

## ОБЗОРЫ

УДК 615.21 612.821

©Раевский, Еремин

### АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ AMPA ПОДТИПА - НОВЫЙ КЛАСС ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*К.С. Раевский, К.О. Еремин*

ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН,  
Балтийская ул., 8, Москва, 125315, Россия  
факс: (095) 151-1261; e-mail: ksrayevsky@mtu-net.ru

В обзоре рассматриваются свойства глутаматных рецепторов AMPA подтипа, широко представленных в центральной нервной системе животных и человека. AMPA рецепторы являются ионотропными и наряду с рецепторами других подтипов принимают участие в опосредуемой глутаматом передаче возбуждающих сигналов. В структуре AMPA рецептора выделяют несколько субъединиц (GluRA1-GluRA4), проявляющих различную чувствительность к рецепторным лигандам. Селективным агонистом этих рецепторов является  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (AMPA). К модуляторам AMPA рецепторов относятся пирролидиноны (анирацетам), бензотиадазиндиоксиды, бензилпиперидины и биарилпропилсульфонамиды. Эти соединения обладают способностью облегчать опосредуемую AMPA рецепторами глутаматергическую нейротрансмиссию в ЦНС. Модуляторы AMPA рецепторов улучшают когнитивные функции (обучение и память), проявляют анксиолитическое и антидепрессантное действие, подавляют эффекты психостимуляторов, усиливают действие антипсихотических веществ, обладают нейропротекторными свойствами. Предполагается, что в основе их эффектов лежит позитивная модуляция функции ионных каналов, сопряженных с AMPA рецепторами, что проявляется, в частности, в облегчении феномена длительной потенциации (long-term potentiation, LTP) и усилении экспрессии нейротрофических факторов. Предварительные клинические данные свидетельствуют об эффективности модуляторов AMPA рецепторов при нарушении когнитивных функций.

**Ключевые слова:** глутамат, AMPA рецепторы, модуляторы, ампакины, когнитивные расстройства, нейротрофические факторы.

**ВВЕДЕНИЕ.** Глутамат является главным возбуждающим нейротрансмиттером центральной нервной системы (ЦНС) млекопитающих, обеспечивающим как быструю, так и медленную синаптическую передачу сигналов, путем активации глутаматных рецепторов [1-4]. Наряду с нейротрансмиттерными свойствами, глутамат и другие возбуждающие аминокислоты обладают нейротоксическим действием, которое проявляется в

### **АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

условиях усиленного пресинаптического высвобождения нейротрансмиттера. Нейромедиаторная функция глутамата обеспечивается его взаимодействием с глутаматными рецепторами (GluR), которые широко представлены в структурах мозга и подразделяются на ионотропные (iGluR), сопряженные с ионными каналами, и метаботропные (mGluR), связанные с G-белками [3, 4]. Избыточная стимуляция глутаматных рецепторов при некоторых патологических состояниях (ишемия, гипогликемия, травма мозга, эпилептиформные судороги и др.) ведет к повреждению и гибели нейронов. Феномен глутаматной нейротоксичности лежит, по-видимому, в основе генеза целого ряда нейродегенеративных заболеваний [5]. Ионотропные рецепторы сопряжены с катион-специфичными ионными каналами и по избирательной чувствительности к агонистам подразделяются на 3 группы:  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные (AMPA), каинатные и N-метил-D-аспаратные (NMDA) рецепторы [2-4]. В свою очередь метаботропные глутаматные рецепторы сопряжены с G-белками и их активация агонистами сопровождается образованием соответствующих вторичных мессенджеров.

По современным представлениям, глутамат, как возбуждающий нейротрансмиттер, играет важную роль в физиологии и патологии ЦНС [2]. Проблема функциональной роли глутамата в физиологии ЦНС, в частности, в процессах обучения и памяти посвящена обширная литература [3, 4]. Большое внимание в последние годы уделяется участию глутамата в патогенезе многих неврологических и нейропсихических заболеваний (ишемия мозга, инсульт, эпилепсия, шизофрения) [6-8]. Данные о связи процессов обучения и памяти с функционированием глутаматергической передачи в ЦНС послужили поводом для расширения исследований в этой области по изучению механизма действия ноотропных препаратов, в частности, производных пирролидона - пирацетама, анирацетама, оксирацетама и др. [9]. В 1990 г. Ito и др. описали свойство анирацетама аллостерически модулировать AMPA рецепторные ответы на рекомбинантных AMPA рецепторах [10]. За этим последовали обширные исследования, приведшие к созданию нового класса физиологически активных веществ, способных потенцировать функцию AMPA рецепторов путем модуляции сопряженных с ними ионных каналов.

#### **1. СТРУКТУРА AMPA РЕЦЕПТОРОВ.**

В последние 10 лет методами молекулярного клонирования были выделены и охарактеризованы основные подтипы глутаматных рецепторов. Физиологии и фармакологии глутаматных рецепторов посвящено большое число работ [1, 4].

AMPA и каинатный подтипы глутаматных рецепторов принято объединять в подгруппу не-NMDA рецепторов. Они активируются как AMPA, так и каинатом. В последние годы получены соединения, способные селективно ингибировать и соответственно разделять AMPA и каинатный подтипы рецепторов этой группы. В настоящее время описаны 4 субъединицы AMPA рецептора (GluRA1-GluRA4), а также 5 субъединиц каинатного (GluR5-GluR7, KA1 и KA2) и 5 субъединиц NMDA рецептора (NR1, NR2A-NR2D). Молекулярная структура AMPA рецептора и его отдельных субъединиц детально описана [4, 11].

В 1989 году была клонирована одна из субъединиц AMPA глутаматного рецептора, в последующие годы были выделены и охарактеризованы другие рецепторные субъединицы [11, 12]. Каждая субъединица содержит порядка 900 аминокислотных остатков. AMPA рецептор представляет собой тетра- или пентамерный ионотропный комплекс, состоящий из субъединиц GluR1-4. Каждая из субъединиц может существовать в 2-х различных изоформах ("flip"/"flop"), что обусловлено альтернативным сплайсингом [4, 13]. В зависимости от комбинации субъединиц AMPA рецептора его олигомерная структура может быть гомо- или гетеромерной.

