

AMPA-рецепторы: молекулярные механизмы синаптической пластичности и потенциал Ампасе в коррекции когнитивных нарушений

© Алексей Витальевич Киселев¹, Наталья Владимировна Титова^{2,3}, Ольга Юрьевна Арсеенкова⁴, Александр Сергеевич Веденкин⁵, Александр Леонидович Хохлов¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Дисфункция глутаматергической системы и AMPA-рецепторов рассматривается как важный патогенетический механизм когнитивных нарушений. AMPA-рецепторы глутамата опосредуют быстрые возбуждающие постсинаптические токи в большинстве синапсов головного мозга и рассматриваются как механизм реализации эффекта долговременной потенциации, связанного с памятью. Другими механизмами синаптической пластичности, связанными с AMPA-рецепторами, являются долговременное ослабление синаптической передачи, гомеостатическая пластичность и «треффикинг» AMPA-рецепторов. Положительным аллостерическим модулятором AMPA-рецепторов является препарат из группы ампакинов — Ампасе (гидроксиникотиноилглутамат кальция), который через данный механизм действия реализует свой прокогнитивный эффект. Связывание субстанции Ампасе с AMPA-рецепторами было подтверждено с помощью радиолигандного анализа. Ампасе дозозависимо облегчал синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера-пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа *in vivo*. Нейропротективный потенциал Ампасе был доказан в экспериментальном исследовании, в котором изучалось его влияние на нейродегенеративные изменения при остром геморрагическом инсульте. Положительное влияние на когнитивные функции и безопасность препарата Ампасе были подтверждены как на животных моделях, так и в клинических исследованиях у пациентов с хронической ишемией головного мозга и в ранний и поздний восстановительные периоды ишемического инсульта.

Ключевые слова: ампакины, Ампасе, гидроксиникотиноилглутамат кальция, долговременная потенциация, нейропластичность, когнитивные нарушения.

Информация об авторах:

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

Веденкин А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9295-583X>

Титова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7044-3013>

Хохлов А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Арсеенкова О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-1440-524X>

Автор, ответственный за переписку: Титова Н.В. — e-mail: nattitova@yandex.ru

Как цитировать:

Киселев А.В., Титова Н.В., Арсеенкова О.Ю., Веденкин А.С., Хохлов А.Л. AMPA-рецепторы: молекулярные механизмы синаптической пластичности и потенциал Ампасе в коррекции когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(6):59–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612606159>

AMPA receptors: molecular mechanisms of synaptic plasticity and the potential of Ampasse in addressing cognitive impairment

© A.V. Kiselev¹, N.V. Titova^{2,3}, O.Yu. Arseenkova⁴, A.S. Vedenkin⁵, A.L. Khokhlov¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia;

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

⁵N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Dysfunction of the glutamatergic system, specifically involving AMPA receptors, is recognized as a significant pathogenic mechanism underlying cognitive impairment. AMPA glutamate receptors mediate fast excitatory postsynaptic currents in the majority of brain synapses and play a crucial role in the processes associated with long-term potentiation, which is integral to memory function. Additional mechanisms of synaptic plasticity linked to AMPA receptors include long-term depression of synaptic transmission, homeostatic plasticity, and AMPA receptor trafficking. Ampasse (calcium hydroxynicotinoyl glutamate) is an ampakine that

acts as a positive allosteric modulator of AMPA receptors, thereby facilitating its procognitive effects. Radioligand analyses have confirmed Ampasse's binding to AMPA receptors. Ampasse has been shown to dose-dependently enhance synaptic transmission in the Schaffer collateral-CA1 pyramidal neuron system of the hippocampus in vivo. The neuroprotective potential of Ampasse has been demonstrated in experimental studies investigating its effects on neurodegenerative changes following acute hemorrhagic stroke. The positive impact of Ampasse on cognitive functions, along with its safety profile, has been demonstrated in both animal models and clinical trials involving patients with chronic cerebral ischemia, as well as during the early and late phases of recovery following ischemic stroke.

Keywords: *ampakines, Ampasse, calcium hydroxynicotinoyl glutamate, long-term potentiation, neuroplasticity, cognitive impairment.*

Information about the authors:

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

Titova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7044-3013>

Corresponding author: Titova N.V. — e-mail: iljaputyatin@yandex.ru

Arseenkova O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-1440-524X>

Vedenkin A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9295-583X>

Khokhlov A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

To cite this article:

Kiselev AV, Titova NV, Arseenkova OYu, Vedenkin AS, Khokhlov AL. AMPA receptors: molecular mechanisms of synaptic plasticity and the potential of Ampasse in addressing cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(6):59–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612606159>

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе позвоночных. Быстрая возбуждающая нейротрансмиссия в подавляющем большинстве синапсов мозга опосредована ионотропными глутаматными рецепторами АМРА-типа. Эти рецепторы представляют собой тетрамерные ионные каналы, которые в ответ на связывание глутамата открываются и обеспечивают приток ионов натрия в постсинаптическую клетку, что приводит к ее деполяризации [1].

