

# Новое поколение глутаматергических модуляторов в лечении цереброваскулярной патологии

*Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина, А.В. Киселев, С.В. Стовбун*

Распространенность неврологических заболеваний носит неуклонно прогрессирующий характер и связана с существенным снижением качества жизни пациентов. При этом цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), ассоциированные с возрастом и сосудистыми факторами риска, всё чаще становятся причиной когнитивных нарушений и в итоге развития деменции. В настоящее время важнейшей фармакологической задачей при лечении как острых, так и хронических форм ЦВЗ с целью замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга является активное использование нейрометаболических препаратов. В то же время предупреждение развития острого инвалидизирующего инсульта, а также сосудистой деменции требует других, адресных подходов, а именно дальнейшего изучения и использования нейромедиаторных лекарственных средств. На сегодняшний день всё большее внимание исследователей при изучении вышеизложенных процессов привлекают ампакины – разнородный класс малых молекул, которые связываются с аллостерическим сайтом на AMPA-рецепторе и ключевой функцией которых является потенцирование постсинаптических потенциалов. С целью создания эффективного и малотоксичного соединения, обладающего свойствами ампакинов и оказывающего психотропные и нейропротективные эффекты у пациентов с ЦВЗ, был синтезирован препарат Ампассе. Учитывая нейропротективный и прокогнитивный эффекты препарата Ампассе в ряде проведенных клинических исследований, его применение значительно расширяет спектр корригируемой патологии и позволяет оптимизировать фармакотерапевтические подходы в общей неврологической практике.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, сосудистые когнитивные нарушения, глутаматная трансмиссия, AMPA-рецептор, Ампассе.

Болезни нервной системы находятся в числе ведущих причин смертности и инвалидизации в современном мире. Распространенность неврологических заболеваний носит неуклонно прогрессирующий характер и связана с существенным снижением качества жизни пациентов [1]. Многие патологические состояния (ишемический инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) вызывают значительные социальные обременения, что обуславливает необходимость их ранней и эффективной фармакотерапии. Применение лекарственных средств играет ключевую и определяющую исход болезни роль при лечении как острых, так и хронических форм церебральной патологии.

**Элла Юрьевна Соловьева** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

**Инна Павловна Амелина** – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

**Алексей Витальевич Киселев** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории химической физики биосистем ФГБУН “Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова” РАН, Москва.

**Сергей Витальевич Стовбун** – докт. физ.-мат. наук, зав. лабораторией химической физики биосистем ФГБУН “Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова” РАН, Москва.

Контактная информация: Амелина Инна Павловна, inna.filatova03@mail.ru

На сегодняшний день приблизительно 9 млн. человек в мире страдают цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) [2]. При этом ЦВЗ, ассоциированные с возрастом и сосудистыми факторами риска, всё чаще становятся причиной когнитивных нарушений и в итоге развития деменции [3].

Когнитивные нарушения, в определенной степени соответствующие как последствиям острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), определяются термином “сосудистые когнитивные расстройства” (СКР) [4].

Морфологический субстрат СКР – немые инфаркты и/или кровоизлияния и изменения белого вещества головного мозга (сосудистая лейкоэнцефалопатия). Указанные патологические признаки можно объективизировать с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [5].

Диагностические критерии СКР постоянно совершенствуются, последние критерии были предложены в 2014 г. и основываются прежде всего на клинических проявлениях когнитивной дисфункции, подтвержденной методом нейровизуализации. В качестве этиопатогенетических факторов развития СКР выделяют: атеросклероз, гипертоническую болезнь и их сочетания; сердечные, атеросклеротические и системные эмболии; артериолосклероз; сахарный диабет; стенозы и деформации магистральных артерий головы; экстравазальную компрессию; липогиалиноз; амилоидную ангиопатию; инфекционные и неинфекционные васкулиты;

венозные коллагенозы; дуральную или паренхиматозную артериовенозную фистулу; наследственные ангиопатии (CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-рецессивная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)); гигантоклеточный артериит; мешотчатые аневризмы; фибромаскулярную дисплазию, болезнь мойя-мойя; системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации; церебральный венозный тромбоз [6].

Основными корригируемыми факторами развития всех форм церебральной ишемии являются атеросклероз и гипертоническая болезнь [7]. Возникающая при этой патологии эндотелиальная дисфункция способствует расстройству механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и, как следствие, дефициту перфузии мозга [8]. Старение и артериальная гипертония (АГ) приводят к дисфункции гладких мышц сосудов мозга, что вызывает нарушение миогенного ответа и системы ауторегуляции головного мозга. Последнее способствует развитию гипоксически-ишемических повреждений, приводящих к когнитивному дефициту [9].

Среди СКР выделяют легкие и умеренные формы, а также сосудистую деменцию, которая в Международной классификации болезней 10-го пересмотра определяется как следствие церебрального инфаркта или как цереброваскулярное расстройство, обусловленное АГ.

