

Ампакины — новый подход к нейропротекции

© А.В. КИСЕЛЕВ¹, А.С. КОТОВ², М.Г. МИХАЛЕВА¹, С.В. СТОВБУН¹, С.В. КОТОВ²

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Резюме

Интерес к глутаматергической нейротрансмиссии возник во второй половине XX века. Позже стала ясна роль глутаматной нейротрансмиссии в процессах обучения и памяти. Рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPR) и NMDA-рецепторы (NMDAR) оказались важными звеньями механизма долговременной потенциации (LTP), что выразилось в повышении возбудительного постсинаптического потенциала в ответ на повторные стимулы. Показано, что AMPR является основным регулятором синаптической пластичности, обучения и памяти. В клиническом плане интерес представляют не только формирование следов памяти, но и ее восстановление при различных патологических процессах, в том числе реактивации и связей между активированными обучением нейронами в различных областях мозга. Нарушение синаптической пластичности AMPAR обнаружено при ряде нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся когнитивными расстройствами. Ампакины, гетерогенный класс многочисленных малых молекул, которые связываются с аллостерическим сайтом на рецепторе AMPAR, что замедляет кинетику дезактивации AMPAR, усиливающие возбуждающий синаптический ток и LTP, все больше привлекают внимание исследователей.

Ключевые слова: глутаматная трансмиссия, AMPAR, постинсультная реабилитация, снижение когнитивных функций.

Информация об авторах:

Киселев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Стовбун С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Котов А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Михалева М.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8192-6929>

Автор, ответственный за переписку: Михалева М.Г. — e-mail: wawe@bk.ru

Как цитировать:

Киселев А.В., Котов А.С., Михалева М.Г., Стовбун С.В., Котов С.В. Ампакины — новый подход к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):54–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209154>

Ampakines — a promising approach to neuroprotection

© A.V. KISELEV¹, A.S. KOTOV², M.G. MIKHALEVA¹, S.V. STOVBUUN¹, S.V. KOTOV²

¹Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia;

²Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Increased interest in glutamatergic neurotransmission emerged in the second half of the twentieth century. Later, the role of glutamate neurotransmission in learning and memory processes became clear. AMPA receptors (AMPR) and NMDA receptors (NMDAR) turned out to be important links in the mechanism of long-term potentiation (LTP) involved in memory processes, which was expressed in an increase in the excitatory postsynaptic potential in response to repeated stimuli. The data obtained in recent decades indicate that AMPR is the main regulators of synaptic plasticity, learning and memory. In clinical terms, the greatest interest is not the formation of memory traces in various parts of the brain, but its restoration in various pathological processes, including reactivation of connections between neurons activated by learning in various areas of the brain. AMPAR synaptic plasticity disorder has been detected in several neurodegenerative diseases accompanied by cognitive disorders. Ampakines, a heterogeneous class of numerous small molecules that bind to the allosteric site on the AMPAR receptor, which slows down the kinetics of AMPAR deactivation, enhances excitatory synaptic current and enhances LTP, have become increasingly attracting the attention of researchers.

Keywords: glutamate transmission, AMPAR, poststroke rehabilitation, cognitive decline.

Information about the authors:

Kiselev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Stovbun S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Kotov A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Mikhaleva M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8192-6929>

Corresponding author: Mikhaleva M.G. — e-mail: wawe@bk.ru

To cite this article:

Kiselev AV, Kotov AS, Mikhaleva MG, Stovbun SV, Kotov SV. Ampakines — a promising approach to neuroprotection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):54–62. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212209154>

Интерес к глутаматергической нейротрансмиссии возник во второй половине XX века, когда было обнаружено нейротоксическое действие глутамата — до этого он воспринимался лишь как один из продуктов метаболизма. Позднее было доказано положение об эксайтотоксичности — действию возбуждающих аминокислот, приводящем к гибели нервных клеток в условиях дефицита кислорода и глюкозы [1, 2]. Вероятнее всего, действие глутамата реализуется через активацию специфических рецепторов. Наиболее изучен ионотропный NMDA-рецептор глутамата (NMDAR), селективно связывающий N-метил-D-аспартат, который контролирует ионный канал, избирательно пропускающий положительно заряженные ионы. Основную часть ионного тока составляют ионы кальция и натрия — их данный канал пропускает внутрь клетки и ионы калия — из клетки. Ионы магния и цинка, находясь вне клетки, являются блокаторами канала. AMPA-рецепторы глутамата (AMPA) активируются его синтетическим аналогом — аминокислотой 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой, являются наиболее распространенными в нервной системе. Позже были обнаружены каинатные и метаболитные рецепторы.

Наибольшее внимание в 1980–1990-е гг. привлекал механизм эксайтотоксичности при ишемическом инсульте. Предполагалось, что в условиях дефицита кислорода и глюкозы, нарушающих выживание нервных клеток, в зоне ишемии происходит массивное высвобождение глутамата. Активация AMPAR открывает путь для ионов натрия внутрь клетки, что приводит к деполяризации мембраны и освобождению канала, контролируемого NMDAR, через который в клетку устремляются ионы кальция, запускающие процессы эксайтотоксичности. Это наряду с окислительным и нитрозативным стрессом включает сигнальные пути, участвующие в повреждении клеток. Если в ядре инфаркта мозга вследствие гипоперфузии (снижение кровотока до 20% от исходного) нейроны погибают, то в зоне ишемической полутени кровоток снижается до 40–60%, что нарушает функции нейронов и включает механизмы отсроченной гибели. Поэтому была сформулирована терапевтическая цель — подавление эксайтотоксичности для спасения нервной ткани [3–5]. Однако попытки фармакологической блокады NMDAR, продемонстрировавшие эффективность в эксперименте, в клинике не давали результата и постепенно интерес к этому терапевтическому направлению снизился. Роль AMPAR заключалась не только в открытии каналов для ионов натрия и деполяризации мембран, необходимой для активации NMDAR, но и в участии в процессе отсроченной гибели нейронов путем экспрессии кальций-проницаемых AMPAR на поверхности нейронов в зоне пенумбры [6–8].

Позднее выяснилась роль глутаматной нейротрансмиссии в процессах обучения и памяти. AMPAR и NMDAR оказались важными звеньями в механизме долговременной потенциации (LTP), участвующей в процессах памяти, что выражалось в увеличении возбуждающего постсинаптического потенциала в ответ на повторяющиеся стимулы.