AMPA рецепторы широко распространены во многих отделах ЦНС. Наиболее высокая аффинность к агонисту AMPA отмечается в гиппокампе, зубчатой извилине, поверхностном слое коры мозга. Средние уровни аффинности

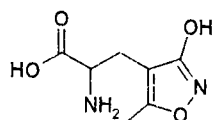
описаны для глубоких слоев коры и базальных ганглиев. Относительно низкий уровень аффинности характерен для ствола мозга, структур промежуточного и среднего мозга, а также мозжечка [14-16].

Предполагается, что субъединицы AMPA рецептора экспрессируются в эмбриональном мозге преимущественно как "flip" вариант, в то время как во взрослом состоянии экспрессируются обе изоформы. Предполагается, что во взрослом мозге быстрая глутаматергическая передача возбуждающих сигналов опосредуется, в основном, AMPA-рецепторами во "flip" конформации [4].

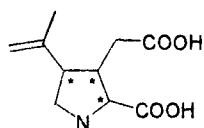
Принято считать, что AMPA-рецепторные ионные каналы проницаемы в основном для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , и в меньшей степени для  $\text{Ca}^{2+}$ . Предполагается, что функциональные различия AMPA рецепторов определяются их субъединичным составом. Гомомерные рецепторы, состоящие из GluR2 субъединиц, почти непроницаемы для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , в то время как гомомерные рецепторы, состоящие из субъединиц GluR1, GluR3 или GluR4, хорошо проницаемы для этих ионов. В гетеромерных рецепторах проницаемость для  $\text{Ca}^{2+}$  определяется преимущественно наличием GluR2 субъединицы. Так, коэкспрессия GluR2 с GluR1, GluR3 и/или GluR4 субъединицами приводит к образованию рекомбинантных рецепторов с низкой проницаемостью для  $\text{Ca}^{2+}$  [17, 18].

## 2. ФАРМАКОЛОГИЯ АМРА РЕЦЕПТОРОВ.

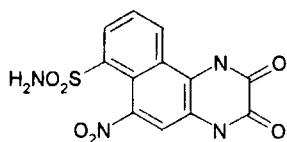
Агонистами AMPA рецепторов помимо глутамата являются AMPA, квисквалат и каинат. Описан также ряд конкурентных антагонистов этих рецепторов, к которым относятся производные хиноксалина CNQX, DNQX и NBQX. Структура некоторых из этих соединений представлена на рис. 1. Эти вещества находят использование в нейробиологических исследованиях в качестве рецепторных анализаторов AMPA-зависимых процессов.



АМРА - 2-амино-3-(3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-ил)-пропионовая кислота



Каиновая кислота - (2S, 3S, 4R)-2-карбокси-4-(1-метилтетрагидропирролидинуксусная кислота



NBQX - 2,3-диоксо-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидробензо-[f]хиноксалин-7-сульфонамид

Рисунок 1.

Химическая структура агонистов/антагонистов глутаматных AMPA рецепторов

АМРА рецептор имеет как минимум 3 различных сайта связывания: сайт связывания с глутаматом, сайт десенситизации и внутриканальный сайт [4]. Конкурентные антагонисты AMPA/каинатных рецепторов связываются с глутаматным сайтом, конкурируя тем самым с нейротрансмиттером. Величины  $\text{IC}_{50}$  для CNQX и DNQX составляют 0,3-0,5 мкМ для AMPA и 1,5-2 мкМ для

## АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

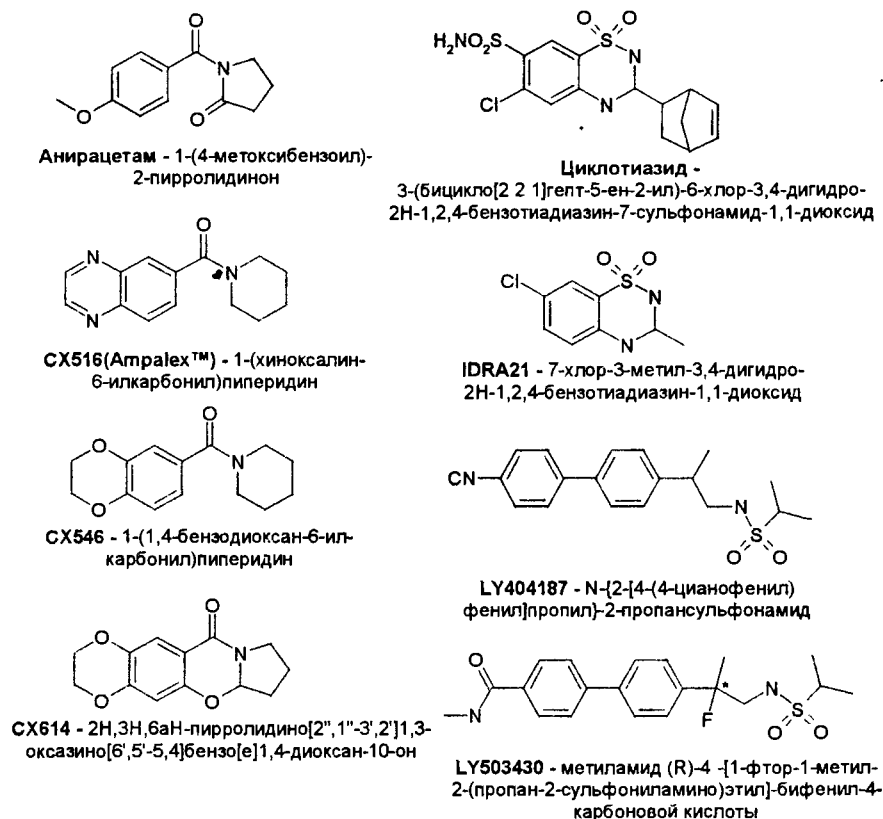


Рисунок 2

Химическая структура модуляторов/потенциаторов глутаматных AMPA рецепторов

каинатных рецепторов соответственно [19]. NBQX (2,3-диоксо-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидробензо[f]хиноксалин-7-сульфонамид) является более селективным конкурентным антагонистом AMPA рецепторов.

Вещества, способные взаимодействовать с сайтом десенситизации, получили название модуляторов AMPA рецепторов, действие которых проявляется в потенцировании AMPA-рецепторной глутаматергической нейротрансмиссии. Таким действием обладает, в частности, ноотропный препарат анирацетам (рис. 2) [20-22].

