бензодиазепины не влияют на хлорную проводимость нейрональных мембран. Более того, они не влияют на число хлорных каналов и движение ионов Cl<sup>-</sup>, но удлиняют возможность существования открытых ионных каналов в ответ на действие ГАМК.

Среди нежелательных побочных эффектов бензодиазепинов наиболее существенными являются миорелаксация, снижение памяти и развитие физической и психической зависимости. Синдром зависимости формируется при хроническом лечении определенными бензодиазепинами [18].

Показано, что при длительном введении бензодиазепинов снижается количество РНК мессенджера, кодирующего различные субъединицы ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в коре мозга. При этом снижается экспрессия генов α<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, γ<sub>2</sub> субъединиц, которые являются самыми распространенными в ГАМК<sub>A</sub>-рецепторе. Это снижение регуляции транскрипции генов, которые кодируют образование субъединиц α<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, γ<sub>2</sub>, происходит на 5 хромосоме [13]. Такие же изменения (но более ограниченные) транскрипции генов субъединиц наблюдаются при длительном введении зопиклона и золпидема [14], что может приводить к развитию зависимости при хроническом применении этих снотворных средств.

К «атипичным» транквилизаторам относятся амизил, оксалидин, адаптол, ноофен, тофизопам, триоксазин, азапириновые производные (буспирон, ипсапирон, тандоспирон, гепирон). В связи с выраженной ω-холинолитической активностью амизил и оксалидин в настоящее время в клинической практике в качестве транквилизаторов практически не используются. Тофизопам, ноофен и триоксазин наряду с транквилизирующим действием оказывает определенное психостимулирующее влияние.

Группу «атипичных» транквилизаторов составляют различные по химической структуре и во многом с неизвестным механизмом действия лекарственные препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости.

Транквилизирующее влияние препаратов семейства буспирона определяется их способностью модулировать серотонинергическую передачу, которая наряду с ГАМК-ергической системой в ЦНС выполняет ингибирующую (тормозную) функцию.

Своеобразными психофармакологическими свойствами обладает Адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазибицикло (3,3,0) октандион-3,7). Этот препарат оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Адаптол по химическому строению близок к метаболитам организма, т.к. состоит из двух молекул мочевины. Поэтому считается, что препарат может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрессом различные метаболические процессы; кроме того, адаптол может влиять на функционирование нейромедиаторных систем. Однако механизм действия адаптола до конца не выяснен [5]. Согласно данным литературы,