Выделяют сосудистую деменцию с острым началом, мультиинфарктную деменцию, подкорковую (субкортикальную) сосудистую деменцию и деменцию смешанного (неопределенного) типа [4].

Деменция с острым началом возникает в течение 1–3 мес после первого или, чаще, повторных инфарктов либо массивного кровоизлияния в мозг. Мультиинфарктная деменция обычно развивается постепенно, после повторных малых инсультов. Для субкортикальной формы сосудистой деменции характерны наличие АГ и признаки (клинические и инструментальные) сосудистого поражения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз). Смешанная сосудистая деменция предполагается при сочетании церебральных инфарктов и поражений белого вещества полушарий головного мозга. Всем типам сосудистой деменции, за исключением деменции с острым началом, встречающейся относительно редко, предшествует период СКР различной длительности. Диагноз легких или умеренных СКР основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения памяти и другие когнитивные расстройства; 2) наличии легких или

умеренных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков ЦВЗ; 6) отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера. Сосудистые когнитивные расстройства проявляются различными неврологическими нарушениями, часто наблюдается сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов у одного больного [10].

Локализация и выраженность повреждения головного мозга играют основную роль в развитии указанных синдромов. Ведущими нарушениями могут быть замедленность мышления, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Реже встречаются первичные расстройства высших мозговых функций, которые развиваются при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга. На стадии сосудистой деменции часто встречается апраксия ходьбы, для которой характерны замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры [11].

Таким образом, основные задачи лечения пациентов с ЦВЗ включают в себя замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга и/или сосудистой деменции, а также предупреждение развития острого инвалидизирующего инсульта. Основными направлениями лечения такой категории больных являются:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием соли, животных жиров;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Трудно переоценить роль таких лечебно-профилактических мероприятий, как обеспечение должного уровня физических нагрузок и создание для пациента обогащенной эмоциональными и интеллектуальными стимулами среды. Систематические физические нагрузки оказывают разнообразное действие на организм, приводя к нормализации уровня артериального давления, концентрации глюкозы в крови, способствуя поддержанию когнитивных функций и замедлению темпов нарастания их нарушений [12]. Обсуждается вопрос о том, что более выраженный эффект на состояние интеллектуальных функций могут оказывать игровые нагрузки (спортивные игры – теннис, бадминтон и др.), тогда как циклические нагрузки (ходьба,

плавание) оказывают менее значимый эффект в отношении интеллектуальной сохранности пациентов.

В настоящее время для лечения острой церебральной ишемии и хронических ее форм используется большое число лекарственных средств с различными механизмами действия.

Так, коррекция эндотелиальной дисфункции как одного из важнейших механизмов гипоксически-ишемических повреждений мозговой ткани возможна с помощью применения эндотелиопротекторов и ангиопротекторов, действие которых основано на поддержании активности и структурной целостности эндотелия (алпростадил, сулодексид); поддержании реологических свойств и текучести крови за счет снижения адгезии и агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, дипиридабол, клопидогрел); поддержании реологических свойств и текучести крови за счет воздействия на эритроциты (дипиридабол, пентоксифиллин, винпоцетин); поддержании текучести крови и предотвращении тромбообразования за счет нормализации механизмов свертывания крови (варфарин, гепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция) [13]. Однако при лечении данного патологического процесса часто не учитывается факт антагонистического взаимодействия этих препаратов со структурно-функциональными саногенетическими реакциями организма. Это в первую очередь относится к антитромбоцитарным, антикоагулянтным и гипотензивным препаратам. Снижая гипотензивными средствами уровень артериального давления, повышение которого носит саногенетический характер – устранение гипоперфузии мозга, мы можем способствовать снижению кровотока и перфузии крови, развитию гипоксии мозговой ткани, прогрессированию поражения коронарных сосудов (селективные  $\beta_1$ -блокаторы и диуретики) у больных пожилого возраста. Назначение антитромбоцитарных препаратов увеличивает риск геморрагических осложнений. В связи с этим в настоящее время взгляд практикующего врача направлен на использование препаратов, которые на инициальном этапе формирования патологических изменений в мозге обладали бы мультимодальным плюрипотентным протективным механизмом действия, предупреждая развитие ЦВЗ. Анализ данной ситуации показывает, что необходимы препараты, использование которых должно предшествовать назначению антитромбоцитарных и гипотензивных лекарственных средств пациентам пожилого возраста, задолго до развития у них явных признаков сосудистой патологии мозга [14].

Исходя из изложенного, важнейшей фармакологической задачей при лечении как острых, так и хронических форм ЦВЗ с целью замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга является активное использование нейрометаболических препаратов. В то же время предупреждение развития острого инвалидирующего инсульта, а также сосудистой деменции требует иных,

адресных подходов, а именно изучения внутри- и межсистемных взаимодействий нейромедиаторных систем, возможности регуляции их действия.

К средствам, имеющим доказанную эффективность в отношении коррекции когнитивных нарушений различной степени выраженности, относят ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и глутаматергические препараты.