За последние два десятилетия накоплены убедительные доказательства того, что АМРА-рецепторы не являются статичными структурами, а подвергаются динамичной регуляции их количества и состава в постсинаптической мембране. Этот процесс движения рецепторов внутри клетки, получивший название «треффикинг (trafficking) АМРА-рецепторов», представляет собой фундаментальный клеточный механизм, лежащий в основе синаптической пластичности — способности синапсов изменять силу передачи сигнала в ответ на нейрональную активность. Синаптическая пластичность в свою очередь рассматривается как нейробиологическая основа процессов обучения и формирования памяти [2]. Понимание молекулярных механизмов функционирования АМРА-рецепторов и их роли в когнитивных процессах открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию когнитивных нарушений при широком спектре неврологических и психических заболеваний.

Структура и молекулярная организация АМРА-рецепторов

АМРА-рецепторы формируются как гомо- или гетеротетрамеры из четырех субъединиц, обозначаемых GluA1, GluA2, GluA3 и GluA4 [3]. Важнейшим открытием последних лет стало понимание того, что нативные АМРА-рецепторы функционируют не изолированно, а в комплексе с разнообразными вспомогательными белками, которые модулируют их трафик, кинетику, фармакологию и ионную проницаемость. К основным семействам таких вспомогательных белков относятся:

- TARP (transmembrane AMPA receptor regulatory proteins) — наиболее изученное семейство, включающее stargazin ($\gamma 2$), $\gamma 3$, $\gamma 4$ и $\gamma 8$. TARP регулируют поверхностную экспрессию рецепторов, их синаптическую локализацию и кинетику;
- CNIH (cornichon homologs) — белки, замедляющие десенситизацию и ускоряющие восстановление рецепторов;
- SKAMP (cysteine-knot AMPA receptor modulating protein) — семейство белков, модулирующих кратковременную синаптическую пластичность;
- GSG1L — белок, снижающий функцию рецепторов и стабилизирующий их закрытую конформацию.

Использование криоэлектронной микроскопии позволило в последние годы получить структуры АМРА-рецепторов в комплексе с вспомогательными белками в различных функциональных состояниях, что дало беспрецедентное понимание молекулярных механизмов их работы [4–7].

АМРА-рецептор в процессе функционирования проходит через несколько конформационных состояний:

- закрытое состояние (в отсутствие глутамата);
- открытое состояние (после связывания глутамата происходит конформационная перестройка лиганд-связывающих доменов, ведущая к открытию ионного канала и деполяризации постсинаптической мембраны);
- десенситизированное состояние (несмотря на продолжающееся присутствие агониста, канал закрывается. Это состояние характеризуется разрывом межсубъединичных контактов в димерах лиганд-связывающих доменов).

Время жизни открытого состояния измеряется миллисекундами, что обеспечивает быстроту глутаматергической передачи. Вспомогательные белки, особенно TARP, модулируют эти кинетические параметры, замедляя десенситизацию и ускоряя восстановление рецепторов [8].

Роль АМРА-рецепторов в синаптической пластичности

Долговременная потенцияция (long-term potentiation, LTP)

Долговременная потенцияция (long-term potentiation, LTP) — устойчивое усиление синаптической передачи, которое рассматривается как клеточная модель обучения и памяти. Индукция LTP в большинстве возбуждающих синап-

сов требует активации NMDA-рецепторов, но их активация обеспечивается преимущественно изменениями в функционировании AMPA-рецепторов.

Ключевым механизмом LTP является быстрое встраивание дополнительных AMPA-рецепторов в постсинаптическую мембрану [9]. Этот процесс включает:

- фосфорилирование сайтов S831 и S845 субъединицы GluA1 (опосредованно через кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II/протеинкиназу C и протеинкиназу A соответственно) [10–12];
- взаимодействие с белками каркаса постсинаптического уплотнения (PSD-95 (postsynaptic density protein 95) и 97SAP97 (synapse-associated protein)) [13, 14];
- экзоцитоз рецепторов из внутриклеточных компартментов [15].

Исследования с использованием вирусных векторов и нокаутных животных подтвердили критическую роль GluA1-содержащих AMPA-рецепторов в LTP и обучении. Мыши с нокаутом субъединицы GluA1 и мутациями, нарушающими фосфорилирование сайтов S831 и S845, демонстрируют нарушения LTP и долговременного ослабления (long-term depression, LTD), а также дефицит пространственной памяти [16, 17]. Инактивация субъединицы GluA2 у мышей также нарушает пространственную рабочую и пространственную референсную память [18, 19].