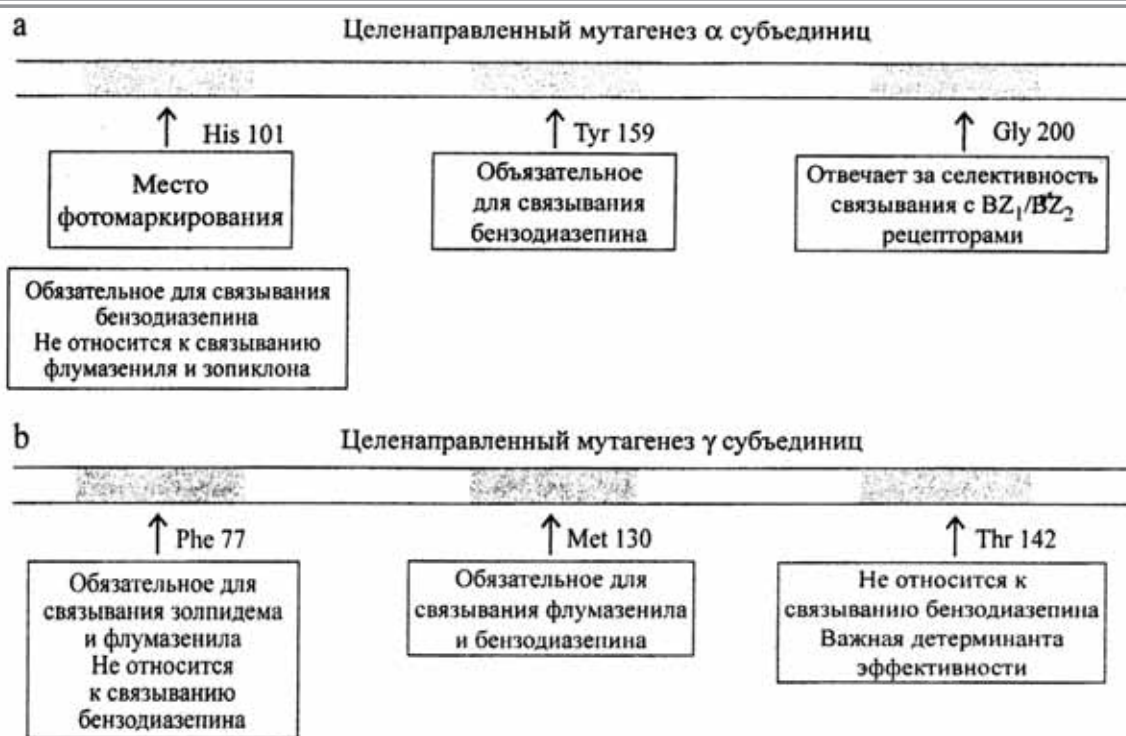


Рис. 3. Роль индивидуальных аминокислот ГАМК<sub>A</sub>-рецептора в связывании с бензодиазепинами и другими препаратами. Показаны аминокислоты на (a)  $\alpha$  (вверху) и (b)  $\gamma$  (внизу) субъединицах ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, чьи мутации изменяют взаимодействия при связывании препарата. Предполагаемая роль каждой из аминокислот обозначена в рамках.

препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что препарат ингибирует фенаминовое возбуждение, снижает уровень норадреналина в мозге и снижает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания глутамата в мозге, вызываемому стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. В мозге повышается также количество ГАМК. Кроме того, адаптол усиливает ареколиновый тремор [5]. Следует, однако, отметить, что указанные эффекты регистрировались при введении больших доз адаптола (1000-1500-2000 мг/кг), что составляет 1/2-1/3 от ЛД<sub>50</sub> если принять во внимание, что ЛД<sub>50</sub> препарата находится в пределах 3500 мг/кг. Учитывая достаточную лечебную эффективность адаптола и его популярность среди врачей и пациентов, нами были предприняты систематические исследования, направленные на выяснение механизмов действия этого препарата. В наших исследованиях, при изучении механизма действия адаптола, был использован метод фармакологического анализа функционирования нейромедиаторных систем. С этой целью оценивалось влияние адаптола на основные эффекты селективных анализаторов функционирования ГАМК-, глицин-, глутамат-, адрено-, дофамино- и холинергической систем. Адаптол вводился внутрижелудочно в дозе 500 мг/кг за 1 ч до внутрибрюшинной инъекции соответствующих анализаторов (стрихнин-глицинергическая система; пикротоксин, тиосемикарбазид, бикикуллин, коразол-ГАМК-ергическая система;

никотин, ареколин, эзерин-холинергическая система; апоморфин, галоперидол-дофаминергическая система, сиднокарб-адренергическая система; каиновая кислота-глутаматергическая система). Проведенные исследования показали, что адаптол не предупреждал развитие судорог при введении коразола, пикротоксина, бикикуллина, тиосемикарбазид, стрихнина, каиновой кислоты и никотина. Следовательно, адаптол не оказывает существенного влияния на ГАМК-, глицин-, глутамат- и Н-холинореактивные системы. Препарат также не изменял эффекты ареколина и эзерина. Наряду с этим, адаптол снижал выраженность галоперидоловой каталепсии, но не устранял апоморфиновую стереотипию. Препарат предупреждал сиднокарбовую гипертермию, но усиливал двигательную гиперактивность, вызванную сиднокарбом. Эти результаты дают основания предположить, что адаптол, в плане действия на нейромедиаторные системы, оказывает основное влияние на катехоламинергическую систему, которая, как известно, является одной из ведущих нейрохимических систем реагирования при стрессорных воздействиях и эмоциональных реакциях. При этом можно констатировать, что адаптол сочетает свойства дофаминпозитивного и своеобразного агониста-антагониста адренергической системы. Это важно для понимания клинических эффектов адаптола, так как препараты с таким механизмом действия могут снижать явления страха, тревоги, эмоционального напряжения и одновременно с этим активировать нейрофизиологические функции при астеноневротическом синдроме.