Влияние AMPAR на когнитивные процессы

Согласно современным представлениям, LTP в первую очередь связывают с увеличением плотности AMPAR на мембране постсинаптического нейрона. Предполагается, что глутамат возбуждает AMPAR на постсинаптической мембране и в клетку устремляются ионы натрия, что вызывает деполяризацию, в это время канал, контролируемый NMDAR, остается закрытым ионом магния. Деполяризация мембраны выталкивает магний из ионного канала в NMDAR, открывая его для кальция. Кальций, поступая в клетку, запускает каскад реакций, ведущий к увеличению плотности AMPAR на мембране, и запускает работу Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы II (CaMKII), которая путем фосфорилирования регуляторных участков существующих AMPAR увеличивает их проводимость [9–11].

Обучение можно описать как механизм, с помощью которого поступает новая информация о мире, а память — как механизм, с помощью которого эти знания сохраняются. Память можно классифицировать как эксплицитную (сознательную) — сознательное запоминание информации о людях, местах и вещах, и имплицитную (неосознаваемую) — неосознанное запоминание, например двигательных навыков. Сознательная память зависит от целостности височной доли и диэнцефальных структур, таких как гиппокамп, субикулюм и энторинальная кора головного мозга. Имплицитная память включает простые ассоциативные формы и зависит от целостности подкорковых структур и мозжечка [12, 13].

Установлено, что AMPAR являются основными регуляторами синаптической пластичности, обучения и памяти. Исследования, касающиеся AMPAR и различных сигнальных путей, межмолекулярных взаимодействий при физиологических и патологических состояниях, важны для понимания их роли в регуляции высших функций мозга, хотя и непонятно, как воспоминания сохраняются в течение всей жизни, если период деградации AMPAR не превышает 30 ч. Клеточные модели синаптической пластичности, LTP и долговременной депрессии (LTD) синаптической проводимости, могут модулироваться увеличением или уменьшением их активности соответственно. В качестве механизма перевода информации в долговременную память рассматривается замена в AMPAR субъединиц GluA1 на GluA2/3, этот механизм обсуждается в качестве важного компонента консолидации памяти [14–17].

Возможности воздействия на AMPAR в клинической практике

В клиническом плане наибольший интерес представляет не только формирование следов памяти в отделах мозга, но и ее восстановление при различных патологических процессах. Восстановление памяти включает реактивацию связей между нейронами, активированными обучением. Предполагается, что активация синапсов нейронов происходит в тех областях, где они были изменены в резуль-

тате предшествующих воздействий на молекулярные процессы, лежащие в основе формирования памяти [14, 18].

В последние годы особое внимание уделяется эндоцитозу AMPAR на постсинаптической мембране, где и располагается большая их часть. Сама передача сигналов приводит к изменению количества и локализации постсинаптических рецепторов, что, собственно, формирует процессы нейропластичности. Поскольку в дендритных шипиках располагается относительно небольшое количество AMPAR, то даже незначительное изменение их интернализации может оказать большое влияние на гомеостаз нейронов и передачу сигналов, а следовательно, и на процессы памяти, обучения и поведения [19, 20]. Количество и структура постсинаптических AMPAR постоянно претерпевают изменения вследствие внутриклеточного транспорта, эндо-/экзоцитоза, боковой поверхностной диффузии и деградации AMPAR [21, 22].

В нейронах осуществляется синтез AMPAR, которые транспортируются внутриклеточно по микротрубочкам от тела нейрона к дендритам, идет процесс экзо/эндоцитоза AMPAR между внутриклеточным и поверхностным пулами рецептора. В процессе рециркуляции рецепторы возвращаются на поверхность клетки посредством экзоцитоза. Поверхностные AMPAR путем боковой диффузии перемещаются между синаптическими и внесинаптическими участками мембраны и обратимо захватываются в синапсах постсинаптическими каркасными белками, белками цитоскелета, молекулами адгезии или внеклеточным матриксом — этот непрерывный обмен рецепторами обеспечивает динамическое равновесие, которое может быть смещено в ответ на синаптическую активность. Так, при LTP путем боковой диффузии AMPAR выборочно перемещаются на постсинаптическую мембрану, укрепляя синаптическую связь, и, наоборот, при LTD путем эндоцитоза AMPAR устраняются с постсинаптической мембраны, что уменьшает синаптическую передачу. Таким образом, осуществляется физиологическое изменение силы синаптической связи в зависимости от входящих сигналов [23—25].

Нарушение синаптической пластичности AMPAR было выявлено при таких нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся когнитивными расстройствами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и др., причем при каждой из них нарушение функции AMPAR не является основным патологическим фактором. Скорее всего патологическое воздействие на AMPAR влияет на выраженность и обратимость когнитивных расстройств. Такой взгляд открывает возможности влияния на пластичность AMPAR, например воздействие как на сами рецепторы, так и на экзо-/эндоцитоз, боковую диффузию при различных неврологических заболеваниях [26—28].

Фармакологическое действие на AMPAR. Ампакины

В настоящее время известны некоторые механизмы воздействия на AMPAR. Так, например: антидепрессант тианептин снижает уровень индуцированной диффузии AMPAR, оказались возможными блокирование эндоцитоза с помощью антагонистов mGluR5 и усиление функции AMPAR с помощью положительных аллостерических модуляторов — ампакинов или комплекса постсинаптических белков, которые взаимодействуют с субъединицами AMPAR, контролируют их экзоцитоз, расположение, синаптическую передачу и пластичность. Эти подходы продемонстрировали терапевтические эффекты — восстанов-

ление синаптической пластичности и дефектов памяти в экспериментах на животных моделях нейродегенерации [26, 29—31].

Все большее внимание исследователей привлекают ампакины — разнородный класс малых молекул, которые связываются с аллостерическим сайтом на рецепторе AMPAR. Связывание ампакинов замедляет кинетику деактивации AMPAR, способствует усилению возбуждающего синаптического тока и усиливает LTP [32, 33]. Таким образом, ключевой функцией ампакинов является скорее потенцирование, чем прямая активация постсинаптических потенциалов.