Долговременное ослабление (LTD)

LTD — устойчивое ослабление синаптической передачи, также важное для процессов обучения и забывания. Механизм LTD включает эндоцитоз AMPA-рецепторов из постсинаптической мембраны [20]. Этот процесс регулируется:

- дефосфорилированием субъединиц (особенно GluA1 по сайту S845) [11];
- взаимодействием с клатриновым аппаратом эндоцитоза [21];
- участием ГТФаз и их эффекторов [22].

Гомеостатическая пластичность

LTP и LTD являются примерами хеббовских форм нейропластичности, которые действуют локально на отдельных синапсах для кодирования специфической информации. Напротив, гомеостатическая пластичность относится к способности нейронов предотвращать как полное «затихание», так и гиперактивность нейронных сетей путем соответственно гомеостатического увеличения или уменьшения силы синапсов [23, 24]. Таким образом, гомеостатическая пластичность — это механизм, который стабилизирует активность всей нейронной сети, регулируя силу синапсов, что обеспечивает нормальное функционирование мозга [25]. Этот процесс также опосредован встраиванием в мембрану или удалением GluA1- и GluA2-содержащих AMPA-рецепторов [26].

Треффикинг AMPA-рецепторов

AMPA-рецепторы постоянно транспортируются (треффикинг) к поверхности синапса и обратно [27]. Показано, что они встраиваются в мембрану и удаляются из нее

в течение секунд или минут и что функционально значимая форма LTP в значительной степени зависит от встраивания AMPA-рецепторов в мембрану [28]. Индукция LTP вызывает вставку AMPA-рецепторов на синаптической поверхности, в то время как LTD приводит к удалению AMPA-рецепторов [20]. Прямые доказательства участия треффикинга AMPA-рецепторов в поведенческом обучении получены в ряде экспериментальных работ. N. Matsuo и соавт. [27] на модели трансгенных мышей с индуцибельной экспрессией GluA1, связанного с GFP (green fluorescent protein), продемонстрировали рекрутирование GluA1-содержащих рецепторов в грибовидные шипики дендритов нейронов CA1 гиппокампа через 24 ч после обучения.

Нарушения функции AMPA-рецепторов и когнитивная дисфункция

AMPA-рецепторы, содержащие субъединицу GluA1, играют ключевую роль в консолидации пространственной памяти [16]. Нарушения как пространственной рабочей, так и пространственной референсной памяти, возникающие после условного удаления или подавления экспрессии субъединицы GluA2 у мышей, позволяют предположить, что субъединица GluA2 также необходима для этих типов пространственной памяти [18, 19]. Одно из исследований показало, что изменений в экспрессии субъединицы GluA2 было достаточно для возникновения нарушений пространственной референсной памяти [18].

Имеются убедительные доказательства того, что нарушение треффикинга AMPA-рецепторов вносит вклад в синаптическую дисфункцию и когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера (БА). Бета-амилоид нарушает поверхностную экспрессию AMPA-рецепторов, интернализируя их [28]. В нейронах с мутациями, связанными с БА, снижено содержание GluA1 в синапсах [29]. Тау-патология также влияет на транспорт AMPA-рецепторов вдоль дендритов [30].

Старение ассоциировано с умеренным, но значимым снижением когнитивных функций даже при отсутствии нейродегенеративной патологии. Исследования на животных моделях показывают, что в процессе старения снижается экспрессия AMPA-рецепторов в гиппокампе и префронтальной коре [31], нарушается индукция LTP, ухудшается пространственное обучение. Изменения в составе AMPA-рецепторов вносят вклад в когнитивные нарушения, связанные со старением [32]. Обнаружено, что лечение положительным аллостерическим модулятором AMPA-рецепторов восстанавливает как LTP, так и память у старых животных [33].

Более того, дисфункция глутаматергической системы и AMPA-рецепторов рассматривается как важный патогенетический механизм когнитивных нарушений при болезни Паркинсона [34], депрессии [35], шизофрении [36] и других заболеваниях.