Стрессорные воздействия инициируют развитие «оксидантного стресса». Активация при этом процессов свободнорадикального окисления является причи-

ной структурно-функциональной дезорганизации клеточной мембраны, а значит, синаптической передачи.

В литературе имеются сведения о том, что адаптол оказывает прооксидантное действие [5]. В то же время, мочевины рассматривается как эталонный антиоксидант, наряду с  $\alpha$ -токоферолом, дибунолом и другими референтными антиоксидантными препаратами [1,2,20]. Выше указывалось, что по химической структуре адаптол состоит из двух молекул мочевины. Все это оправдывало исследование возможной антиоксидантной активности адаптола.

Антиоксидантные свойства адаптола изучали по ингибированию супероксидрадикала в системе аутоокисления адреналина, по торможению процессов пероксидации в гомогенате ткани головного мозга,

вызванных токсической концентрацией донаторов нитратов (нитрозирующий стресс) и по торможению окислительной модификации белков в условиях окислительного стресса *in vitro* [3, 10, 15]. Влияние адаптола на процессы свободно-радикального окисления (СРО) определялось по его антирадикальной активности (АРА), антиоксидантной активности (АОА) и содержанию малонового диальдегида (МДА). Полученные результаты приведены в таблицах 1-4.

Как видно из представленных данных, у адаптола обнаружен антиоксидантный эффект. При этом адаптол в концентрации в 1,5 раза ниже, чем мочевины, в 1,5 раза превышает мочевины по АРА (табл. 1). Данный факт свидетельствует о том, что находящиеся в структуре молекулы адаптола два остатка

Таблица 1

*Антирадикальная активность адаптола по ингибированию супероксидадикала *in vitro**

Препарат	Концентрация, мкМ	Оптическая плотность, Д	АРА, %
Контроль (адреналин)	$2,25 \cdot 10^{-3}$	$0,17 \pm 0,005$	—
Адаптол	0,30	$0,095 \pm 0,0015^{**}$	44,0
Мочевина	0,50	$0,12 \pm 0,002^{**}$	30,0

Примечание: в таблицах 1-4

\* – достоверные различия по сравнению с интактной;

\*\* – достоверные различия по сравнению с контролем.

Таблица 2

*Антиоксидантная активность адаптола при неферментативном иницировании СРО *in vitro**

Препарат	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/мл	АРА, %
Интактная	—	$0,28 \pm 0,007$	—
Контроль (FeSO <sub>4</sub> )	25,0	$4,50 \pm 0,07^*$	—
Адаптол	2,4	$2,50 \pm 0,03^{**}$	44,0
Дибунол	3,0	$3,2 \pm 0,04^{**}$	28,0

Таблица 3

*Влияние адаптола на содержание малонового диальдегида (МДА) в гомогенате головного мозга крыс при моделировании нитрозирующего стресса *in vitro**

Исследуемые серии	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/г ткани	% снижения
Интактная	—	$0,55 \pm 0,002$	—
Контрольная (стресс) Нитропруссид натрия	—	$2,52 \pm 0,075^*$	—
Адаптол	1,24	$1,95 \pm 0,065^{**}$	-22,6
Дибунол	2,28	$2,24 \pm 0,027^*$	-11,0

Таблица 4

*Влияние адаптола на окислительную модификацию белков в тканях мозга крыс при моделировании окислительного стресса *in vitro**

Исследуемые серии	Концентрация, мкМ	Продукты окислительной модификации белка д.е. 1 г ткани	
		270 нм	363 нм
Интактная	—	$4,08 \pm 0,08$	$12,6 \pm 0,10$
Контрольная (стресс) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> – 50 мМ, FeSO <sub>4</sub> – 10 мМ	—	$27,6 \pm 0,074^*$	$48,5 \pm 2,60^*$
Адаптол	1,24	$20,1 \pm 0,52^{**}$	$32,0 \pm 1,14^{**}$
Дибунол	3,0	$24,0 \pm 0,44$	$44,0 \pm 2,31$

мочевины сообщают последней свойства «ловушки» супероксидрадикала. Этот эффект у адаптола более сильный, чем у мочевины.