С канальным сайтом AMPA рецептора связываются некоторые токсины насекомых, такие как JSTX, аргиотоксин и филантотоксин, которые известны как блокаторы AMPA рецепторных  $Ca^{2+}$ -проводящих ионных каналов [23, 24].

Конкурентные антагонисты AMPA рецепторов проявляют нейротропные свойства. В частности NBQX, оказывает нейропротекторное действие на модели фокальной ишемии мозга, обладает противосудорожными свойствами на моделях экспериментальной эпилепсии [25, 26]. CNQX является кроме того модулятором глицинового сайта NMDA рецептора.

Особое внимание в последнее время привлекли к себе соединения разной химической структуры, способные модулировать функцию AMPA рецепторов. Эти вещества получили название ампакинов [27-29] или потенциаторов AMPA рецепторов [30]. Открытие способности веществ потенцировать функцию AMPA рецепторов, усиливая тем самым глутаматергическую нейротрансмиссию в структурах мозга, положило начало новому направлению нейрофармакологии. Принимая во внимание принципиально важную роль AMPA рецепторов в осуществлении многих физиологических функций ЦНС, включая процессы нейрональной пластичности, обучения и памяти, а также широко известные данные об участии глутаматергических систем мозга в генезе важнейших патологических состояний

мозга (ишемия, инсульт, судорожные расстройства, нейродегенеративные заболевания, возможно, шизофрения), создание и изучение механизма действия веществ, являющихся позитивными модуляторами AMPA рецепторов, представляет несомненную актуальность. Избирательная модуляция глутаматергической нейротрансмиссии путем изменения функциональной активности AMPA рецепторов иллюстрирует открытие новой, перспективной в терапевтическом плане фармакологической "мишени". Полученные к настоящему времени данные позволяют наметить новые подходы к регуляции фундаментальных физиологических и патологических процессов. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что позитивная модуляция AMPA рецепторов может оказаться терапевтически эффективной стратегией лечения когнитивных расстройств (болезнь Альцгеймера, шизофрения), депрессивных состояний, нейродегенеративной патологии мозга (болезнь Паркинсона). Показано, что эффект ампакинов проявляется в облегчении развития феномена длительной потенциации (ДП), лежащего в основе нейрональной памяти [28]. Положительный терапевтический эффект ампакинов при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Паркинсона, Альцгеймера) может быть связан с активирующим влиянием ампакинов на экспрессию нейротрофических факторов, в частности, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [31], что может препятствовать прогрессированию нейродегенеративных изменений. Значительный интерес представляют данные о способности ампакинов оказывать антидепрессантное действие [32]. Высказано предположение о зависимости между улучшением мнестических процессов при лечении ноотропными препаратами и развитием антидепрессантного эффекта [33].

После сообщения Ito и др. о способности анирацетама усиливать AMPA рецепторные ответы на ооцитах *Xenopus*, трансфицированных мРНК из мозга крысы [10], начался интенсивный поиск новых соединений с подобным типом действия. Способность позитивно модулировать AMPA рецепторные ответы была обнаружена у диазоксидов [34], а затем у бензотиазидиндиоксида и диуретика циклотиазида [35, 36]. Хотя эти вещества потенцировали AMPA рецепторные ответы, природа их взаимодействия с AMPA рецептором оказалась различной. Анирацетам и циклотиазид проявляли неодинаковую чувствительность к рецептору в зависимости от его структуры, что связано с вовлечением разных рецепторных субъединиц [37]. Было также обнаружено, что пирацетам, оксирацетам и анирацетам усиливают вход  $Ca^{2+}$  на нейрональной культуре клеток гиппокампа в ответ на аппликацию AMPA [38]. На основе сходства с анирацетамом, взятым в качестве прототипа, фирмой "Cortex Pharmaceuticals" (США) был получен ряд близких по структуре соединений производных бензилпиперидина, названных позднее ампакинами. Первым представителем этой группы был CX465 (син. BDP или 1-BCP) [27]. Следующим этапом в изучении модуляторов AMPA рецепторов явилось создание новой группы соединений - производных биарилпропилсульфонамида, которые были получены и охарактеризованы в 2001 г. в исследованиях фармацевтической компании "Eli Lilly" [30].

### 3. КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОДУЛЯТОРОВ AMPA РЕЦЕПТОРОВ

Химическая структура основных модуляторов AMPA рецепторов представлена несколькими группами (рис. 2):

- 1) Производные пирролидинона (анирацетам и его аналоги)
- 2) Производные бензотиазидиндиоксида (циклотиазид, IDRA21)
- 3) Производные бензилпиперидина (CX516, CX546, CX614 и др.)
- 4) Производные биарилпропилсульфонамида (LY392098, LY404187, LY503430 и ряд других)

Термин ампакины был предложен для обозначения соединений, представленных во второй и третьей группах [27]. Соединения четвертой группы

#### АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

получили название АМРА-рецепторных потенциаторов [30]. Некоторые из этих соединений доступны в качестве коммерческих продуктов. Производные пирролидинона (анирацетам и другие) нашли клиническое применение в европейских странах и Японии в качестве препаратов, улучшающих мнестические функции. Фармакологии пирролидинонов посвящена большая литература [9, 20-22]. Согласно сложившимся представлениям, механизм действия пирролидинонов, как и представителей других химических групп указанных выше соединений, связан с их способностью модулировать эффективность глутаматергической передачи в ЦНС, опосредуемой ионотропными рецепторами АМРА-подтипа [4, 27-30]. Было показано, что анирацетам, как и некоторые другие ампакины, в частности, производные бензилпиперидина, вызывают усиление феномена длительной потенциации в гиппокампе в ответ на электрическую стимуляцию афферентных коллатералей Шаффера *in vitro* и *in vivo* [28]. Активация АМРА рецепторов вносит вклад в инициацию феномена длительной потенциации, обеспечивая дополнительную деполяризацию постсинаптической мембраны нейронов [27]. Показано, что производные бензилпиперидина, изученные в опытах *in vivo* и *in vitro*, улучшают кодирование пространственной памяти у крыс в различных поведенческих тестах [29]. В электрофизиологических исследованиях показано, что анирацетам усиливает клеточные ответы супрахиазматического ядра на локальную аппликацию АМРА или электрическую стимуляцию. Функциональный ответ нейронов, регулирующих хронобиологический ритм у грызунов, усиливается на фоне системного введения анирацетама. В этих условиях возрастает экспрессия белка c-fos, вызванная световой стимуляцией. Эти данные свидетельствуют об участии АМРА рецепторов в регуляции функционирования "биологических часов" и модулирующих эффектов ампакинов на эти процессы [39].