*Холинергические рецепторы (холинорецепторы)* представляют собой комплексные белковые структуры, локализованные на постсинаптических мембранах как в периферической, так и в центральной нервной системе (ЦНС). Они играют ведущую роль в регуляции процессов высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель. По типу чувствительности к мускарину (алкалоид *Amanita muscaria*) и никотину (алкалоид *Nicotiana tabacum*) выделяют, соответственно, М-холинорецепторы (мускариночувствительные) и N-холинорецепторы (никотиночувствительные) [15].

В настоящее время описано 8 основных групп холинергических клеток, от которых начинаются проводящие пути в структуры ЦНС. Так, медиальное ядро перегородки и вертикальное ядро диагонального пучка являются основными скоплениями холинергических клеток, от которых начинаются проводящие пути к гиппокампу, поясной извилине, обонятельной луковице и гипоталамусу. От горизонтального края ядра диагонального пучка нервные волокна направляются к обонятельной луковице, тогда как базальное ядро Мейнерта практически полностью обеспечивает иннервацию коры головного мозга и миндалевидных ядер [16].

В патофизиологии когнитивных нарушений при деменции альцгеймеровского типа, сосудистой и смешанной деменции важным звеном является гибель холинергических нейронов, что приводит к снижению содержания ацетилхолина в гиппокампе и новой коре. При этом доказана прямая связь между степенью выраженности деменции и центральным холинергическим дефицитом [17].

Развитие дефицита холинергической передачи также наблюдается и у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией за счет диффузного изменения белого вещества (лейкоареоз) больших полушарий, в первую очередь перивентрикулярных его отделов, через которые проходят ацетилхолинергические пути [18].

Блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, ингибиторы ацетилхолинэстеразы центрального действия способствуют усилению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге. Это приводит к регрессу степени когнитивных расстройств, что выражается в улучшении памяти, внимания и других познавательных функций, нормализации поведения, регрессе психотических расстройств, улучшении расстройств цикла сон–бодрствование. Кроме того, повышается способность пациентов к самообслуживанию и к осуществлению другой повседневной деятельности.

В настоящее время для лечения пациентов с СКР успешно применяются 3 препарата из группы ИАХЭ:

- *галантамин* – ингибитор ацетилхолинэстеразы, агонист постсинаптических никотиновых рецепторов. Эффективность галантамина ( $p < 0,001$ ) показана в двойных слепых исследованиях терапии галантамином (GAL-INT-6 и GAL-INT-26) с продолженной открытой фазой у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией по данным ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale–Cognitive – шкала оценки болезни Альцгеймера–когнитивная субшкала) и CIBIC-Plus (Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input – оценка изменений клиницистом на основании опроса пациента и ухаживающего лица) [19];
- *ривастигмин* – ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Ингибирование обеих холинэстераз в синаптической щели потенциально может обеспечивать более продолжительный терапевтический эффект, что повышает преимущества препарата в лечении пресенильных и быстро прогрессирующих форм деменции [20, 21];
- *донепезил* – ингибирует исключительно ацетилхолинэстеразу. Препарат исследовали в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях в течение 6 мес. Было отмечено дозозависимое улучшение когнитивных функций в основной группе. Также была обнаружена тенденция к улучшению функциональных возможностей пациентов, однако различия были статистически не достоверны и имели разнонаправленный характер [22, 23].

Все 3 указанных препарата, являясь третичными аминами, и следовательно, липофильными веществами, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, что позволяет им оказывать центральный эффект. Напротив, неостигмина метилсульфат и пиридостигмина бромид, содержащие в структуре четвертичный атом азота, практически лишены центральных эффектов в терапевтических дозах и применяются исключительно в терапии периферических расстройств. Положительный эффект от приема препаратов из группы ИАХЭ центрального действия отмечается приблизительно у 50–70% пациентов. Он выражается в улучшении или стабилизации памяти, других когнитивных функций, регрессе поведенческих нарушений, повышении или стабилизации уровня независимости и самостоятельности. В случае отсутствия положительного эффекта назначенный препарат следует заменить на другой препарат из этой же группы.