Установлено три основных направления воздействия ампакинов на когнитивные функции и поведение [34]. В процессе старения происходит снижение силы синаптической передачи в коре головного мозга, что, вероятно, способствует появлению когнитивных нарушений, связанных с физиологическим и патологическим старением. Ампакины усиливают синаптическую передачу, не вызывая при этом заметных побочных эффектов, поэтому их использование может быть вероятным методом лечения таких состояний. Ампакины посредством модуляции AMPAR снижают порог индукции потенциалов и увеличивают величину LTP. Учитывая связь между LTP и памятью, такое действие ампакинов объясняет, почему они стимулируют обучение. Ампакины усиливают трофические эффекты возбуждающей передачи путем стимуляции выработки нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и связанных с ним белков. Повышение концентрации BDNF оказывает мощное воздействие на синаптическую пластичность, что может опосредовать поведенческие эффекты ампакинов.

Поскольку каждый AMPAR состоит из 4 субъединиц, а видов этих субъединиц в настоящее время обнаружено не менее четырех, то сами AMPAR существенно отличаются в разных отделах головного мозга, как отличается и реакция рецепторов на различные ампакины. Так, ампакин CX546 [1-(1,4-benzodioxan-6-ylcarbonyl) piperidine], модулятор бензамидного типа, значительно продлевал синаптические реакции в пирамидных клетках слоя CA1 коры гиппокампа, но в той же концентрации слабо влиял на синаптическую передачу в нейронах ретикулярного таламического ядра. Региональные различия в воздействии на продолжительность ответа наблюдались и при приеме CX516 [BDP-12, 1-(quinoxalin-6-ylcarbonyl)piperidine], другого бензамидного препарата. Напротив, циклотиазид (сильный положительный аллостерический модулятор AMPAR и каинатных рецепторов и отрицательный модулятор ГАМК_A-рецепторов) вызывал сопоставимое синаптическое усиление в гиппокампе и ретикулярном таламическом ядре. Такая селективность может быть объяснена тем, что в гиппокампе в AMPAR представлены субъединицы GluR1, GluR2 и GluR3, в то время как в таламусе преобладают GluR3 и GluR4 [32, 35].

Влияние ампакинов на когнитивные процессы, как предполагается, опосредовано через воздействие на LTP — усиление синаптической передачи между двумя нейронами, которое возникает после короткого периода синаптической активности и может сохраняться в течение длительного времени (не менее нескольких часов). LTP в глутаматных синапсах зависит как от количества высвобождаемого глутамата из пресинаптических окончаний, так и от количества и соотношения рецепторов глутамата на постсинаптической мембране. LTP — один из механизмов форми-

рования и контроля памяти. AMPAR играют важную роль в формировании эффекта LTP, их концентрация в синаптической области при этом увеличивается путем экзоцитоза и боковой миграции [36, 37].

Активация потенциалзависимых NMDAR, запускающих LTP, зависит от деполяризации, вызванной расположенными рядом AMPAR. Поскольку ионные каналы открываются относительно медленно, зависимость от AMPAR распространяется как на продолжительность, так и на амплитуду токов. Различные ампакины вызывают различную по величине индукцию LTP, поэтому оказывают различный эффект на долговременную память. Отмечено, что ампакины, влияющие на дезактивацию AMPAR, не увеличивали LTP, в то время как вещества, уменьшающие дезактивацию и десенсибилизацию рецепторов, снижают порог для LTP и повышают ее силу, значительно усиливают запоминание [34, 38].

Действие ампакинов изучалось при ряде психических (депрессия, шизофрения) и нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона) заболеваний. Отмечено, что ампакин CX546 предотвращает синаптический дефицит, вызванный седацией [39]. Ампакин CX717 в дозе 1000 мг существенно сокращает 4-ю стадию сна и медленноволновый сон со снижением медленноволновой и веретенообразной активности на электроэнцефалограмме. Предполагается, что CX717 может противодействовать эффектам недосыпания при выполнении задач, требующих концентрации внимания, но в последующем его действие нарушает физиологический сон [33]. Ампакины обладают антиноцицептивными свойствами при острой и хронической боли, вероятно, эти эффекты реализуются через потенцирование постсинаптической функции нейронов *n. acumbens* [40, 41].

Ампакины повышают уровень BDNF в коре головного мозга и гиппокампе. Установлено, что BDNF является одним из мессенджеров синаптической передачи в гиппокампе и передних отделах поясной извилины [42]. BDNF дозозависимо усиливал синаптические реакции у мышей C57/BL6, эффект был длительным и продолжался не менее 3 ч. В процессе синаптического усиления, вызванного BDNF, участвовали потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа и метаболитные рецепторы глутамата (mGluRs), но не NMDAR. Известно, что у человека процессы воспроизведения из памяти сопровождаются всплеском тета-активности, генерируемой гиппокампом [43, 44]. Вызванное BDNF синаптическое усиление блокировало стимуляцию тета-всплеска, индуцированную LTP, что позволяет предположить сходные сигнальные механизмы этих процессов, в частности постсинаптическое включение AMPAR, проницаемых для кальция.

Применение ампакинов при цереброваскулярных расстройствах

Ранее изучались свойства препарата нооглютил (N-(5-оксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты) [45], который является позитивным модулятором AMPAR. С целью создания эффективного и малотоксичного соединения, обладающего свойствами ампакинов, оказывающего психотропные и нейропротективные эффекты, была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты (Ампассе) — кристаллическое вещество, нерастворимое в метиловом, этиловом и изопропиловом спирте, практически нерастворимое в бензоле, хлороформе,

этилацетате и других органических растворителях, но растворимое в воде, разбавленных растворах кислот и щелочей. Ампассе (гидроксиникотиноилглутамат кальция) является положительным аллостерическим модулятором AMPAR [46, 47].

В экспериментах с радиолигандным связыванием, выполненных в базисных условиях, было показано ингибирование (или стимуляция) для следующих рецепторов/транспортёров: AMPA (радиолиганд-агонист) — 33,6%; каинат (радиолиганд-агонист) — 30,9%; NMDA (радиолиганд-антагонист) — 44,9%; фенилциклидин (антагонист радиолиганда) — 49,8%; сигма (неселективный) (агонист радиолиганда) — 44,5%; канал Ca^{2+} (L-типа, сайт верапамила) (фенилалкиламин) (антагонист радиолиганда) — 30,1%; переносчик норадреналина (антагонист радиолиганда) — 52,1% [48]. Концентрация полумаксимального ингибирования IC50 для всех вышеупомянутых случаев составила $>1,0E^{-03}$ М.