Антиоксидантная активность адаптола, при ферментативном инициировании СРО, оказалось в 1,5 раза выше, чем у известного антиоксиданта дибунола (ионола) (табл. 2). Адаптол проявляет также АОА в условиях моделирования нитрозирующего стресса *in vitro*, превышая действие дибунола в 2 раза (табл. 3) Подобный эффект адаптола связан с его способностью ингибировать супероксидрадикал (табл. 1) и, возможно, предотвращать образование ONOO<sup>-</sup>.

Исследование АОА адаптола в условиях окислительного стресса *in vitro* показало, что адаптол тормозит образование альдегидных продуктов окисления белков головного мозга крыс на 27,3% (при максимуме поглощения 270 нм) и карбоксильных (конечных) продуктов окисления белков (при 363 нм) на 34% (табл. 4). По этому тесту адаптолу превосходит мочевину, которая вообще не тормозит образование карбоксильных продуктов окисления белков головного мозга крыс.

Таким образом, в механизме действия препарата «Адаптол» присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности ингибировать активные формы кислорода и за счет этого тормозить перекисидацию не только липидов, но и белков. Учитывая, что липидный бислой и белки составляют структурно-функциональную основу клеточной оболочки, которая нарушается при окислительном стрессе, становится понятным ключевое



Рис. 4. Механизмы действия адаптола

значение антиоксидантных свойств адаптола в механизме его мембраностабилизирующего, адаптогенного и транквилизирующего действия.

В пользу мембранотропного действия адаптола свидетельствуют еще ряд положений.

**Первое.** Квантово-химические расчеты электронных орбиталей молекулы адаптола и молекул аминокислот, составляющих белковый остов α- и γ-субъединиц ГАМК-рецептора показали возможность средней силы взаимодействия препарата с треонином (Thr 142) γ-субъединицы (см. рис. 3). Эта аминокислота γ-субъединицы не связывается с бензодиазепиновыми транквилизаторами.

Представленный анализ позволяет сделать заключение о том, что адаптолу может быть агонистом ГАМК<sub>A</sub>-рецептора (небензодиазепинового его локуса) на пост- или пресинаптической мембране.