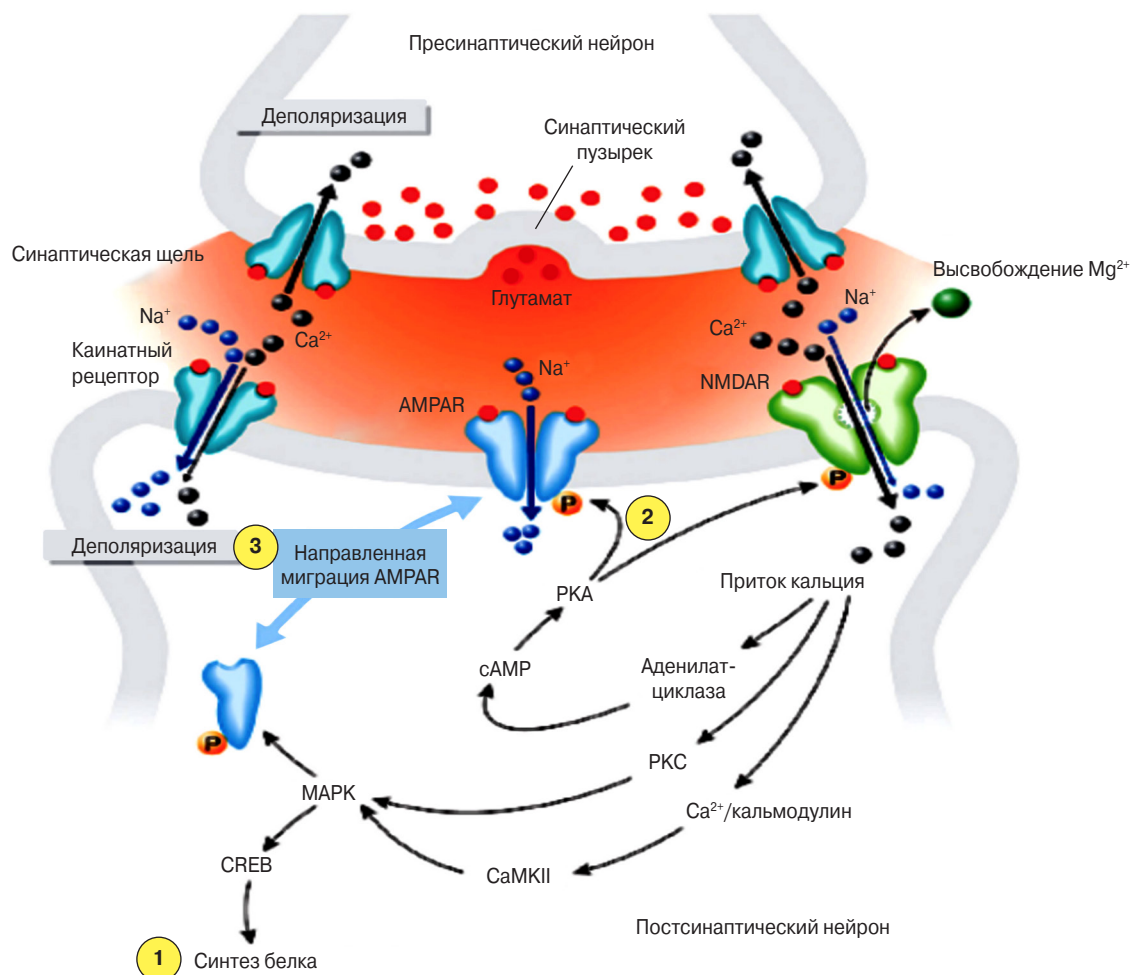
Как правило, клиническое улучшение состояния, достигнутое в начале терапии, сохраняется в среднем в течение 6–12 мес. Затем, в силу естественного прогрессирования заболевания, возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств. Последнее, однако, не свидетельствует об “истощении” терапевтического эффекта, так как при отсутствии ацетил-

холинергической терапии прогрессирование нервно-психических расстройств идет более быстрыми темпами.

Еще одной немаловажной группой лекарственных средств при лечении СКР являются препараты, воздействующие на метаболизм **глутамата**. В физиологических условиях глутамат выступает в роли ведущего возбуждающего медиатора в ЦНС, обеспечивающего различные виды памяти и процессы обучения. Глутамат реализует свою функцию через 3 класса ионотропных рецепторов глутамата, включая AMPA-рецептор (рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), GluR1–4), NMDA-рецептор (рецептор N-метил-D-аспартата (NMDAR), NR1, NR2A–D, NR3A–B), каинатные рецепторы (GluR5–7, KA1–2), а также класс метаботропных рецепторов глутамата (mGluRs, mGluR1–8), взаимодействие которых до настоящего времени недостаточно изучено [24]. Ионотропные рецепторы глутамата представляют собой ионные каналы, которые позволяют натрию, калию и кальцию проникать в клетку или выходить из нее при стимуляции глутаматом. Открытие пор и последующий приток ионов приводят к изменению поляризации мембраны, а также к прямой активации внутриклеточных сигнальных путей. Группа метаботропных рецепторов – это рецепторы, сопряженные с G-белком, которые проявляют свое действие опосредованно, через пути вторичных мессенджеров (рис. 1). Глутаматергические нейроны являются основными проекционными нейронами в коре головного мозга и, как предполагается, играют центральную роль в оптимальной когнитивной функции. Исследования на животных показали, что системное или местное введение антагонистов глутаматных рецепторов вызывает нарушения ряда когнитивных задач, включая память, внимание и контроль импульсов [26].

NMDA-рецепторы представляют собой “медленный” подтип глутаматных рецепторов [27]. В нормальных условиях этот тип рецепторов обеспечивает феномен долгосрочной потенциации, лежащий в основе процессов нейропластичности и формирования “следа” памяти за счет активации поступления ионов  $Ca^{2+}$  в клетку.