Ампассе дозозависимо, только в концентрации 10 мМ, облегчал синаптическую передачу в системе коллатерали Шафера — пирамидные нейроны CA1 области гиппокампа крыс, изменяя величину и уменьшая латентный период популяционного спайка, вызывая эпилептиформную активность [46]. Наблюдалось постепенное увеличение количества популяционных спайков в зависимости от порядкового номера (от 1 до 30-го) стимула, а через 40 мин после добавления препарата оно значительно ($p < 0,05$) увеличилось на $44 \pm 2\%$. При этом специфический неконкурентный антагонист NMDAR МК-801 (100 мкМ) предупреждал данный эффект. Следует отметить, что применение Ампассе в диапазоне концентраций от 500 мкМ до 2 мМ не вызвало возникновения эпилептиформной активности. Таким образом, Ампассе в зависимости от концентрации способен облегчать синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера — пирамидные нейроны CA1 гиппокампа крыс, не вызывая эпилептиформной активности. Полученные данные могут свидетельствовать о влиянии Ампассе на формирование LTP и, таким образом, на процессы запоминания и обучения [49].

Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее актуальной проблемой, поскольку во многом определяет показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации населения во всех странах мира. Несмотря на наличие высокоэффективных методов лечения — системной тромболитической терапии и тромбоэкстракции, их применение остается ограниченным вследствие жестких временных рамок и множества ограничивающих факторов и противопоказаний [50–52]. Нейроны не обладают значительными запасами кислорода и глюкозы, вследствие чего ткань мозга весьма чувствительна к снижению кровотока. Его снижение приводит к двум видам поражения мозговой ткани — инфаркту в ядре ишемии и функциональным нарушениям в зоне ишемической полутени. В ядре ишемии кровотока снижен до 15 мл/100 г и менее мозгового вещества в 1 мин, поэтому нервные клетки погибают в течение нескольких минут. Зона пенумбры, расположенная вокруг ядра ишемии, кровоснабжается не только из окклюзированного, но и из коллатеральных сосудов, что позволяет нейронам в этой зоне выживать, хотя функционирование их нарушено [53, 54]. Эти нейроны могут быть вовлечены в зону инфаркта мозга или сохранять жизнеспособность. Их выживание и последующее восстановление функций, вероятно, лежит в основе спонтанного восста-

новления после экспериментальной ишемии у животных и у людей после ИИ [55–57]. При восстановлении происходят адаптивные изменения в нейронах и глиальных клетках. Многие факторы могут задерживать или ухудшать процессы выздоровления — например исходное состояние тканей, возраст и сопутствующие заболевания. Поэтому постоянно идет поиск подходов к лечению ишемии мозга, в частности большое внимание уделяется нейропротекции [58, 59].

Поскольку глутаматная эксайтотоксичность является одним из звеньев ишемического каскада, то воздействие на глутаматную нейротрансмиссию для достижения нейропротективного эффекта привлекает ученых [60, 61]. В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано нейропротективное действие Ампасе на модели массивной кортикальной ишемии мозга у крыс. После четырехкратного введения препарата (20 мг/кг) отмечалось статистически значимое уменьшение объема повреждения на уровне трех первых срезов, а общая площадь поражения снизилась в сравнении с контрольными животными на 47,3%, также отмечалось устранение нарушений обучения и памяти. В модели геморрагического инсульта в области внутренней капсулы у крыс с однократным введением Ампасе к 14-му дню в дозе 20 мг/кг выжили 90% животных, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 36% [62].

Ампакин CX516 (1-(quinoxalin-6-ylcarbonyl)piperidine) в условиях эксайтотоксичности, вызванной добавлением AMPA в культуру нервной ткани или срезы гиппокампа, оказывал нейропротективное действие в результате стимулируемого через митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) повышения уровня BDNF [63]. Позднее сходное действие было отмечено у ампакинов CX614 (2H,3H,6aH-pyrrolo[2'',1''-3',2']1,3-oxazino [6',5'-5,4]benzo[e]1,4-dioxan-10-one) и CX729 (pyrrolo[2,1-b]pyrrolo[2',1':2,3][1,3]oxazino[6,5-g][1,3]benzoxazine-6,13-dione, 1,2,3,3a,8,9,10,10a-oc-tahydro-(3aR,10aR) [64]. Многие исследователи признают, что AMPAR действуют не только как лигандзависимые натриевые каналы, но и как лигандзависимые кальциевые каналы во взаимодействии с G-протеином, используя сигнальный путь МАРК, что приводит к увеличению экспрессии BDNF, продемонстрировавшего высокую нейропротективную активность в условиях эксайтотоксичности *in vivo* и *in vitro* [8, 65]. В отличие от Ампасе, перечисленные ампакины не применялись у человека, а дозы и методы введения зачастую были неприемлемы для клинической практики.

В ряде исследований было изучено нейропротективное действие мемантина, который является неконкурентным потенциалзависимым антагонистом NMDAR, при экспериментальном инсульте, что оправдывает его применение в условиях эксайтотоксичности. Применение мемантина у мышей (20 мг/кг в/б) уменьшало площадь инфаркта на 10% при введении через 5 мин после окклюзии артерии, но не оказывало эффекта при введении через 30 или 90 мин. Это может свидетельствовать в пользу применения препарата в острой фазе, например в качестве дополнения к тромболитической терапии и эндоваскулярной тромбоэкстракции [66, 67]. В другом исследовании, проведенном на кроликах с мультиинфарктной ишемией, было выявлено улучшение поведения в случае медленного введения мемантина в дозе 25 мг/кг в сроки менее 60 мин после инсульта, но болюсное введение такой дозы вызывало гибель животных [68]. При длительном, до 28 сут, введе-

нии мемантина в дозе 30 мг/кг/сут *per os* мышам с экспериментальным инсультом было отмечено значительное улучшение двигательных функций, увеличение представительства передней лапы в коре [69]. Авторы расценили полученные данные как свидетельство возможности применения мемантина в постинсультном периоде. Следует отметить, что дозы, использованные в перечисленных исследованиях, многократно превышали лечебные дозы мемантина, применяемые у человека. Хотя чрезмерная активность NMDAR обнаружена при многих неврологических расстройствах, многочисленные антагонисты NMDAR потерпели неудачу в клинических исследованиях вследствие плохой переносимости [67, 70].