Серия ампакинов, включая пирролидиноны пирацетам и анирацетам, а также производные бензилпиперидина CX516, CX691, CX731 были протестированы по методике субмиссивного поведения крыс, используемой для выявления антидепрессантной активности [32]. Было обнаружено, что ампакины при хроническом введении (3 нед.), подобно антидепрессантам флуоксетину и дезипрамину, дозозависимо снижают субмиссивное (депрессивно-подобное) поведение животных. Причем, эффект ампакинов проявляется раньше, чем действие эталонных антидепрессантов. Предполагается наличие взаимосвязи между когнитивными расстройствами и депрессивными состояниями, на что указывает эффективность веществ с ноотропной активностью при моделировании депрессивных состояний. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором продемонстрирован антидепрессантный эффект анирацетама в тесте вынужденного плавания крыс. Было показано, что анирацетам неэффективен в опытах на молодых крысах (возраст 9 нед.), но проявляет отчетливый антидепрессантный эффект (укорочение времени иммобилизации) в тесте принудительного плавания у крыс в возрасте 25-30 месяцев [33]. Антидепрессантный эффект проявляли также метаболиты анирацетама 2-пирролидинон и N-анизойл-ГАМК. Анализ нейромедиаторных механизмов этих эффектов показал, что они полностью обращаются в условиях блокады никотиновых холино-, D2 дофаминовых и частично 5-HT<sub>2</sub> серотониновых рецепторов, вызванной мекамиламином, галоперидолом или кетансерином соответственно. Блокада мускариновых холинорецепторов скополамином сопровождалась потенцированием эффектов анирацетама [33]. Авторы полагают, что анирацетам может оказывать антидепрессантное действие, причем его эффекты сопряжены с усилением дофаминергической и холинергической нейротрансмиссии и проявляются более отчетливо у животных с возрастными нарушениями функций мозга. Сообщается также, что анирацетам демонстрирует анксиолитические свойства, проявляющиеся на различных моделях тревожности у животных [40]. Получены данные о позитивном действии анирацетама на

экспериментальных моделях нарушений поведения, которые проявлялись в снижении внимания и уровня бодрствования у крыс в ответ на введение 8-OH-DPAT и DOI, селективных агонистов серотониновых рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> 5-HT<sub>2A/2C</sub>, соответственно [41].

Эти данные согласуются с сообщениями об эффективности анирацетама при лечении депрессии у больных пожилого возраста, а также с наблюдениями, в которых показана эффективность анирацетама при лечении депрессий и других нарушений у пациентов перенесших инсульт [42]. Сообщается о положительном влиянии анирацетама у больных с аффективными нарушениями, снижением настроения, тревожностью, ажитацией, расстройствами сна, нарушенным поведением после перенесенного мозгового инсульта, что позволило рекомендовать этот препарат для лечения постинсультных депрессивных состояний [43].

Предполагается, что нейрохимическая природа наблюдаемых эффектов может быть связана с усилением пресинаптического высвобождения ряда нейротрансмиттеров - ацетилхолина [44], дофамина, серотонина [45], а также глутамата [46], регистрируемого методом внутримозгового микродиализа у свободноподвижных крыс линии SHRSP, генетически предрасположенных к артериальной гипертензии и инсульту. Предполагается, что активация анирацетамом дофамин- и серотонинергических систем может быть обусловлена повышением активности холин- и глутаматергической передачи в мозге [47]. Выявлено также, что анирацетам предупреждает повышение внеклеточной концентрации возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата в гиппокампе монгольских песчанок при моделировании транзиторной ишемии мозга [48]. Эти данные указывают на перспективность использования AMPA рецепторных модуляторов для лечения психоневрологических нарушений в постинсультном периоде.

Фармакологические свойства ампакинов исследованы достаточно подробно. Первые представители соединений этого класса обладали умеренной активностью, в то время как вещества, синтезированные позднее, проявляли активность в микромолярных концентрациях и в диапазоне доз 1-10 мг/кг [49]. Эффекты ампакинов были обнаружены на различных экспериментальных объектах, включая синаптическую передачу, экспрессию генов, нейрональную активность, а также на поведенческом уровне, включая сложные методы оценки обучения и памяти. В разных экспериментальных условиях эффекты этих веществ оказались неодинаковыми. Так, например, CX554 (BDP-20) более чем 10-кратно уменьшал скорость рецепторной десенситизации, в то время как CX516 (BDP-12) проявлял лишь умеренную активность [50, 51]. В опытах с регистрацией возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) на срезах гиппокампа CX554 значительно увеличивал длительность ответов, в то время как CX516 преимущественно увеличивал их амплитуду [52]. Подобные различия были обнаружены также для других ампакинов. Так, CX614, 10-кратно превышавший по своей активности CX554, эффективно блокировал рецепторную десенситизацию в экспериментах с использованием техники фиксированного потенциала клеточной мембраны (patch-clamp) и пролонгировал синаптические ответы. Другое соединение этого типа CX546 (рис. 2) по влиянию на гиппокампальные синаптические ответы проявляло выраженную способность пролонгировать их длительность, в то время как изменения амплитуды ответов были минимальными [50, 51]. Более детальные исследования различий в эффектах отдельных бензипиперидинов были обнаружены при сравнении эффектов CX516 и CX546 в тонких электрофизиологических исследованиях. Оба вещества обнаружили сопоставимую активность в большинстве использованных тестов, однако отличались по своей эффективности в отношении влияния на различные параметры ответов. Так, CX546 значительно пролонгировал длительность синаптических ответов и 10-кратно замедлял деактивацию patch-токов в условиях

### АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

стимуляции глутаматом. Эффекты CX516 на эти показатели были менее выраженными, однако это вещество эффективно увеличивало амплитуду синаптических ответов [50]. Такие различия позволили предположить, что в формировании величины и продолжительности синаптических ответов участвуют разные механизмы. Моделирование рецепторно-канальной кинетики позволило выявить, что CX516 преимущественно ускоряет открывание сопряженных с AMPA рецептором ионных каналов, а CX546 замедляет их закрывание. Результаты опытов с рецепторным связыванием позволили предположить, что различия между двумя ампакинами определяются их способностью связываться с разными сайтами рецептора, а их эффекты по своей природе гетерогенны [50, 51]. Связавшись с рецептором, бензилпиперидины увеличивают среднее время пребывания канала в открытом состоянии, увеличивая тем самым ток, опосредуемый постсинаптическими AMPA рецепторами, при неизменном уровне пресинаптической стимуляции глутаматом. Поскольку активация NMDA подтипа глутаматных рецепторов зависит от степени деполяризации постсинаптической мембраны, опосредуемой, в том числе и AMPA рецепторами, облегчение синаптических ответов через AMPA рецепторы эффективно снижает пороговый уровень пресинаптической стимуляции, требуемой для активации NMDA рецепторов. В результате интенсивность афферентной стимуляции, необходимой для индукции максимального уровня длительной потенциации в гиппокампе может быть снижена [28]. В поведенческих экспериментах было продемонстрировано, что ампакины улучшают воспроизведение приобретенного навыка в нескольких задачах с обучением, включая многолучевой радиальный лабиринт, водный лабиринт Морриса и обонятельную дискриминацию [28, 29].

Следующим шагом в создании модуляторов глутаматных AMPA рецепторов явилось получение новой группы химических соединений, относящихся к производным биарилпропилсульфонамидов и получивших название AMPA-рецепторных потенциаторов [53]. К настоящему времени наиболее известными соединениями этой группы являются LY404187, LY392098, LY503430 (рис. 2). Исследования показали, что соединения LY404187 и LY503430 способны потенцировать вызванный глутаматом, вход  $\text{Ca}^{2+}$  на культуре клеток НЕК293, трансфицированных разными подтипами глутаматного рецептора человека [54, 55]. Было показано, что LY404187 проявляет более высокую селективность к flip, чем к flop вариантам AMPA рецептора. Отдельные рецепторные субъединицы демонстрируют следующий порядок чувствительности к действию этого соединения:  $\text{hGluA2flip} > \text{hGluA4flip} > \text{hGluA3flip} > \text{hGluA1flip} > \text{hGluA2flop} > \text{hGluA1flop} = \text{hGluA4flop}$ . Величина  $\text{EC}_{50}$  для этого соединения лежит в диапазоне 50 - 600 нМ для flip варианта, в то время как представитель класса бензилпиперидинов CX516 в концентрации до 10 мкМ не проявляет активности по этому показателю [30]. Другое соединение LY503430 показало сходный профиль активности при исследовании на клонированных и нативных глутаматных рецепторах *in vitro*. Эти соединения потенцировали вызванные AMPA токи, регистрируемые на изолированных нейронах гиппокампа и клетках Пуркинье [56]. Селективность действия веществ этой группы подтверждается тем, что другие подтипы глутаматных рецепторов, в том числе NMDA и каинатные, оказались нечувствительными к производным биарилпропилсульфонамидов [55-57]. Подобно другим представителям AMPA рецепторных модуляторов LY404187 усиливал глутаматергические синаптические ответы. Электрофизиологические исследования с регистрацией активности пирамидных нейронов на срезах фронтальной коры показали, что LY404187 селективно усиливает опосредуемый AMPA рецепторами синаптический вход. В условиях *in vivo* продемонстрировано дозозависимое усиление ответов нейронов на стимуляцию глутаматергических афферентов гиппокампа [58]. Таким образом, хотя точные биофизические механизмы действия аллостерических модуляторов AMPA рецепторов могут быть для разных соединений неодинаковыми, все они обладают способностью усиливать глутаматергическую синаптическую передачу [30].



Одним из основных нейрофизиологических аспектов действия модуляторов AMPA рецепторов является синаптическая пластичность. Одним из ее проявлений является феномен длительной потенциации, который рассматривается как один из фундаментальных механизмов нейрональной памяти. Длительная потенциация (ДП) впервые была описана в 1973 году Bliss и Lomo [59]. Этот феномен представляет собой длительно сохраняющееся состояние возбуждения нейронов, возникающее в ответ на интенсивную электрическую стимуляцию, что позволило считать это явление возможным клеточным субстратом кодирования памяти [60, 61]. Индукция ДП, характерная для гиппокампа и других структур мозга, возникает в ответ на деполяризацию постсинаптических нейронов и вход ионов  $Ca^{2+}$  через NMDA каналы. Показано, что наряду с NMDA рецепторами в формировании ДП принимают участие AMPA глутаматные рецепторы. Участие AMPA рецепторов в инициации ДП получило подтверждение в исследованиях, показавших способность модуляторов этих рецепторов усиливать глутаматергическую передачу [10, 57, 62]. Было показано, что активация глутаматергической передачи AMPA рецепторным модулятором LY404187 ведет к усилению NMDA индуцированного рецепторного ответа [57, 58, 63]. Эти исследования продемонстрировали, что вещества, потенцирующие AMPA рецепторную нейротрансдукцию, оказывают позитивное влияние на формирование феномена ДП, что может лежать в основе их способности улучшать процессы обучения и памяти. Эти данные послужили началом нового этапа нейрофизиологических исследований, направленных на понимание нейрональных основ механизма действия ноотропных препаратов группы пирролидинонов (анирацетама и его аналогов). Способность этих веществ улучшать когнитивные функции была известна раньше, чем были открыты их свойства как AMPA рецепторных модуляторов. В исследованиях с использованием широкого набора поведенческих тестов для оценки обучения и памяти было показано, что AMPA рецепторные модуляторы разных классов оказывают положительное влияние на исследуемые показатели. Так было выяснено, что производные биарилпропилсульфонамида, в частности, LY404187, улучшают поведенческие показатели при обучении крыс в водном лабиринте Морриса, снижают число ошибок при выработке пространственной памяти в 8-лучевом лабиринте [30, 58]. Эффект LY451646, оценивавшийся в тех же тестах, оказался дозозависимым и проявлялся в диапазоне доз 0,1-0,3 мг/кг при системном введении крысам [30]. Обнаружено также, что эти эффекты сопровождаются увеличением утилизации 2-дезоксиглюкозы в гиппокампе, неокортексе и других структурах ЦНС [64]. Результаты рассмотренных выше исследований позволяют прийти к заключению, что позитивные модуляторы AMPA глутаматных рецепторов могут явиться основой нового терапевтического подхода к лечению когнитивных нарушений при различных нервно-психических расстройствах. Последнее подтверждается сообщениями об эффективности пирролидинонов при лечении когнитивных нарушений при шизофрении и болезни Паркинсона [65, 66].