При развитии различных патологических состояний (ишемия, травма, стресс и т.д.) происходит увеличение активности NMDAR, что приводит к избыточному высвобождению глутамата, подавлению активности мембранной  $Na^+-K^+-ATP$ азы, массивному избыточному поступлению ионов  $Ca^{2+}$  в клетки. Следствием этих процессов является метаболическая дезинтеграция нейронов, развитие оксидативного стресса и активация апоптоза, что в итоге приводит к гибели клетки [28]. Комплекс вышеперечисленных процессов получил название “эксайтотоксичность”, в настоящее время он признан одним из ведущих патологических механизмов, лежащих в основе патогенеза деменций, ишемического каскада при инсульте, хронических на-



**Рис. 1.** Схема, показывающая некоторые типы пластических изменений синапса, увеличивающие эффективность передачи сигнала. 1 – влияние на гены, приводящее к синтезу дополнительных глутаматных рецепторов (P); 2 – фосфорилирование и дополнительная активация глутаматных рецепторов; 3 – встраивание в мембрану находящихся в цитоплазме AMPAR [25]. CaMKII – Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (Ca<sup>2+</sup>/кальмодулинзависимая протеинкиназа II); cAMP – cyclic adenosine monophosphate (циклический аденозинмонофосфат, цАМФ), циклический путь клеточной протеинкиназы; CREB – cAMP-response element binding protein (белок, связывающий элемент ответа цАМФ), транскрипционный фактор в ядре; MAPK – mitogen-activated protein kinase (митогенактивируемая протеинкиназа), группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из MAPK и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы; PKA – protein kinase A (протеинкиназа A); PKC – protein kinase C (протеинкиназа C).

рушений мозгового кровообращения и других патологических состояний.

Хроническая гиперактивация NMDAR повышает интенсивность образования β-амилоида и тау-белка – основных маркеров нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера [29]. Установлена способность β-амилоида активировать NMDAR, что приводит к формированию патологического порочного круга в системе эксайтотоксичность–нейродегенерация.

Мемантин – производное адамантана, является конкурентным низкоаффинным антагонистом NMDAR. Механизм действия этого препарата заключается в том, что он обеспечивает сохранность взаимодействия глутамата с рецептором, обеспечивая таким образом физиологические функции, но при этом слабо блокирует ионный канал

для устранения чрезмерного и хронического возбуждения рецептора [30]. Так, через открытые ионные каналы это лекарственное средство обеспечивает поддержание процессов кратковременной памяти. В многочисленных исследованиях были получены данные о том, что мемантин улучшает когнитивные функции и замедляет нейродегенеративный процесс за счет торможения формирования APP (amyloid precursor protein – белок-предшественник амилоида) и фосфорилирования тау-белка [31], что несвойственно ни препаратам ИАХЭ, ни другим инструментам фармакотерапии деменций.

В настоящее время продолжается поиск новых препаратов, влияющих на глутаматную нейротрансмиссию и улучшающих **долговременные процессы**, связанные с генерацией постсинаптического возбуждения. Наиболее

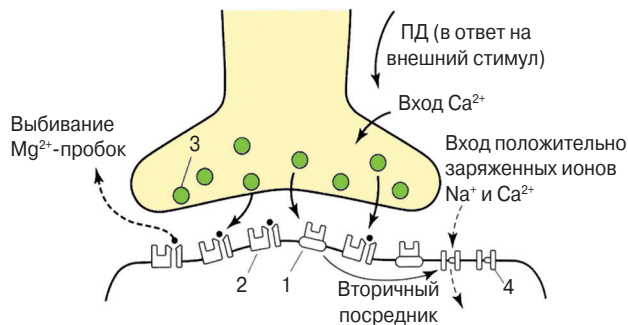
изученным видом синаптической пластичности является долговременная потенция синаптического проведения (long term potentiation, LTP), физиологическая сущность которой проявляется в усилении синаптической передачи между двумя нейронами при передаче информации в мозге, сохраняющейся в течение длительного периода [32].

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, которая путем фосфорилирования регуляторных участков существующих AMPAR увеличивает их проводимость (рис. 2) [33].