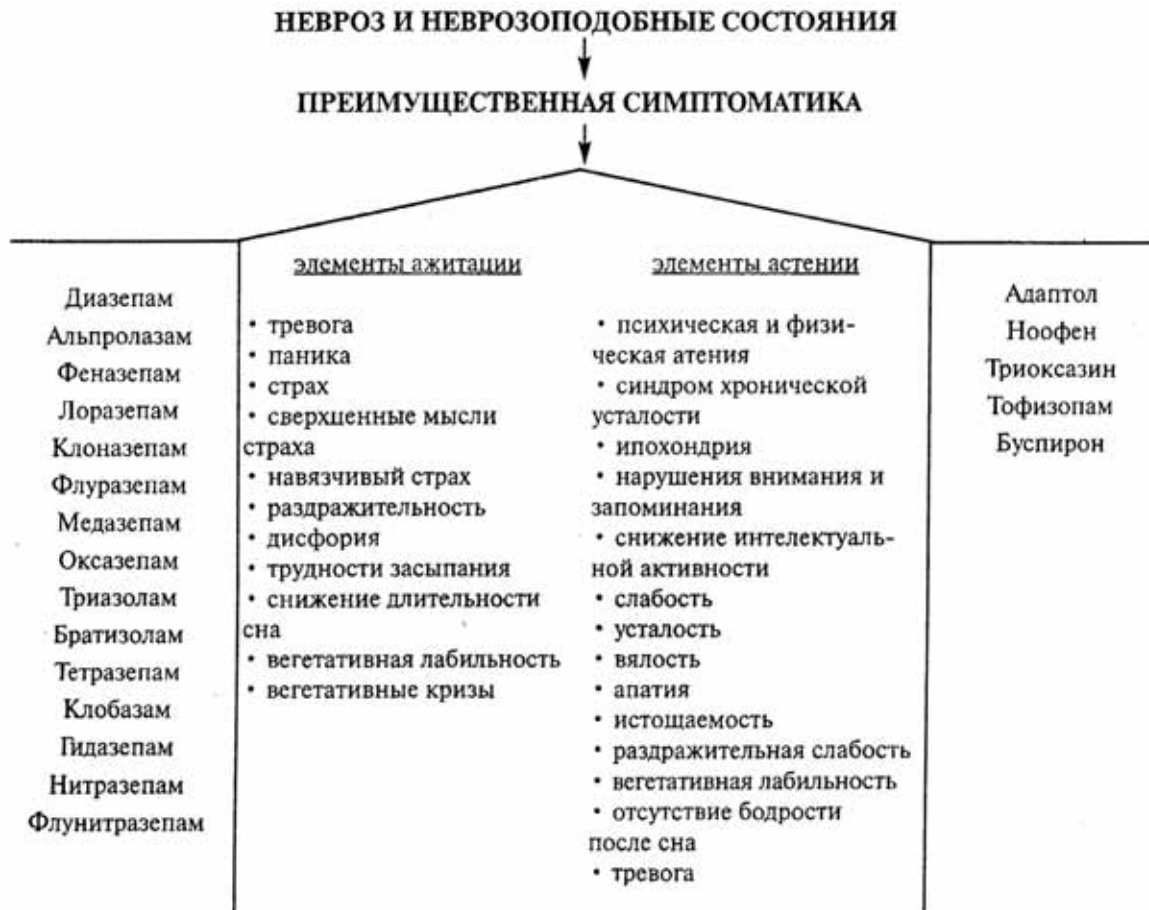


Рис. 5. Выбор стандартизированного лечения невротических и неврозоподобных состояний

**Второе.** Из данных литературы [6] известно, что мочевины обладает сильным фузигенным действием, т.е. усиливает слияние мембран пресинаптических везикул с пресинаптической мембраной. Этот процесс инициирует экзцитоз, т.е. высвобождение медиаторов из пресинаптического депо.

Так как молекула адаптола состоит из 2 фрагментов мочевины, то можно предполагать, что препарат также обладает фузигенными свойствами, усиливая высвобождение тормозных и активирующих медиаторов, оптимизируя тем самым процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

На основании полученных результатов исследований и данных литературы можно представить схему механизмов действия адаптола (рис. 4).

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод о том, что ключевым моментом в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты.

Кроме того, препарат обладает дофаминположительным влиянием, что клинически проявляется в его ак-

тивирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензо-диазепаинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейро-медиаторного действия адаптола объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов.

Согласно определению Г.А.Авруцкого (цит. по М.Д.Машковскому [4]), транквилизаторы, адресуясь главным образом к психопатологическим расстройствам невротического уровня, способствуют устранению широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая, прежде всего, эмоциональную напряженность, тревогу и страх.

*Анализ экспериментальных и клинических данных по механизму действия и фармакологическим эффектам «типичных» и «атипичных» транквилизаторов позволяет предложить схему выбора лечебной тактики фармакотерапии различной клинической симптоматики при неврозах и неврозоподобных состояниях.*

На рис. 5 приведены варианты выбора «стандартизированной схемы лечения», в соответствии с современными воззрениями.