Применение ампакинов при когнитивных расстройствах

Другое перспективное направление для использования ампакинов — восстановление нарушенных когнитивных функций. В этом аспекте основное внимание уделяется действию ампакинов на LTP, хотя ее роль в отношении памяти и обучения полностью не выяснена. Имеются доказательства того, что нарушение памяти и снижение LTP наблюдаются при старении, одновременно отмечается и снижение количества AMPAR в различных областях мозга [71, 72]. Ряд исследований влияния ампакинов, в основном бензамидного типа, на когнитивные функции в острых опытах у различных лабораторных животных (грызуны, кролики, приматы) показал их положительное действие на состояние памяти [73–77].

Антиамнестическое действие Ампасе изучено у крыс на примере условной реакции пассивного избегания (УРПИ), подавляемой максимальным электрошоком или введением скополамина [62]. После введения Ампасе в дозе 50 мг/кг УРПИ сохранялась у 83% животных, в то время как в контрольной группе — у 13% (различие в 6,4 раза) — после электрошока и у 83% против 10% (различие в 8,3 раза) — после введения скополамина. При этом антиамнестическое действие пирacetama в дозе 600 мг/кг было ниже на 13 и 25% соответственно.

Исследования когнитивных процессов на животных моделях, к сожалению, имеют существенные ограничения. Наибольшее количество исследований осуществляется на мелких грызунах, но мозг человека имеет иные пропорции, чем у грызунов. Крысы — мелкие млекопитающие с маленьким по отношению к массе тела мозгом, в то время как у людей соотношение массы мозга и тела значительно выше. Также отличается соотношение частей мозга, например у крысы кора составляет около 30% мозга, в то время как у человека — 80%. Соотношение площади отдельных корковых полей у человека и приматов также значительно отличается, например поле 10 по Бродману, тесно связанное с когнитивной деятельностью, составляет значительно большую часть лобной коры у человека по сравнению с приматами. Эти структурные отличия нашли воплощение в положении об «энцефализации функций» — предполагается, что многие функции у человека становятся зависимыми от коры головного мозга, в то время как роль нижележащих структур по мере увеличения размера мозга уменьшается. Поэтому и области головного мозга, ответственные за процессы памяти и обучения, существенно отличаются у человека, приматов и грызунов, в связи с чем проводить параллели между эффектами лекарственных препаратов, улучшающих умственную деятельность у грызунов и человека (и даже приматов и человека), невозможно, так

как у грызунов задействуются структуры мозга, отличные от тех, которые вовлечены в решение когнитивных задач у человека [78—80]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу большего значения оценки ампакинов у здоровых людей и в клинических условиях по сравнению с животными моделями.

Многие исследователи подчеркивают перспективность применения ампакинов в клинической практике, основываясь на положительных результатах лабораторных исследований при старении, нейродегенеративных заболеваниях, в обезболивании [29, 33, 81, 82], однако работы, посвященные клиническому применению ампакинов, очень немногочисленны.

Клинические испытания Ампассе

Проведены три клинических исследования, посвященные применению Ампассе для восстановления когнитивных функций. Исследование II фазы [83] включало 80 пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ), рандомизированных в 4 группы: 20 пациентов 1-й группы получали плацебо, 20 пациентов 2-й — Ампассе в дозе 5 мг в/в в течение 15 дней, 20 пациентов 3-й — Ампассе в дозе 10 мг в/в в течение 15 дней, 20 пациентов 4-й — Ампассе в дозе 25 мг в/в в течение 15 дней. При оценке безопасности препарата установлено, что все три использованных дозы Ампассе были безопасны и не вызывали существенных изменений витальных показателей и отклонений показателей клинического, биохимического анализов крови, анализа мочи от нормальных значений. Было показано, что Ампассе в дозе 25 мг имел преимущества у пациентов с ХИМ вследствие артериальной гипертензии и (или) атеросклероза магистральных артерий головы по сравнению с плацебо и другими исследуемыми дозами, что выразилось в наличии положительного действия в отношении когнитивных показателей, эмоционального состояния и качества сна. Положительное действие на когнитивные функции по шкале МоСА было получено к 8-му дню исследования, далее показатели возрастали, наибольший эффект препарата выявляли спустя 75 дней после окончания курса терапии. По сравнению с плацебо ХИМ не оказывал существенного влияния на уровень тревожности и качество жизни пациентов.

В исследовании III фазы [84] были включены 124 пациента с ХИМ и умеренным когнитивным расстройством (62 — основная группа, получали ХИМ 25 мг в/в струйно медленно в течение 15 дней, 62 — контрольная группа, получали плацебо). Оценка по шкале МоСА у пациентов обеих групп не отличалась и составила <21 балла. К 8-му дню исследования были отмечены положительные сдвиги, но статистически значимое различие между показателями двух групп было отмечено с 15-го дня, причем далее, до 90-го дня после окончания курса терапии включительно, это различие возрастало. Доля пациентов, у которых улучшение оценки по шкале МоСА достигло 2 и более баллов, в основной группе была более чем втрое выше, чем в контрольной. Было отмечено, что к 90-му дню после окончания курса лечения у пациентов, получивших Ампассе, физический и психический компоненты качества жизни, по данным опросника SF-36, были статистически значимо выше. При этом если физический компонент имел тенденцию к нарастанию в течение 106 сут наблюдения у пациентов обеих групп, то в отношении психического компонента была отмечена различная динамика — сохра-

нение уровня у получивших курс Ампассе и постепенное снижение в контрольной группе. Частота возникновения нежелательных явлений у пациентов, получивших Ампассе, не отличалась от таковой в контрольной группе, случаев возникновения серьезных нежелательных явлений или существенных изменений в клинико-лабораторных показателях не зарегистрировано в обеих группах.