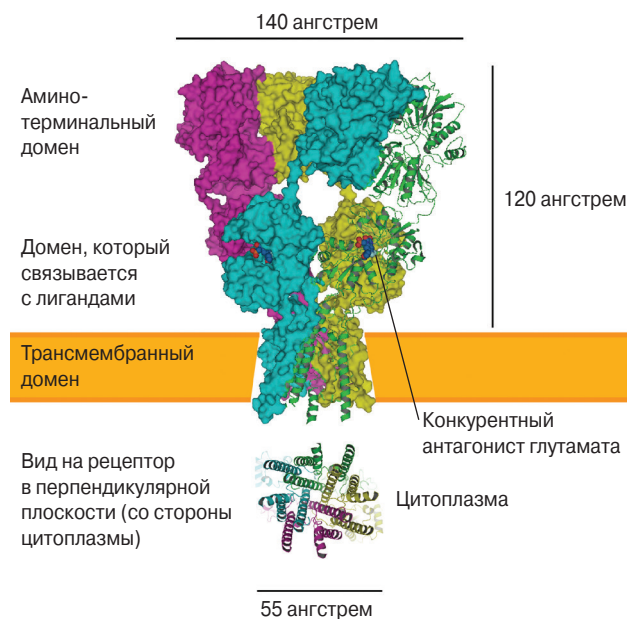
Помимо этого ученые из США более детально изучили структуру AMPAR гиппокампа на молекулярном уровне и выяснили, из каких элементов они строятся. В связи с тем, что AMPAR играет важную роль в процессах потенциации (активации) и депрессии (торможения) нейронов, можно предположить, что все обнаруженные его компоненты представляют собой важные звенья в процессах формирования памяти. AMPA-рецепторы представляют собой ~1000 аминокислотных трансмембранных белков с внеклеточным сайтом связывания глутамата, которые собираются в виде гомотетрамерных или гетеротетрамерных рецепторных комплексов. Значительным достижением, стимулировавшим разработку новых положительных аллостерических модуляторов, стала кристаллизация изолированного лигандсвязывающего домена, с которым связываются как агонист (глутамат), так и положительные аллостерические модуляторы (рис. 3) [34].

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 [35–37].

В связи с изложенным на сегодняшний день всё большее внимание исследователей при изучении вышеописанных процессов привлекают **ампакины** – разнородный класс малых молекул, которые связываются с аллостери-



**Рис. 2.** Долговременная потенция проведения в глутаматных синапсах. 1 – не-NMDAR; 2 – NMDAR и ион  $Mg^{2+}$ ; 3 – везикула с глутаматом; 4 – ионный канал, через который входит  $Na^+$ , запуская потенциал действия (ПД).



**Рис. 3.** Строение субъединиц AMPAR.

ческим сайтом на AMPAR. Связывание ампакинов замедляет кинетику деактивации AMPAR, способствует увеличению возбуждающего синаптического тока и усиливает LTP [38]. Таким образом, ключевой функцией ампакинов является скорее потенцирование, чем прямая активация постсинаптических потенциалов.

Ампакины представляют собой препараты, структурно полученные из анирацетама, которые потенцируют токи, опосредованные глутаматными рецепторами типа AMPAR. Эти препараты замедляют дезактивацию и ослабляют десенситилизацию токов AMPAR, усиливают синаптические ответы и LTP. Соединения I типа, такие как CX-546 (бензамиды, ампакины CX), высокоэффективны для продления синаптических ответов, в то время как соединения II типа, такие как CX-516, в основном увеличивают амплитуду ответа. Препараты I и II типов не конкурировали между собой в проведенных исследованиях на связывание и, таким образом, предположительно действуют через разные сайты.

Их различия, вероятно, будут иметь последствия для синоптической пластичности и поведения. Так, в то время как все ампакины облегчают процессы долговременной потенциации нейронов, только СХ-546 усиливает их длительную депрессию. В поведенческих тестах на животных моделях ампакины способствовали улучшению обучения по многим параметрам, включая различение запахов, пространственные лабиринты и кондиционирование, а также улучшали кратковременную память. Положительные результаты применения этих лекарственных средств были также получены в различных психологических тестах с участием людей [39, 40].

С целью создания эффективного и малотоксичного соединения, обладающего свойствами ампакинов и оказывающего психотропные и нейропротективные эффекты у пациентов с ЦВЗ, была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксиинкотиноил)-L-глутаминовой кислоты (Ампассе) – кристаллическое вещество, нерастворимое в метилом, этиловом и изопропиловом спирте, практически нерастворимое в бензоле, хлороформе, этилацетате и других органических растворителях, но растворимое в воде, разбавленных растворах кислот и щелочей. Ампассе (гидроксиинкотиноилглутамат кальция) является положительным аллостерическим модулятором AMPAR [41].

По экспериментальным данным, применение препарата в дозе 5–20 мг/кг оказывало антиамнестическое действие в моделях с амнезией условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), вызванного применением электрошока или скополамина, у крыс, а также оказывало положительный эффект в отношении выживаемости и способности к обучению у крыс с экспериментальной интрацеребральной гематомой. Ампассе дозозависимо, только в концентрации 10 мМ, облегчал синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера–пирамидные нейроны области CA1 гиппокампа крыс, изменяя величину и уменьшая латентный период популяционного спайка, вызывая эпипептиформную активность [42]. Наблюдалось постепенное увеличение количества популяционных спайков в зависимости от порядкового номера (от 1-го до 30-го) стимула, а через 40 мин после добавления препарата оно статистически значимо ( $p < 0,05$ ) 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 вызывало возникновения эпипептиформной активности. Таким образом, Ампассе в зависимости от концентрации способен облегчать синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера–пирамидные нейроны области CA1 гиппокампа крыс, не вызывая эпипептиформной активности. Полученные данные могут свидетельствовать о влиянии Ампассе на формирование LTP и, следовательно, на процессы запоминания и обучения [43, 44].