Прокогнитивный потенциал модуляторов AMPA-рецепторов (ампакинов)

Ампакины представляют собой положительные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов — низкомолекулярные соединения, которые свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются

с AMPA-рецептором в сайте, отличном от сайта связывания глутамата, и модулируют его функцию. Ампакины не оказывают прямого агонистического или антагонистического действия. Вместо этого они стабилизируют рецептор в открытом состоянии канала после связывания высвободившегося нейромедиатора (глутамата). Ампакины не активируют рецептор в отсутствие глутамата, но усиливают ответ на эндогенно высвобождаемый нейромедиатор. Механизм действия ампакинов заключается в замедлении десенситизации/инактивации рецепторов, что продлевает ток ионов через канал и усиливает постсинаптический ответ. После открытия данного класса препаратов последовала серия исследований на животных, показавших, что эти препараты ускоряют обучение [37–40], уменьшают возрастные нарушения памяти [41] и подавляют симптомы на моделях синдрома дефицита внимания и гиперактивности [42], улучшают долговременную память на модели болезни Гентингтона [43]. В клинических исследованиях было выявлено положительное влияние на память у пожилых людей [44], на память и внимание при шизофрении [45], на когнитивное функционирование при большой депрессии [46]. Таким образом, ампакины обладают потенциалом для использования в качестве терапевтических ноотропных средств.

Согласно концепции, предложенной G. Lynch и C. Gall [47], ампакины реализуют свой прокогнитивный эффект через три основных механизма:

1. Усиление базальной нейротрансмиссии: ампакины увеличивают амплитуду и длительность возбуждающих постсинаптических потенциалов, что повышает надежность синаптической передачи и позволяет рекрутировать более обширные нейрональные сети для обработки информации;
2. Облегчение индукции LTP: усиливая деполяризацию постсинаптической мембраны, ампакины облегчают снятие магниевого блока с NMDA-рецепторов и снижают порог индукции LTP, ускоряя, таким образом, процессы обучения;
3. Повышение экспрессии нейротрофических факторов: ампакины увеличивают продукцию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и других нейротрофинов, что способствует выживанию нейронов, синаптогенезу и консолидации памяти.

Ампассе как модулятор AMPA-рецепторов: экспериментальное обоснование

В 2020 г. с целью создания соединения, сочетающего нейропротективное и прокогнитивное действие путем воздействия на AMPA-рецепторы, была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты. Данное вещество, входящее в состав препарата Ампассе (гидроксиникотиноилглутамат кальция (ГНГК); эмпирическая формула $C_{11}H_{12}N_2O_7Ca$), представляет собой водорастворимое соединение (субстанция ООО «Тавита», Россия) [48].

Связывание субстанции Ампассе с AMPA-рецепторами было подтверждено с помощью радиолигандного анализа, в основе которого лежит способность ГНГК вытеснять высокоаффинные лиганды нейрорецепторов из мест связывания. Взаимодействие ГНГК с рецепторами глутамата AMPA-подтипа исследовали *in vitro* на препаратах, полученных из коры головного мозга крыс по стандартным протоколам фирмы «Cerep Laboratories» («Eurofins Cerep»,

Франция), по уровню связывания оно оценивалось как умеренное, приближающееся к высокому [49].

Морфологическим отражением потенциального прокогнитивного действия Ампассе является влияние субстанции Ампассе на синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера-пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа *in vitro*. Гиппокамп — ключевая структура лимбической системы, играющая критическую роль в механизмах обучения, памяти и пространственной навигации. Процессы синаптической пластичности, в частности LTP, наиболее подробно изучены именно в глутаматергических синапсах гиппокампа. Классической моделью для исследования клеточных механизмов пластичности служит система коллатерали Шаффера-пирамидные нейроны поля СА1. Синаптическая передача в этом пути в значительной степени опосредована AMPA-рецепторами, которые обеспечивают быструю возбуждающую нейротрансмиссию [50].

Опыты проводили на срезах гиппокампа (толщиной 350 мкм) 22 крыс самцов линии Вистар массой 150–200 г. Регистрацию суммарной электрической активности производили в поле СА1 с помощью одноканальных стеклянных микроэлектродов, заполненных 0,15 M NaCl. Электроды помещали в stratum pyramidale поля СА1 для регистрации популяционного спайка. Ортодромную электрическую стимуляцию осуществляли посредством платиновых биполярных электродов (прямоугольные импульсы длительностью 0,1 мс, амплитудой 3–8 В), которые помещали соответственно в области коллатерали Шаффера (stratum radiatum). Усиленные сигналы (30 kHz полоса пропускания) от регистрирующих электродов поступали на аналого-цифровой преобразователь, а затем на компьютер. Для определения возможной эпилептизации, вызванной аппликацией Ампассе, производили стимуляцию коллатерали Шаффера с частотой 1 Гц (30 импульсов в течение 30 с), регистрируя 1-й и 30-й популяционные спайки (ПС). Степень эпилептизации оценивали по появлению дополнительных ПС, их величину измеряли от пика до пика, так же как и контрольного ПС. В эксперименте производилась перфузия переживающих срезов раствором, содержащим Ампассе в возрастающих концентрациях.

В диапазоне концентраций (500 мкМ–2 мМ) Ампассе дозозависимо облегчал синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера-пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс, изменяя величину и уменьшая латентный период ПС), не вызывая эпилептиформной активности [51]. Полученные данные могут свидетельствовать о влиянии Ампассе на формирование LTP и, следовательно, могут служить нейробиологическим обоснованием его положительного влияния на процессы памяти и обучения.