В наблюдательное исследование в параллельных группах вошли 60 пациентов, перенесших ИИ в срок от 1 до 6 мес до включения (ранний восстановительный период) [85]. Все пациенты получали стандартное реабилитационное лечение, в том числе занятия с психологом и логопедом, лечебная физкультура с врачом и методистом, с использованием реабилитационных тренажеров и компьютерных программ. Когнитивные тренинги включали упражнения на восстановление внимания, памяти, исполнительных функций, зрительно-пространственного мышления. Пациенты методом независимой последовательной рандомизации были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы получали Ампассе 25 мг в/в болюсно в течение 15 дней, 2-й — плацебо. При оценке результатов лечения на 21-й день исследования выявлено статистически значимое большее число больных с увеличением значений по шкале МоСА в 1-й группе по сравнению со 2-й ($\chi^2=22,528$, $p<0,001$). У больных 1-й группы было отмечено значительное повышение показателя гибкости когнитивных процессов, по данным теста Струпа, после проведенного лечения ($\chi^2=8,297$, $p=0,004$). Было выявлено статистически значимое улучшение процессов анализа и синтеза, по данным субтеста 9 «кубики Кооса» теста Векслера у пациентов 1-й группы. По данным теста ARAT, исходно функция руки у пациентов обеих групп была нарушена в равной степени. После курса лечения число пациентов с улучшением функций руки оказалось значительно выше в 1-й группе ($\chi^2=4,286$, $p<0,039$).

Как следует из приведенных данных по клиническим исследованиям II, III и IV фаз, во время которых терапию Ампассе в дозе 25 мг/сут в течение 15 дней получили 110 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и умеренным когнитивным расстройством сосудистого генеза, были продемонстрированы безопасность препарата, положительное влияние на когнитивные функции, включающее улучшение памяти и внимания, управляющих и зрительно-пространственных функций. Более того, отмечено статистически значимое увеличение оценки функций руки по шкале ARAT, что косвенно свидетельствует о единстве процессов восстановления нарушенных функций, а также о тесной связи функций руки с когнитивной сферой.

Заключение

Несмотря на прогресс в области нейронаук в последние десятилетия, проблема восстановления нарушенных функций становится все более острой по мере совершенствования методов лечения, спасающих жизнь больных, но не их мозг. Поэтому возможности управлять нейропластичностью, естественным процессом, протекающим в мозге на протяжении всей жизни человека и активизирующимся при повреждении мозга, являются одной из самых актуальных проблем клинической неврологии. ИИ является одной из главных причин инвалидизации взрослого населения и большой социальной проблемой, поэтому так актуальны исследования, посвященные нейропротекции и нейропластичности в острой фазе ИИ. Большое количество исследо-

ваний продемонстрировало, что неинтервенционные воздействия существенно повышают эффективность и скорость восстановления после инсульта, но возможности медикаментозной поддержки реабилитации продолжают активно изучаться: так, апробированы лекарственные реабилитационные стратегии, включающие цитиколин, флуоксетин, ниацин, леводопу и другие препараты [86–89]. Перспективным направлением медикаментозной поддержки реабилитации является модуляция глутаматной нейротрансмиссии,

которая представляет собой один из ведущих механизмов нейропластичности. Учитывая нейропротективный и прокогнитивный эффекты Ампазе, продемонстрированные *in vitro*, в опытах на животных и в трех клинических исследованиях, изучение этого препарата, взаимодействующего с AMPAR, представляется перспективным.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Olney JW. The toxic effects of glutamate and related compounds in the retina and the brain. *Retina*. 1982;2(4):341–359.
- Chen S, Diamond JS. Synaptically released glutamate activates extrasynaptic NMDA receptors on cells in the ganglion cell layer of rat retina. *J Neurosci*. 2002;22(6):2165–2173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-06-02165.2002>
- Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019;29(5):347–364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- Datta A, Sarmah D, Mounica L, et al. Cell Death Pathways in Ischemic Stroke and Targeted Pharmacotherapy. *Transl Stroke Res*. 2020;11(6):1185–1202. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00806-z>
- Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2021 May 6;23(5):23–29. <https://doi.org/10.1002/med.21817>
- Lujan B, Dagostin A, von Gersdorff H. Presynaptic Diversity Revealed by Ca²⁺-Permeable AMPA Receptors at the Calyx of Held Synapse. *J Neurosci*. 2019;39(16):2981–2994. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2565-18.2019>
- Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:600089. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.600089>
- Zanetti L, Regoni M, Ratti E, et al. Presynaptic AMPA Receptors in Health and Disease. *Cells*. 2021;10(9):2260. <https://doi.org/10.3390/cells10092260>
- Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*. 2002;8(6):562–573. <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
- Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S100–108. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706444>
- Choi DW. Excitotoxicity: Still Hammering the Ischemic Brain in 2020. *Front Neurosci*. 2020;14:579953. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.579953>
- Delgado MR, Dickerson KC. Reward-related learning via multiple memory systems. *Biol Psychiatry*. 2012;72(2):134–141. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.023>
- Gillespie AK, Astudillo Maya DA, Denovellis EL, et al. Hippocampal replay reflects specific past experiences rather than a plan for subsequent choice. *Neuron*. 2021;109(19):3149–3163.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.029>
- Kessels HW, Malinow R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron*. 2009;61(3):340–350. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.015>
- Anggono V, Huganir RL. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2012;22(3):461–469. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.12.006>
- Henley JM, Wilkinson KA. AMPA receptor trafficking and the mechanisms underlying synaptic plasticity and cognitive aging. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Mar;15(1):11–27. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/jhenley>
- Diering GH, Huganir RL. The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron*. 2018;100(2):314–329. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.018>
- Frankland PW, Josselyn SA, Köhler S. The neurobiological foundation of memory retrieval. *Nat Neurosci*. 2019;22(10):1576–1585. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0493-1>
- Yamasaki M. Molecular and anatomical evidence for the input pathway- and target cell type-dependent regulation of glutamatergic synapses. *Anat Sci Int*. 2016;91(1):8–21. <https://doi.org/10.1007/s12565-015-0303-0>
- Seewald A, Schönherr S, Hörtnagl H, et al. Fear Memory Retrieval Is Associated With a Reduction in AMPA Receptor Density at Thalamic to Amygdala Intercalated Cell Synapses. *Front Synaptic Neurosci*. 2021 Jul 6;13:634558. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.634558>
- Choquet D. Linking Nanoscale Dynamics of AMPA Receptor Organization to Plasticity of Excitatory Synapses and Learning. *J Neurosci*. 2018;38(44):9318–9329. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2119-18.2018>
- Zhang H, Bramham CR. Bidirectional Dysregulation of AMPA Receptor-Mediated Synaptic Transmission and Plasticity in Brain Disorders. *Front Synaptic Neurosci*. 2020;12:26. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00026>
- Opazo P, Sainlos M, Choquet D. Regulation of AMPA receptor surface diffusion by PSD-95 slots. *Curr Opin Neurobiol*. 2012;22(3):453–460. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.10.010>
- Scheefhals N, MacGillavry HD. Functional organization of postsynaptic glutamate receptors. *Mol Cell Neurosci*. 2018;91:82–94. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.05.002>
- Ramsey AM, Tang AH, LeGates TA, et al. Subsynaptic positioning of AMPARs by LRRTM2 controls synaptic strength. *Sci Adv*. 2021;7(34):eabf3126. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf3126>
- Zhang H, Zhang C, Vincent J, et al. Modulation of AMPA receptor surface diffusion restores hippocampal plasticity and memory in Huntington's disease models. *Nat Commun*. 2018;9(1):4272–3279. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06675-3>
- Opazo P, Viana da Silva S, Carta M, et al. CaMKII Metaplasticity Drives Aβ Oligomer-Mediated Synaptotoxicity. *Cell Rep*. 2018;23(11):3137–3145. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.036>
- Zhu M, Cortese GP, Waites CL. Parkinson's disease-linked Parkin mutations impair glutamatergic signaling in hippocampal neurons. *BMC Biol*. 2018 Sep 10;16(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0567-7>
- Lee K, Goodman L, Fourie C, et al. AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016;103:203–261. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2015.10.004>
- Berry-Kravis EM, Lindemann L, Jönch AE, et al. Drug development for neurodevelopmental disorders: lessons learned from fragile X syndrome. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):280–299. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.221>
- O'Connor M, Shentu YP, Wang G, et al. Acetylation of AMPA Receptors Regulates Receptor Trafficking and Rescues Memory Deficits in Alzheimer's Disease. *iScience*. 2020;23(9):101465. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101465>
- Arai AC, Kessler M. Pharmacology of ampa-like modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. *Curr Drug Targets*. 2007;8(5):583–602. <https://doi.org/10.2174/138945007780618490>