Антиамнестическое действие Ампассе изучалось у крыс на примере УРПИ, подавляемого максимальным электрошоком или введением скополамина. После введения Ампассе в дозе 50 мг/кг УРПИ сохранялся 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 пираретама в дозе 600 мг/кг было ниже на 13 и 25% соответственно [45].

Таким образом, многие исследователи подчеркивают перспективность применения ампакинов на основании полученных положительных результатов лабораторных исследований в экспериментальных моделях на животных. При этом клинический опыт применения препарата Ампассе также оказался высокоэффективным при различных формах ЦВЗ, что ярко продемонстрировано в ряде клинических исследований.

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном А.В. Киселевым и соавт., изучались эффективность и безопасность препарата Ампассе в лечении пациентов с ХИГМ. В исследование вошло 80 человек, которые были разделены на 4 группы по 20 человек: 1-я группа в течение 15 дней получала натрия хлорид 0,9% раствор в ампулах (плацебо) внутривенно струйно медленно; 2-я, 3-я и 4-я группы в течение 15 дней получали Ампассе внутривенно струйно медленно в дозах 5, 10 и 25 мг соответственно. В результате было установлено, что препарат Ампассе в дозе 25 мг имел достоверное преимущество у пациентов с ХИГМ вследствие АГ и/или артериосклероза магистральных артерий головы по сравнению с плацебо и другими исследуемыми дозами в виде улучшения показателей когнитивных функций, эмоционального состояния и качества сна; эффекты препарата сохранялись в течение 90 дней. В то же время по сравнению с плацебо препарат не оказывал влияния на уровень тревожности и качество жизни пациентов [14].

Эффективность и безопасность препарата Ампассе также были подтверждены в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном А.А. Скоромцом и соавт. [46]. Эффективность лечения пациентов с ХИГМ, получавших Ампассе внутривенно струйно в дозе 25 мг, оказалась на 61,29% выше, чем в группе сравнения. Сохранение положительного эффекта до 15-й недели позволяет утверждать, что препарат обладает пролонгированным действием. Частота развития нежелательных явлений у пациентов основной группы не отличалась от таковой у пациентов группы сравнения, что свидетельствует о безопасности этого препарата.

Еще в одном исследовании изучалась эффективность препарата Ампассе в комплексной реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта [47]. Было установлено, что применение Ампассе увеличило положительный эффект моторной и

когнитивной реабилитации у пациентов с постинсультными нарушениями. Также было отмечено статистически значимое улучшение основных когнитивных функций и нейродинамических процессов, что в итоге способствовало скорейшему восстановлению утраченных функций.

Фармакологические эффекты антихолинэстеразных и глутаматергических препаратов связаны с их влиянием на потенцирование синаптической передачи, индукцию нейропластичности, с обратимым изменением проницаемости для ряда ионов пресинаптической и постсинаптической мембран. Необходимость комплексной нейропротективной терапии когнитивных нарушений при ЦВЗ обусловлена различными точками приложения в цепи патогенетических процессов, в первую очередь такими, как воздействие на процессы гипоксически-ишемического повреждения, а также на нейромедиаторные системы регуляции, что приводит к повышению нейрофункциональной активности и морфологической целостности клеток мозга. На сегодняшний день в лечении ЦВЗ перспективным направлением медикаментозной поддержки является модуляция глутаматной нейротрансмиссии, которая представляет собой один из ведущих механизмов нейропластичности. Учитывая установленные в ряде клинических исследований нейропротективный и прокогнитивный эффекты препарата Ампасе, применение и дальнейшее изучение этого лекарственного средства расширит спектр корригируемой патологии и позволит оптимизировать терапевтические подходы в неврологической практике.