Нейропротективный потенциал Ампассе был доказан в исследовании, в котором изучалось его влияние на нейродегенеративные изменения при остром геморрагическом инсульте. Анализировались характер выживаемости нейронов и глиальных клеток в коре мозга обоих полушарий по гистологическим и морфометрическим данным на экспериментальной модели локального монополушарного геморрагического инсульта [52]. Это экспериментальное исследование было проведено на 50 белых крысах-самцах (средний вес составлял $223,5 \pm 10,2$ г). Моделирование ограниченного кровоизлияния у лабораторных крыс достигалось механическим разрушением ткани внутренней капсулы в пределах правого полушария мозга. Животные были разделены на несколько групп: интактные; псевдооперированные; с геморрагическим инсультом (оценка на 14-й и 28-й дни); с гемор-

рагическим инсультом и введением Ампассе (оценка на 14-й и 28-й дни, доза 0,1; 3,0 и 30,0 мг/кг).

Через 7 сут после моделирования инсульта животным проведена интракардиальная перфузия 10% нейтральным формалином. Головной мозг крыс извлекался и дофикси-ровался в том же фиксаторе. После стандартной проводки и заливки в парафин срезы толщиной 10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и метиленовым синим—азур II. На фронтальных срезах головного мозга на уровне трека канюли и ± 1 мм от трека проведено морфометрическое исследование. Морфометрию и фотографирование проводили на микроскопе Olympus BX 51 (Япония). Для количественного анализа изменений в головном мозге использовали следующие морфометрические показатели: средняя площадь сомы и ядра нейронов III—V слоя и количество нейронов на единицу площади (1 мм²). Дегенерированными считали клетки с признаками цитолиза, кариолиза, кариопикноза, клетки с гомогенно окрашенными ацидофильными ядрами, не содержащие ядрышек.

На 14-е сутки после инсульта в ипсилатеральной коре мозга отмечено развитие отека ткани, а к 28-м суткам его характер можно охарактеризовать как острый кортикальный. Пирамидные нейроны III—V слоя коры были гипохромными, что является проявлением резкого дисметаболического расстройства, а дендриты и аксоны прослеживались в поверхностных слоях коры, что было вызвано их отеком. Вокруг кортикальных сосудов наблюдался резко выраженный периваскулярный отек. В пирамидных нейронах было отмечено резкое гидропическое набухание перикарионов, что также выявлено морфометрически. Так, у контрольных животных на 14-е и 28-е сутки площадь перикариона пирамидных нейронов III—V слоя ипсилатерального полушария составляла соответственно $580,5 \pm 48,7$ ($p < 0,05$) и $509,9 \pm 46,3$ мкм² ($p < 0,05$) (достоверные отличия от показателей интактных животных в пределах 50—60%, $p < 0,05$), а в контралатеральном полушарии указанный показатель пирамидных нейронов на 28-е сутки, наоборот, возрос, что ассоциировано с функциональной активацией в отдаленный период, а не с отеком нейронов.

При использовании Ампассе морфометрические изменения кортикальных нейронов достоверно изменились в некоторых опытных группах. Снижение отека нейронов установлено на 14-е сутки при введении Ампассе в дозах 0,1 и 30,0 мг/кг в ипси- и контралатеральном полушарии. В контралатеральном полушарии при дозах препарата 3,0 и 30,0 мг/кг отмечена функциональная активация нейронов, что морфологически проявлялось в виде повышения хромофилии цитоплазмы клеток и увеличения площади перикарионов. Анализ нейродегенеративных процессов показал позитивное влияние препарата Ампассе на восстановительные процессы. Через 14 сут после инсульта в контрольной группе животных количество нейронов (в поле зрения, $\times 20$) не превышало 40% в ипсилатеральном полушарии ($249,3 \pm 12,2$ нейронов/тест-зоны), а в контралатеральном — 50% ($334,3 \pm 17,0$ нейронов/тест-зоны, $p < 0,05$). На 28-е сутки плотность нейронов составила соответственно 30 и 50%.

Достоверный эффект на выживаемость кортикальных нейронов был зафиксирован при введении Ампассе в дозах 3,0 и 30,0 мг/кг. На 14-е сутки плотность выживших нейронов достоверно была выше в сравнении с контролем на 8—10% в ипсилатеральном полушарии и на 30% в контралатеральном. На 28-е сутки эти значения возросли к 35—45 и 40—45% соответственно. Достоверного от-

личия в действии препарата между дозами 3,0 и 30,0 мг/кг отмечено не было.