Большой интерес представляет изучение взаимодействия ампакинов с эффектами психотропных препаратов, в частности, психостимуляторов и антипсихотических веществ. Показано, что ампакины способны угнетать психостимулирующие эффекты метамфетамина и наряду с этим усиливать специфическое нейролептическое действие антипсихотиков клозапина и галоперидола. Предполагается, что указанный эффект имеет аддитивный характер [67]. Исследования, выполненные на здоровых добровольцах и больных шизофренией в рамках второй фазы клинических испытаний [68], свидетельствуют об улучшении когнитивных функций у этой группы испытуемых. Предварительные результаты оказались неоднозначными. Наблюдения на ограниченном количестве больных, которых лечили препаратом Ампалекс (CX516) в дозах 300-900 мг 3 раза в день, не выявили заметных изменений психотической симптоматики и когнитивных функций [69]. Другое исследование

#### **АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

показало, что при сочетании CX516 с атипичным нейролептиком клозапином у больных шизофренией отмечается улучшение функций внимания и памяти [70].

Принимая во внимание, что наряду с AMPA рецепторами в формировании процессов памяти участвуют глутаматные рецепторы NMDA типа, представляют интерес данные о способности неконкурентных антагонистов последних (МК-801 и кетамина) вызывать нарушение когнитивных функций и оказывать психотомиметическое действие. Эти данные согласуются с представлением о ключевой роли глутаматергических систем мозга в патофизиологических механизмах шизофрении [8]. Предполагается, что когнитивные расстройства при шизофрении могут быть обусловлены нарушением функций глутаматных рецепторов NMDA типа. В наших исследованиях было показано, что хроническое введение неконкурентного антагониста NMDA рецепторов дизоцилпина (МК-801) в раннем постнатальном периоде (с 7-го по 20-ый день жизни) в дозах 0,05 - 0,1 мг/кг крысам приводит к достоверному снижению уровня связывания [<sup>3</sup>H]МК-801 с синаптосомальными мембранами стриатума, регистрируемого на 21-й день жизни [71]. На 11, 12 и 16 дни жизни у этих животных опытной группы наблюдался сниженный по сравнению с контролем уровень спонтанной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности при сохранении повышенной локомоторной реакции в ответ на однократное введение МК-801 [72]. С 30 по 35 день жизни крыс оценивали их способность к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса. Животные как опытной (с введением МК-801), так и контрольной групп запоминали местоположение скрытой под водой платформы, используя дистантные пространственные ориентиры. О нарушении процессов памяти у животных опытной группы свидетельствует то, что они затрачивали больше времени на поиск платформы, используя менее эффективную стратегию поиска - так называемый "тигмотаксис" (плавание вдоль стенки бассейна). Полученные результаты позволяют предположить, что хроническое воздействие МК-801 в период формирования стриатокортикальных связей приводит к снижению плотности NMDA рецепторов в стриатуме и нарушению способности животных к пространственному обучению. Указанные когнитивные нарушения обращались в условиях предварительного введения AMPA рецепторного модулятора CX546. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что позитивная модуляция глутаматергической передачи в мозге может обеспечить терапевтический эффект при когнитивных дефицитах разной природы, в том числе при болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, обусловленных недостаточностью глутаматергической трансмиссии.

В последнее время получены данные о том, что активация AMPA рецепторов может сопровождаться увеличением экспрессии нейротрофических факторов, в частности, BDNF, в мозге [31, 73-75]. Предполагается, что наблюдаемое при этом увеличение экспрессии BDNF может быть опосредовано двумя различными путями передачи сигнала (рис. 3). Первый путь включает повышение уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> при участии потенциал-зависимых ионных каналов L-типа, что является следствием вызванной AMPA рецепторами деполяризации нейрональной мембраны. Повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> ведет к увеличению экспрессии гена BDNF (при этом происходит активация кальций-чувствительных элементов промотора гена BDNF) [76, 77]. Другой путь передачи сигнала зависит от активации тирозинкиназы Lyn, которая относится к Src-семейству протеинкиназ, ассоциированных с AMPA рецептором. Тирозинкиназа Lyn, в свою очередь, стимулирует митоген-активированную протеинкиназу (MAP-киназу), что ведет к увеличению экспрессии BDNF [74]. Обнаружено, что нормальное функционирование AMPA рецепторов способствует поддержанию уровня жизнеспособности нейронов в культуре срезов гиппокампа. Блокада этих рецепторов их антагонистом CNQX ведет к повышению чувствительности нейронов к повреждающим факторам (таким как изменение состава среды или

воздействие цитотоксического агента триметилтина) В этих условиях ампакин CX516 проявляет нейропротекторное действие [75, 78] Сообщается о способности модуляторов AMPA рецепторов как бензилпиперидинов, так и биарилпропилсульфонамидов вызывать увеличение экспрессии BDNF в культуре гранулярных клеток мозжечка и нейронов гиппокампа *in vitro* [31, 79] Показано, что увеличение экспрессии BDNF может быть заблокировано ингибитором L-типа кальциевых каналов нимодипином или ингибитором MAP-киназы [79] Обнаружено, что субхроническое введение AMPA-рецепторных модуляторов повышает уровень экспрессии мРНК и белка BDNF [79, 80], а также его рецептора TrkB [80] в гиппокампе крыс Приведенные данные о способности модуляторов AMPA рецепторов усиливать экспрессию ростовых факторов, в частности, BDNF, представляют интерес в плане возможного использования этих веществ в терапии целого ряда заболеваний ЦНС Известно, что экспрессия BDNF может оказывать влияние на моноаминергические системы мозга [81-85], функционирование которых тесно связано с патогенезом депрессивных состояний, с одной стороны, и механизмом действия антидепрессантов и других психотропных препаратов - с другой В ряде работ показано, что уровень экспрессии BDNF может быть снижен при депрессии [86], но в процессе лечения антидепрессантами наблюдается его нормализация На основании этих данных возникло предположение о том, что активация экспрессии BDNF может иметь терапевтическое значение при лечении депрессии [30] В экспериментах на крысах показано, что введение антидепрессантов, а также воздействие электрошока увеличивает уровень экспрессии мРНК BDNF и его рецептора TrkB [87] В то же время прямая инфузия BDNF в мозг животных сопровождается развитием эффекта, подобного вызываемому антидепрессантами на моделях депрессии у животных [88] В свете этих данных, использование соединений, способных активировать экспрессию BDNF, представляется перспективным направлением современной нейропсихофармакологии Наряду с активирующим влиянием на экспрессию