### Список литературы

1. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Манвелов Л.С., Константинов В.В., Суслина З.А. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012;6(1):6-13.
2. Смирнова А.В., Грудина Е.С. Вариантная анатомия артериального круга большого мозга и ее связь с цереброваскулярными заболеваниями. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета* 2019;1(42):49-51.
3. Verdelho A, Wardlaw J, Pavlovic A, Pantoni L, Godefroy O, Duerling M, Charidimou A, Chabriat H, Biessels GJ. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: a white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee. *European Stroke Journal* 2021 Mar;6(1):5-17.
4. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, Folstein MF, Chiu E, editors. 2nd ed. London, England: Martin Dunitz; 2004. 406 p.
5. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, de Reuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Medicine* 2016 Nov;14(1):174.
6. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black S, Blacker D, Blazer D, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste D, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2014 Jul-Sep;28(3):206-18.
7. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997. 287 с.
8. Lu M, Peng P, Cui Y, Qiao H, Li D, Cai J, Zhao X. Association of progression of carotid artery wall volume and recurrent transient ischemic attack or stroke: a magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2018 Mar;49(3):614-20.
9. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013 Nov;62(5):810-7.
10. Cerebral small vessel disease. Pantoni L, Gorelick PB, editors. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2014. 371 p.
11. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет* 2015;18:11-7.
12. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, Dosanjh S, Slowther AM, Khan I, Petrou S, Lall R; DAPA Trial Investigators. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomized controlled trial. *BMJ* 2018 May;361:k1675.
13. Ступин В.А., Румянцева С.А., Силина Е.В. Сосудистые осложнения сахарного диабета. Учебно-методическое пособие. М.: РГМУ; 2009.
14. Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С., Стовбун С.В. 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):21-5.
15. Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: 'classical' and non-classical' functions and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology* 2005 Jun;5(3):293-302.
16. Gonzales KK, Smith Y. Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015 Sep;1349(1):1-45.
17. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(4):131-6.
18. Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмонина И.А., Мельникова Е.В. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015;7(1):99-106.
19. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damara-ju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *The Lancet* 2002 Apr;359(9314):1283-90.
20. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, van Straaten EC, van der Flier WM, Hsu C, Wu S, Lane R. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Current Medical Research and Opinion* 2008 Sep;24(9):2561-74.
21. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *Journal of the Neurological Sciences* 2002 Nov;203-204:141-6.
22. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003 Oct;34(10):2323-30.
23. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 Aug;61(4):479-86.
24. Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A neurotoxic *menage-a-trois*: glutamate, calcium, and zinc in the excitotoxic cascade. *Frontiers in Molecular Neurosciences* 2020 Nov;13:600089.
25. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, Charney DS, Manji HK. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003 Nov;1003:273-91.



26. Robbins TW, Murphy ER. Behavioural pharmacology: 40+ years of progress, with a focus on glutamate receptors and cognition. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006 Mar;27(3):141-8.
27. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM, Brown WD, Hacein-Bey L. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2001 Nov-Dec;22(10):1813-24.
28. Chui DW. Calcium: still center stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends in Neuroscience* 1995 Feb;18(2):58-60.
29. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Михаелян Т.Х., Першина Ю.В., Бондарь Б.Е. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сосудистыми церебральными расстройствами. *Международный медицинский журнал* 2012;4:16-24.
30. Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 2007 Nov;53(6):699-723.
31. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *British Journal of Pharmacology* 2012 Sep;167(2):324-52.
32. Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *The Journal of Neuroscience* 1995 Jun;15(6):4687-92.
33. Choi DW. Excitotoxicity: still hammering the ischemic brain in 2020. *Frontiers in Neuroscience* 2020 Oct;14:579953.
34. Nakagawa T. The biochemistry, ultrastructure, and subunit assembly mechanism of AMPA receptors. *Molecular Neurobiology* 2010 Dec;42(3):161-84.
35. Zhang H, Zhang C, Vincent J, Zala D, Benstaali C, Sainlos M, Grillo-Bosch D, Daburon S, Coussen F, Cho Y, David DJ, Saudou F, Humeau Y, Choquet D. Modulation of AMPA receptor surface diffusion restores hippocampal plasticity and memory in Huntington's disease models. *Nature Communications* 2018 Oct;9(1):4272.
36. Opazo P, Viana da Silva S, Carta M, Breillat C, Coultrap SJ, Grillo-Bosch D, Sainlos M, Coussen F, Bayer KU, Mülle C, Choquet D. CaMKII metaplasticity drives A $\beta$  oligomer-mediated synaptotoxicity. *Cell Reports* 2018 Jun;23(11):3137-45.
37. Zhu M, Cortese GP, Waites CL. Parkinson's disease-linked Parkin mutations impair glutamatergic signaling in hippocampal neurons. *BMC Biology* 2018 Sep;16(1):100.
38. Zeng F, Zhang Q, Liu Y, Sun G, Li A, Talay RS, Wang J. AMPAkinase potentiate the corticostriatal pathway to reduce acute and chronic pain. *Molecular Brain* 2021 Mar;14(1):45.
39. Arai AC, Kessler M. Pharmacology of ampa kinase modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. *Current Drug Targets* 2007 May;8(5):583-602.
40. Lynch G, Palmer LC, Gall CM. The likelihood of cognitive enhancement. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 2011 Aug;99(2):116-29.
41. Kiselev AV, Vedenkin AS, Stovbun IS, Sergienko VI, Kalinina TS. Calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid weakens depressive-like behavior and Parkinsonian syndrome in experiment on rodents. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2019 Nov;168(1):48-51.
42. Motin VG, Kiselev AV, Stovbun IS, Sergienko VI, Kalinina TS. N-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid calcium salt modifies responses of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons during orthodromic stimulation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018 May;165(1):27-30.
43. Quinan V, Dugar A, Bauer D. Long term potentiation in mouse hippocampal slices in an undergraduate laboratory course. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education* 2019 Jun;17(2):A111-8.
44. 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.
45. 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 Apr;2:83-93.
46. Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б., Попова В.В., Зубкова Т.Г., Киселев А.В. 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.
47. Котов С.В., Борисова В.А., Слюнькова Е.В., Исакова Е.В., Киселев А.В., Котов А.С. 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. ●