Анализ нейроглиальных взаимодействий показал значительное снижение плотности глиоцитов, контактирующих с нейроном. Глиальный индекс снизился на 25—30% в сравнении с показателем интактных животных, что главным образом вызвано гибелью самих глиоцитов. Введение Ампассе не оказало достоверного влияния на эти изменения, отмечена тенденция в нормализации нейроглиальных взаимодействий [52].

Таким образом, анализ гистологических и морфометрических данных показал, что Ампассе в дозе 30,0 мг/кг (в дозе 3,0 мг/кг эффект был выражен слабо) по некоторым показателям (плотность нейронов, площадь нейронов, нейроглиальный индекс) оказал защитное влияние на нервные клетки, что отражает его нейротропное действие.

Клиническое изучение ноотропного действия Ампассе

Эффективность и безопасность препарата Ампассе, первоначально доказанные в исследованиях на экспериментальных моделях на животных [53, 54], впоследствии были подтверждены в клинических исследованиях. Клинический опыт применения препарата Ампассе оказался высокоэффективным при различных формах цереброваскулярных заболеваний. Положительное действие на когнитивные функции было продемонстрировано у пациентов с хронической ишемией головного мозга [55—58], а также в ранний и поздний восстановительные периоды ишемического инсульта [59, 60].

Заключение

Проведенные исследования подтвердили, что механизм действия Ампассе реализуется через специфическое взаимодействие с АМРА-рецепторами и модуляцию глутаматергической трансмиссии. Выявленная корреляция между рецепторным связыванием и физиологическими эффектами была подтверждена в доклинических исследованиях на животных моделях, где препарат продемонстрировал нейротропный потенциал и способность ускорять обучение и улучшать когнитивные функции. В клинических исследованиях у пациентов с сосудистой патологией головного мозга также было продемонстрировано прокогнитивное действие препарата. Полученные данные позволяют рассматривать Ампассе как перспективное средство для терапии когнитивных расстройств при заболеваниях, сопровождающихся когнитивным дефицитом.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Хохлов А.Л.; сбор и обработка материала — Киселев А.В.; статистический анализ данных — Веденкин А.С.; написание текста — Титова Н.В.; научное редактирование — Арсенкова О.Ю.