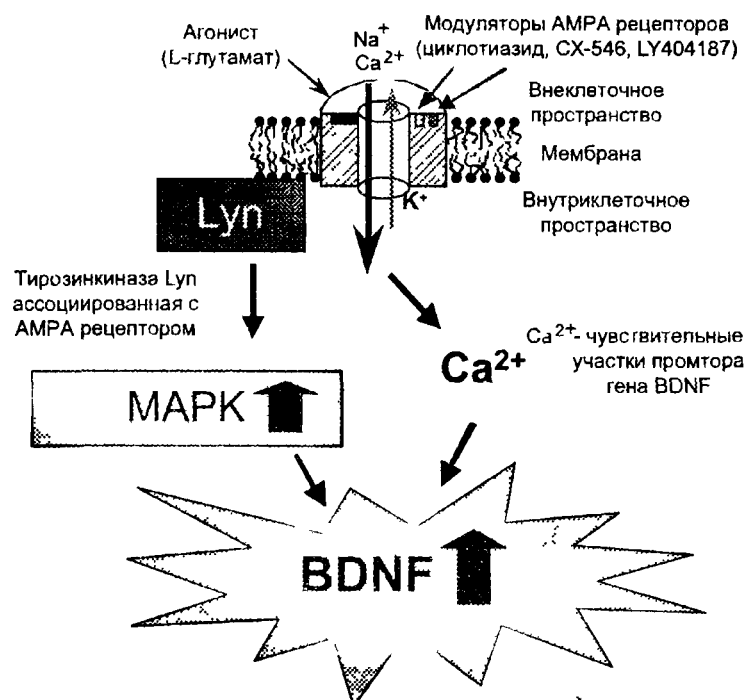


Рисунок 3

Схема внутриклеточной передачи сигнала от AMPA рецепторов, ведущего к увеличению экспрессии BDNF (по [30] с изменениями)

#### АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ростовых факторов, вещества, потенцирующие функцию AMPA рецепторов, могут проявлять собственное антидепрессанто-подобное действие и усиливать действие эталонных антидепрессантов [30, 89, 90], что является еще одним свидетельством перспективности изучения этой группы препаратов.

Другим перспективным направлением, связанным с возможным использованием повышенной экспрессии нейротрофических факторов, является проблема поиска способов защиты нейронов от нейротоксического повреждения, что имеет место при дегенеративных заболеваниях ЦНС (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.). Известно, что нейротрофические факторы могут проявлять защитное действие при моделировании повреждений мозга, вызванных специфическими нейротоксинами, к которым относятся 6-гидроксидофамин (6-OHDA), 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTP), 5,7-дигидрокситриптамиин и ряд других. Было показано, что ампакин CX516 предотвращает развитие нейротоксического повреждения нейронов в срезах гиппокампа *in vitro*, вызванного аппликацией AMPA или триметилтина [75]. Было также обнаружено, что CX516 уменьшает очаг повреждения и снижает гибель нейронов в стриатуме крыс *in vivo* при нейротоксическом повреждении, вызванном унилатеральным введением AMPA в стриатум крыс. Предполагается, что нейропротекторные эффекты модуляторов AMPA рецепторов могут быть связаны с активацией MAP-киназного пути, что в свою очередь приводит к повышению экспрессии нейротрофических факторов, в частности BDNF [75]. Нейропротекторные эффекты производных биарилпропилсульфонамида LY404187 и LY503430 были изучены на модели нейротоксического повреждения дофаминергических нейронов мозга у крыс, вызванного инфузией нейротоксина 6-OHDA. В этих условиях у животных наблюдалось развитие моторного дефицита и прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов стриатума, которую оценивали с помощью иммуноцитохимической реакции на тирозингидроксилазу. Хроническое введение LY404187 в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг в течение 14 дней сопровождалось отчетливым дозозависимым защитным эффектом, который проявлялся в подавлении ротационного поведения животных и повышении выживаемости дофаминергических нейронов [55]. Авторы приходят к выводу, что наблюдаемые нейропротекторные эффекты модуляторов AMPA рецепторов LY404187 и LY503430 имеют трофическую природу и проявляются в активации роста нейритов ("спраутинг") переживающих нейронов черной субстанции, что может свидетельствовать о замедлении гибели нейронов и активации репаративных процессов.

Приведенные данные интересно сопоставить с результатами исследований, в которых изучались нейрохимические и молекулярные механизмы действия оригинального отечественного ноотропного пептида семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), обладающего свойством улучшать обучение и память у животных и человека [91]. В наших исследованиях показано, что семакс при системном введении вызывает повышение внеклеточного уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в диализатах стриатума свободноподвижных крыс, что может свидетельствовать об усилении серотонинергической нейротрансмиссии в мозге [92]. Семакс продемонстрировал также способность отчетливо усиливать эффекты амфетамина, проявлявшиеся в увеличении внеклеточного уровня дофамина у крыс и развитии локомоторной гиперактивности у мышей [93]. Эти результаты согласуются с обнаруженным ранее свойством семакса увеличивать экспрессию BDNF в культуре глиальных клеток *in vitro* [94], а также в гиппокампе и базальных ядрах переднего мозга крыс *in vivo* [95]. Приведенные данные подтверждают предположение о возможной связи терапевтического действия ноотропных препаратов, в том числе пептидной природы, с активацией моноаминергической нейротрансмиссии и повышением экспрессии нейротрофических факторов в мозге.