33. Zeng F, Zhang Q, Liu Y, et al. AMPAkinases potentiate the corticostriatal pathway to reduce acute and chronic pain. *Mol Brain*. 2021;14(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00757-y>
34. Lynch G, Gall CM. Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement. *Trends Neurosci*. 2006;29(10):554-562. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.07.007>
35. Xia YF, Kessler M, Arai AC. Positive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor modulators have different impact on synaptic transmission in the thalamus and hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(1):277-285. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.078196>
36. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(6):a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>
37. Lomo T. Discovering long-term potentiation (LTP) — recollections and reflections on what came after. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;222(2): 343-348. <https://doi.org/10.1111/apha.12921>
38. O'Leary H, Bernard PB, Castano AM, Benke TA. Enhanced long term potentiation and decreased AMPA receptor desensitization in the acute period following a single kainate induced early life seizure. *Neurobiol Dis*. 2016;87:134-144. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.12.005>
39. Huang L, Cichon J, Ninan I, Yang G. Post-anesthesia AMPA receptor potentiation prevents anesthesia-induced learning and synaptic deficits. *Sci Transl Med*. 2016;8(344):344ra85. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf7151>
40. Sun Y, Liu K, Martinez E, et al. AMPAkinases and morphine provide complementary analgesia. *Behav Brain Res*. 2017;334:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.020>
41. Su C, Lin HY, Yang R, et al. AMPAkinases Target the Nucleus Accumbens to Relieve Postoperative Pain. *Anesthesiology*. 2016;125(5):1030-1043. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001336>
42. Miao HH, Miao Z, Pan JG, et al. Brain-derived neurotrophic factor produced long-term synaptic enhancement in the anterior cingulate cortex of adult mice. *Mol Brain*. 2021;14(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00853-z>
43. Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T. Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport*. 1996;7(7):1235-1240. <https://doi.org/10.1097/00001756-199605170-00002>
44. Kotov SV, Romanova MV, Kondur AA, et al. Reorganization of bioelectrical activity in the neocortex after stroke by rehabilitation using a brain-computer interface controlling a wrist exoskeleton. *Neurosc Behav Physiol*. 2020;50(9): 1146-1154. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-01017-7>
45. Voronina TA, Borlikova GG, Garibova TL, et al. Effect of nooglutlil on benzodiazepine withdrawal syndrome and binding of 3H-spiroperone with D2 receptors in rat striatum. *Bull Exp Biol Med*. 2002;134(5):448-450. <https://doi.org/10.1023/a:1022634112815>
46. Motin VG, Kiselev AV, Stovbun IS, et al. N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-Glutamic Acid Calcium Salt Modifies Responses of Rat Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons during Orthodromic Stimulation. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(1):27-30. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4091-0>
47. Kiselev AV, Vedenkin AS, Stovbun IS, et al. Calcium Salt of N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-Glutamic Acid Weakens Depressive-Like Behavior and Parkinsonian Syndrome in Experiment on Rodents. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(1):48-51. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04643-5>
48. FINAL REPORT. Study No. 100043489. October 22, 2018. Ссылка активна на 10.08.2022. <https://www.eurofins.com/media/12143410/gpcr-products-and-services.pdf>
49. Quinan V, Dugar A, Bauer D. Long Term Potentiation in Mouse Hippocampal Slices in an Undergraduate Laboratory Course. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2019;17(2):A111-A118.
50. Chen CJ, Ding D, Starke RM, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2015;85(22):1980-1990. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002176>
51. Asadi H, Dowling R, Yan B, et al. Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Intern Med J*. 2015;45(8):798-805. <https://doi.org/10.1111/imj.12652>
52. Sardar P, Chatterjee S, Giri J, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2373-2380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv270>
53. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010;17(3):197-218. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
54. Lourenço CF, Ledo A, Barbosa RM, Laranjinha J. Neurovascular-neuroenergetic coupling axis in the brain: master regulation by nitric oxide and consequences in aging and neurodegeneration. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:668-682. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.026>
55. Delavaran H, Aked J, Sjunnesson H, et al. Spontaneous Recovery of Upper Extremity Motor Impairment After Ischemic Stroke: Implications for Stem Cell-Based Therapeutic Approaches. *Transl Stroke Res*. 2017;8(4):351-361. <https://doi.org/10.1007/s12975-017-0523-9>
56. Kluge MG, Jones K, Kooi OL, et al. Age-dependent Disturbances of Neuronal and Glial Protein Expression Profiles in Areas of Secondary Neurodegeneration Post-stroke. *Neuroscience*. 2018;393:185-195. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.034>
57. Sanchez-Bezanilla S, Hood RJ, Collins-Praino LE, et al. More than motor impairment: A spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41(9):2439-2455. <https://doi.org/10.1177/0271678X211005877>
58. Lyden P, Pryor KE, Coffey CS, et al. Final Results of the RHAPSODY Trial: A Multi-Center, Phase 2 Trial Using a Continual Reassessment Method to Determine the Safety and Tolerability of 3K3A-APC, A Recombinant Variant of Human Activated Protein C, in Combination with Tissue Plasminogen Activator, Mechanical Thrombectomy or both in Moderate to Severe Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2019;85(1):125-136. <https://doi.org/10.1002/ana.25383>
59. Matei N, Camara J, Zhang JH. The Next Step in the Treatment of Stroke. *Front Neurol*. 2021;11:582605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.582605>
60. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;115:157-188. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
61. Shi M, Chen F, Chen Z, et al. Sigma-1 Receptor: A Potential Therapeutic Target for Traumatic Brain Injury. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:685201. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.685201>
62. Stovbun S, Kiselev A, Sergienko V. Experimental study of nootropic and neuroprotective effects of calcium n-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamate. *Bulletin of the Moscow region State University. Series Natural Sciences*. 2011;2:83-93.
63. Bahr BA, Bendiske J, Brown QB, et al. Survival signaling and selective neuroprotection through glutamatergic transmission. *Exp Neurol*. 2002;174(1):37-47. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7852>
64. Radin DP, Rogers GA, Hewitt KE, et al. Ampakines Attenuate Staurosporine-induced Cell Death in Primary Cortical Neurons: Implications in the 'Chemo-Brain' Phenomenon. *Anticancer Res*. 2018;38(6):3461-3465. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12615>
65. Wu X, Zhu D, Jiang X, et al. AMPA protects cultured neurons against glutamate excitotoxicity through a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation in extracellular signal-regulated kinase to upregulate BDNF gene expression. *J Neurochem*. 2004;90(4):807-818. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02526.x>
66. Culmsee C, Junker V, Kremers W, et al. Combination therapy in ischemic stroke: synergistic neuroprotective effects of memantine and clenbuterol. *Stroke*. 2004;35(5):1197-1202. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000125855.17686.6d>
67. Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(2):160-170. <https://doi.org/10.1038/nrd1958>
68. Lapchak PA. Memantine, an uncompetitive low affinity NMDA open-channel antagonist improves clinical rating scores in a multiple infarct embolic stroke model in rabbits. *Brain Res*. 2006;1088(1):141-147. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.02.093>
69. López-Valdés HE, Clarkson AN, Ao Y, et al. Memantine enhances recovery from stroke. *Stroke*. 2014;45(7):2093-2100. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004476>