Authors contribution: study design and concept — Khokhlov A.L.; data collection and processing — Kiselev A.V.; statistical analysis — Vedenkin A.S.; text writing — Titova N.V.; scientific editing — Arsenenkova O.Yu.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, et al. Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacol Rev*. 2021;73(4):298-487. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000131>
- 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>
- Keinänen K, Wisden W, Sommer B, et al. A family of AMPA-selective glutamate receptors. *Science*. 1990;249(4968):556-560. <https://doi.org/10.1126/science.2166337>
- Biederer T, Kaeser PS, Blanpied TA. Transcellular Nanoalignment of Synaptic Function. *Neuron*. 2017;96(3):680-696. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.006>
- Hanley JG. The Regulation of AMPA Receptor Endocytosis by Dynamic Protein-Protein Interactions. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:362. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00362>
- Chen S, Gouaux E. Structure and mechanism of AMPA receptor — auxiliary protein complexes. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;54:104-111. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.01.011>
- Kamalova A, Nakagawa T. AMPA receptor structure and auxiliary subunits. *J Physiol*. 2021;599(2):453-469. <https://doi.org/10.1113/JP278701>
- Baranovic J. AMPA receptors in the synapse: Very little space and even less time. *Neuropharmacology*. 2021;196:108711. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108711>
- Díaz-Alonso J, Nicoll RA. AMPA receptor trafficking and LTP: Carboxy-termini, amino-termini and TARPs. *Neuropharmacology*. 2021;197:108710. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108710>
- Opazo P, Labrecque S, Tigaret CM, et al. CaMKII triggers the diffusional trapping of surface AMPARs through phosphorylation of stargazin. *Neuron*. 2010;67(2):239-252. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.007>
- Purkey AM, Dell'Acqua ML. Phosphorylation-Dependent Regulation of Ca²⁺-Permeable AMPA Receptors During Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front Synaptic Neurosci*. 2020;12:8. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00008>
- 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>
- Hafner AS, Penn AC, Grillo-Bosch D, et al. Lengthening of the Stargazin Cytoplasmic Tail Increases Synaptic Transmission by Promoting Interaction to Deeper Domains of PSD-95. *Neuron*. 2015;86(2):475-489. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.013>
- Wu H, Nash JE, Zamorano P, et al. Interaction of SAP97 with minus-end-directed actin motor myosin VI. Implications for AMPA receptor trafficking. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30928-30934. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203735200>
- Sumi T, Harada K. Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Sci Rep*. 2020;10(1):14711. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71528-3>
- Lee HK, Takamiya K, Han JS, et al. Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. *Cell*. 2003;112(5):631-643. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00122-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00122-3)
- Sanderson DJ, McHugh SB, Good MA, et al. Spatial working memory deficits in GluA1 AMPA receptor subunit knockout mice reflect impaired short-term habituation: evidence for Wagner's dual-process memory model. *Neuropsychologia*. 2010;48(8):2303-2315. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.018>
- Han JX, Wen CX, Sun R, et al. The dorsal hippocampal CA3 regulates spatial reference memory through the CtBP2/GluR2 pathway. *FASEB J*. 2022;36(9):e22456. <https://doi.org/10.1096/fj.202101609RR>
- Shimshek DR, Jensen V, Celikel T, et al. Forebrain-specific glutamate receptor B deletion impairs spatial memory but not hippocampal field long-term potentiation. *J Neurosci*. 2006;26(33):8428-8440. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5410-05.2006>
- Chater TE, Goda Y. The Shaping of AMPA Receptor Surface Distribution by Neuronal Activity. *Front Synaptic Neurosci*. 2022;14:833782. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.833782>
- Kastning K, Kukhtina V, Kittler JT, et al. Molecular determinants for the interaction between AMPA receptors and the clathrin adaptor complex AP-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2991-2996. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611170104>
- Fiuza M, Rostosky CM, Parkinson GT, et al. PICK1 regulates AMPA receptor endocytosis via direct interactions with AP2 α -appendage and dynamin. *J Cell Biol*. 2017;216(10):3323-3338. <https://doi.org/10.1083/jcb.201701034>
- Pozo K, Goda Y. Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron*. 2010;66(3):337-351. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.028>
- Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(1):a005736. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005736>
- Antoine MW, Langberg T, Schnepel P, et al. Increased Excitation-Inhibition Ratio Stabilizes Synapse and Circuit Excitability in Four Autism Mouse Models. *Neuron*. 2019;101(4):648-661.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.026>
- Soares C, Lee KF, Nassrallah W, et al. Differential subcellular targeting of glutamate receptor subtypes during homeostatic synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2013;33(33):13547-13559. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1873-13.2013>
- Matsuo N, Reijmers L, Mayford M. Spine-type-specific recruitment of newly synthesized AMPA receptors with learning. *Science*. 2008;319(5866):1104-1107. <https://doi.org/10.1126/science.1149967>
- Gu Z, Liu W, Yan Z. β -Amyloid impairs AMPA receptor trafficking and function by reducing Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II synaptic distribution. *J Biol Chem*. 2009;284(16):10639-10649. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806508200>
- Schürmann B, Bermingham DP, Kopeikina KJ, et al. A novel role for the late-onset Alzheimer's disease (LOAD)-associated protein Bin1 in regulating postsynaptic trafficking and glutamatergic signaling. *Mol Psychiatry*. 2020;25(9):2000-2016. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0407-3>
- Polanco JC, Li C, Bodea LG, et al. Amyloid- β and tau complexity — towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(1):22-39. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.162>
- Jurado S. AMPA Receptor Trafficking in Natural and Pathological Aging. *Front Mol Neurosci*. 2018;10:446. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00446>
- Hara Y, Punsoni M, Yuk F, et al. Synaptic distributions of GluA2 and PK-M ζ in the monkey dentate gyrus and their relationships with aging and memory. *J Neurosci*. 2012;32(21):7336-7344. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0605-12.2012>
- Radin DP, Zhong S, Purcell R, et al. Acute amphetamine treatment ameliorates age-related deficits in long-term potentiation. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:806-809. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.016>
- O'Neill MJ, Witkin JM. AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease. *Curr Drug Targets*. 2007;8(5):603-620. <https://doi.org/10.2174/138945007780618517>
- He JG, Zhou HY, Wang F, et al. Dysfunction of Glutamatergic Synaptic Transmission in Depression: Focus on AMPA Receptor Trafficking. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2022;3(2):187-196. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.02.007>
- Benesh JL, Mueller TM, Meador-Woodruff JH. AMPA receptor subunit localization in schizophrenia anterior cingulate cortex. *Schizophr Res*. 2022;249:16-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.025>
- Staubli U, Rogers G, Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(2):777-781. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.777>
- Larson J, Lieu T, Petchpradub V, et al. Facilitation of olfactory learning by a modulator of AMPA receptors. *J Neurosci*. 1995;15(12):8023-8030. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-12-08023.1995>
- 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)