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
2. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко СИ. Антирадикальная и антиокислительная активность соединений производных 1,2,4-триазола и хиназолина при ишемии мозга//Укр. биохим. журн. — 1996. — Т.68. №1. — С. 100-104.
3. Губский Ю.І., Дунаев В.В. Беленічев та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініційованні вільно радикальних процесів у дослідах in vitro: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М: Медицина, 1993. — Т.1. — С. 86.
5. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар. — М., 1990, — 45 с.
6. Трикаш И.О., Терлецкая Я.Т., Колчинская Л.И., Малышева М.К. Способность латротоксинподобного белка головного мозга вызывать слияние отрицательно заряженных липосом//Нейрофизиол. — 1993. — №1 (5). — С. 329-334.
7. Arin J. , Brooks-Kagal A. , Weiss O. S. Two tyrosine residues on the a subunit are crucial for benzodiazepine binding and allosteric modulation of aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors//Moi. Pharmacol. — 1997. —V.51. — P. 833-841.
8. Barnard E. A., Skolnik P., Bateson A.N., Sieghart W. International Unipn of Pharmacology-XV -Subtypes of g-aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors — classification the basis of subunit structure and receptor function//Pharmacol. Rev. — 1998. — V.50. — P. 291-313.
9. Chebib M., Johnston G.A.R. GABA-Activated Ligand Gated Ion Channels: Medicinal Chemistry and Molecular Biology//J. Med. Chem. — 2000. — V.43, №8. — P. 1427-1447.
10. Daneshvar B., Frandes H., Autrup H. g-Glytamyl semialdehyde and 2-amino-adipic semialdehyde: Biomarkers of oxidative damage to protein// Biomarkers. — 1997. — V.14, №2. — P. 236-245.
11. Devis P.A., Hanna M.C., Hales T.G., Kirkness E.F. Insensitivity to anaesthetic agents conferred by a class of GABA<sub>A</sub> receptor subunit//Nature. — 1997. — V.385. — P. 820-823.
12. Doble A. New insights into the mechanism of action of hypnotics//J. Psychopharmacol. — 1999. — V.13, №4 (Suppl.1). — P. 11-20.
13. Holt R.A., Bateson A.N., Martin I.L. Chronic treatment with diazepam or abecamil differentially affects the expression of GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNAs in the rat cortex//Neuropharmacol. — 1996. — V.35. — P. 1457-1463.
14. Holt R.A., Bateson A.N., Martin I.L. Chronic Zolpidem treatment alters GABA<sub>A</sub> receptor mRNA levels in the rat cortex//Eur. S-Pharmacol. — 1997. — V.329. — P. 129-132.
15. Hausladen A. NO and metalloprotein//Eur. Cell Biol. — 1998. — V. 75 (Suppl.48). — P. 32-38.
16. Johnston G.A. R. GABA<sub>A</sub> receptor pharmacology //Pharmacol. Ther. — 1996. — V.69. — P. 176-198.
17. Korpi E. R., Muttilla M.J., Wisden W., Luddens H. GABAA receptor subtypes — clinical efficacy and selectivity of benzodiazepine site ligands // Ann. Med. — 1997. — V.29. — P. 275-282.
18. Ladez M. Benzodiazepines. A risk — benefit profit И CNS Drugs. — 1994. — V. 1. — P. 377-387.
19. Mehta A.K., Ticku M.K. An update on GABA<sub>A</sub> receptors//Brain Res. Rev. — 1999. — V.29. — P. 196-217.
20. Riondel J., Glise D., Fernandez-Carlos T. In Vitro comparative study of cytolysis mediated by natural Killes alls towards malignant alls preincubated with antioxidants//AnticancerRes. — 1998. — V.18, №3. — P. 1757-1763.
21. Sieghart W. Structure and pharmacology of g-aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes//Pharmacol. Rev. — 1995. — V.47. — P. 181-234.
22. Whiting P.S., Mc. Kernan R.M., Wafford K.A. Structure and pharmacology of vertebrate GABA<sub>A</sub> receptor subtypes//Intl. Rev. Neurobiol. — 1995. — V.38. — P. 95-138.
23. Wieland H.A., Luddens H., Seeburg P.H. A single histidine in GABA<sub>A</sub> receptors is essential for benzodiazepine agonist binding// Biol. Chem. — 1992. — V.267. — P. 1426-1429.