70. MartInez-Coria H, Arrieta-Cruz I, Cruz ME, et al. Physiopathology of ischemic stroke and its modulation using memantine: evidence from preclinical stroke. *Neural Regen Res*. 2021;16(3):433-439. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.293129>
71. Luo Y, Zhou J, Li MX, et al. Reversal of aging-related emotional memory deficits by norepinephrine via regulating the stability of surface AMPA receptors. *Aging Cell*. 2015;14(2):170-179. <https://doi.org/10.1111/acel.12282>
72. Cheng YJ, Lin CH, Lane HY. Involvement of Cholinergic, Adrenergic, and Glutamatergic Network Modulation with Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 25;22(5):2283-2286. <https://doi.org/10.3390/ijms22052283>
73. Shors TJ, Servatius RJ, Thompson RF, et al. Enhanced glutamatergic neurotransmission facilitates classical conditioning in the freely moving rat. *Neurosci Lett*. 1995;186(2-3):153-156. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11309-k](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11309-k)
74. Porrino LJ, Daunais JB, Rogers GA, et al. Facilitation of task performance and removal of the effects of sleep deprivation by an ampakine (CX717) in nonhuman primates. *PLoS Biol*. 2005;3(9):e299. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030299>
75. Hampson RE, España RA, Rogers GA, et al. Mechanisms underlying cognitive enhancement and reversal of cognitive deficits in nonhuman primates by the ampakine CX717. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(1-3):355-369. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1360-z>
76. Lynch G, Palmer LC, Gall CM. The likelihood of cognitive enhancement. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(2):116-129. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.12.024>
77. Mozafari N, Shamsizadeh A, Fatemi I, et al. CX691, as an AMPA receptor positive modulator, improves the learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(7):724-730. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2018.28544.6934>
78. Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian EH, Pandya DN. The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*. 2012;48(1):46-57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.002>
79. Lynch G, Gall CM. Mechanism based approaches for rescuing and enhancing cognition. *Front Neurosci*. 2013;7:143-147. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00143>
80. Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1419-1428. <https://doi.org/10.2147/CIA.S145247>
81. Chang PK, Verbich D, McKinney RA. AMPA receptors as drug targets in neurological disease--advantages, caveats, future outlook. *Eur J Neurosci*. 2012;35(12):1908-1916. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08165.x>
82. Kadriu B, Musazzi L, Johnston JN, et al. Positive AMPA receptor modulation in the treatment of neuropsychiatric disorders: A long and winding road. *Drug Discov Today*. 2021;S1359-6446(21)00353-6. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.027>
83. Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С., Стовбун С.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ампапаса при лечении хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):21-25. Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, Stovbun SV. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampapase in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):21-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904121>
84. Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б. и др. Эффективность и безопасность лечения препаратом ампапаса: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):26-32. Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of treatment with ampapase: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126>
85. Котов С.В., Борисова В.А., Слюнькова Е.В. и др. Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):26-32. Kotov SV, Borisova VA, Slyunkova EV, et al. Dynamics of recovery of cognitive deficit in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111126>
86. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12):59-64. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>
87. Takahashi T. Novel synaptic plasticity enhancer drug to augment functional recovery with rehabilitation. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(6):822-827. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000748>
88. Kumar A, Kitago T. Pharmacological Enhancement of Stroke Recovery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(7):43. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0959-2>
89. Szelenberger R, Kostka J, Saluk-Bijak J, Miller E. Pharmacological Interventions and Rehabilitation Approach for Enhancing Brain Self-repair and Stroke Recovery. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(1):51-64. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190726104139>

Поступила 20.07.2022

Received 20.07.2022

Принята к печати 17.08.2022

Accepted 17.08.2022