40. Rogan MT, Stäubli UV, LeDoux JE. AMPA receptor facilitation accelerates fear learning without altering the level of conditioned fear acquired. *J Neurosci.* 1997;17(15):5928-5935. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-15-05928.1997>
41. Granger R, Deadwyler S, Davis M, et al. Facilitation of glutamate receptors reverses an age-associated memory impairment in rats. *Synapse.* 1996;22(4):332-337. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199604\)22:4<332::AID-SYN4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199604)22:4<332::AID-SYN4>3.0.CO;2-C)
42. Gainetdinov RR, Mohn AR, Bohn LM, et al. Glutamatergic modulation of hyperactivity in mice lacking the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(20):11047-11054. <https://doi.org/10.1073/pnas.191353298>
43. Simmons DA, Rex CS, Palmer L, et al. Up-regulating BDNF with an ampa-kine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(12):4906-4911. <https://doi.org/10.1097/00004714-200110000-00005>
44. Lynch G, Granger R, Ambros-Ingerson J, et al. Evidence that a positive modulator of AMPA-type glutamate receptors improves delayed recall in aged humans. *Exp Neurol.* 1997;145(1):89-92. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6447>
45. Goff DC, Leahy L, Berman I, et al. A placebo-controlled pilot study of the ampa-kine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(5):484-487. <https://doi.org/10.1097/00004714-200110000-00005>
46. Nations KR, Dogterom P, Bursi R, et al. Examination of Org 26576, an AMPA receptor positive allosteric modulator, in patients diagnosed with major depressive disorder: an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2012;26(12):1525-1539. <https://doi.org/10.1177/0269881112458728>
47. 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>
48. Киселёв А.В., Мачула А.А., Ефимов С.И. и др. Новый способ получения кальциевой соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты и изучение ее строения методом РСА. *Журнал органической химии.* 2019;55(5):708-712. Kiselev AV, Machula AA, Efimov SI, et al. A New Synthesis of Calcium N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-glutamate and Its X-ray Diffraction Structure. *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2019;55(5):708-712. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0514749219050070>
49. Киселев А.В., Котов А.С., Михалева М.Г. и др. Ампакины — новый подход к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(9):54-62. Kiselev AV, Kotov AS, Mikhaleva MG, et al. Ampakines — a promising approach to neuroprotection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(9):54-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209154>
50. 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.
51. 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>
52. Макаренко А., Ковтун А., Петров Ф., Васильева И. Сравнительный анализ влияния лекарственных средств «Ампасе», «М2» и «Церебрала» на системную глияльную клеточную реакцию сенсомоторного цереброкортекса белых крыс при моделировании острого геморрагического инсульта. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».* 2017;17(1):244-248. Makarenko A, Kovtun A, Petrov F, Vasilyeva I. Comparative analysis of effects produced by medicines «Ampasse», «M2» and «Cerebral» on the systemic glial cell responses of sensorimotor cerebral cortex in rats under modelled acute hemorrhagic stroke. *Visnyk vdnzu «ukrainska medychna stomatolohichna akademiya».* 2017;17(1):244-248. (In Russ.).
53. Киселев А.В., Стовбун С.В. Изучение антиалкогольного действия ампасе на моделях неврологического и когнитивного дефицитов, вызываемых этанолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(2):43-48. Kiselev AV, Stovbun SV. Study of the anti-alcoholic effect of Ampasse on the models of ethanol-induced neurological and cognitive deficiency. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2022;85(2):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-2-43-48>
54. Киселев А.В., Литвинова С.А., Арсенкова О.Ю. и др. Кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты ослабляет тревожные реакции и нарушения условнорефлекторного обучения у крыс, обусловленные холинергическим дефицитом. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2025;88(5):4-10. Kiselev AV, Litvinova SA, Arsenkova OYu, et al. Calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid attenuates anxiety responses and impairments in conditioned reflex learning in rats caused by cholinergic deficiency. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2025;88(5):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-5-4-10>
55. Киселёв А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе в терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):21-25. Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampasse in the treatment of chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(4):21-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904121>
56. Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б. и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением 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 ampasse: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(5):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126>
57. Бельская Г.Н., Сахарова Е.В., Кирьянова Е.А. и др. Возможности нейропротекторной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа.* 2024;14(2):156-163. Belskaya GN, Sakharova EV, Kiryanova EA, et al. Possibilities of Neuroprotective Therapy in Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe.* 2024;14(2):156-163. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.046>
58. Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Сайхуннов М.В. и др. Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампасе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(10):75-80. Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Saihunov MV, et al. Observational study of the efficacy and safety of the drug Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(10):75-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312310175>
59. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(11):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211126>
60. Котов С.В., Киселев А.В., Исакова Е.В. и др. Влияние срока начала когнитивной реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на уровень восстановления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8-2):77-83. Kotov SV, Kiselev AV, Isakova EV, et al. The effect of the start date of cognitive rehabilitation after ischemic stroke on the level of recovery. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(8-2):77-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308277>

Поступила 31.03.2026

Received 31.03.2026

Принята к печати 01.06.2026

Accepted 01.06.2026