Работа поддержана грантами РФФИ 04-04-48083 и INTAS 03-55-2178, 01-2065.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Раевский К.С. (ред.) (1989) Возбуждающие аминокислоты как нейромедиаторы Серия Физиология человека и животных, 36, ВИНТИ, М.
2. Раевский К.С. (1990) Патофизиол и эксперим. тер., №1, 3-9.
3. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э (2000) Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. Невский Диалект, СПб.
4. Ozawa S., Kamiya H., Tsuzuki K. (1998) Progr. in Neurobiol., **54**, 581-618.
5. Башкатова В.Г., Раевский К.С. (1998) Биохимия, **60**, 1020-1028.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Раевский К.С., Коваленко А.В., Кудрин В.С., Маликова Л.А., Соколов М.А., Алексеев А.А. (1999) Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, **99**(2), 34-38.
7. Раевский К.С., Авакян Г.Н., Кудрин В.С., Нестерова С.И., Гусев Е.И. (2001) там же, **101**(6), 39-41.
8. Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S., Tedroff J., Nilsson M., Carlsson M.L. (2001) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **41**, 237-260.
9. Ворогина Т.А., Середенин С.Б. (1998) Экспер. клин. фармакол., **61**(4), 3-9.
10. Ito I., Tanabe S., Kohda A., Sugiyama H. (1990) J. Physiol., **424**, 533-543.
11. Bleakman D., Lodge D. (1998) Neuropharmacology, **37**(10-11), 1187-1204.
12. Hollmann M., O'Shea-Greenfield A., Rogers S.W., Heinemann S. (1989) Nature, **342**(6250), 643-648.
13. Sommer B., Keinänen K., Verdoorn T.A., Wisden W., Burnashev N., Herb A., Kohler M., Takagi T., Sakmann B., Seeburg P.H. (1990) Science, **249**(4976), 1580-1585.
14. Monaghan D.T., Yao D., Cotman C.W. (1984) Brain Res., **324**(1), 160-164.
15. Olsen R.W., Szamraj O., Houser C.R. (1987) там же, **402**(2), 242-254.
16. Insel T.R., Miller L.P., Gelhard L.E. (1990) Neuroscience, **35**(1), 31-43.
17. Seeburg P.H. (1993) Trends Neurosci., **16**(9), 359-365.
18. Jonas P., Burnashev N. (1995) Neuron, **15**(5), 987-990.
19. Sheardown M.J., Nielsen E.O., Hansen A.J., Jacobsen P., Honore T. (1990) Science, **247**(4942), 571-574.
20. Goulliaev A.H., Semming A. (1994) Brain Res. Rev., **19**, 180-222.
21. Shorvon S. (2001) Lancet, **358**, 1885-1892.
22. Nakamura K. (2002) CNS Drug Reviews, **8**(1), 70-89.
23. Davies M.S., Baganoff M.P., Grishin E.V., Lanthorn T.H., Volkova T.M., Watson G.B., Wiegand R.C. (1992) Eur. J. Pharmacol., **227**(1), 51-56.
24. Washburn M.S., Dingledine R. (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther., **278**(2), 669-678.
25. Gill R., Nordholm L., Lodge D. (1992) Brain Res., **580**, 35-43.
26. Namba T., Morimoto K., Sato K., Yamada N., Kuroda S. (1994) Brain Res, **638**, 36-44.
27. Arai A., Kessler M., Xiao P., Ambros-Ingerson J., Rogers G., Lynch G. (1994) Brain Res. **638**, 343-346.
28. Staubli U., Perez Y., Xu F., Rogers G., Ingvar M., Stone-Elander S., Lynch G. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**(23), 11158-11162.
29. Staubli U., Rogers G., Lynch G. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**(2), 777-781.
30. O'Neill M.J., Bleakman D., Zimmerman M., Nisenbaum E.S. (2004) Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, **3**, 153-160.
31. Lauterborn J.C., Lynch G., Vanderklish P., Arai A., Gall C.M. (2000) J. Neurosci., **20**(1), 8-21.
32. Knapp R.J., Goldenberg R., Shuck C., Cecil A., Walkins J., Miller C., Crites G., Malutynska E. (2002) Eur. J. Pharmacol., **440**(1), 27-35.
33. Nakamura K., Tanaka Y. (2001) Psychopharmacology (Berl), **158**(2), 205-212.
34. Yamada K.A., Rothman S.M. (1992) J. Physiol. (Lond.), **458**, 409-423.

# АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

35. Yamada K.A., Tang C.M. (1993) J. Neurosci., **13**(9), 3904-3915.
36. Larson J., Le T.T., Hall R.A., Lynch G. (1994) Neuroreport, **5**(4), 389-392.
37. Johansen T.H., Chaudhary A., Verdoorn T.A. (1995) Mol. Pharmacol., **48**(5), 946-955.
38. Copani A., Genazzani A., Aleppo G., Casabona G., Canonico L., Scapagnini U., Nicoletti F. (1992) J. Neurochem., **58**(4), 1199-1204.
39. Moriya T., Ikeda M., Teshima K., Hara R., Kuriyama K., Yoshioka T., Allen C.N., Shibata S. (2003) J. Neurochem., **85**(4), 978-987.
40. Nakamura K., Kurosawa M. (2001) Eur. J. Pharmacol., **420**, 33-43.
41. Nakamura K., Kurosawa M. (2000) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **361**, 521-528.
42. Otomo E., Hirai S., Terashi A., Hasegawa K., Tazaki Y., Araki G., Ito E., Nishimura T., Furukawa T. (1991) J. Clin. Exp. Med., **156**, 143-187.
43. Kumar V. (1999) Int. J. Geriatric. Psychopharmacol., **2**, 40-46.
44. Nakamura K., Shirane M. (1999) Eur. J. Pharmacol., **380**(2-3), 81-89.
45. Nakamura K., Shirane M., Koshikawa N. (2001) Brain Res., **897**(1-2), 82-92.
46. Togashi H., Nakamura K., Matsumoto M., Ueno K., Ohashi S., Saito H., Yoshioka M. (2002) Neurosci. Lett., **320**(3), 109-112.
47. Shirane M., Nakamura K. (2001) Brain Res., **916**(1-2), 211-221.
48. Yu S., Cai J. (2003) Neurosci. Lett., **339**(3), 187-190.
49. Arai A.C., Kessler M., Rogers G., Lynch G. (2000) Mol. Pharmacol., **58**(4), 802-813.
50. Arai A.C., Xia Y.F., Rogers G., Lynch G., Kessler M. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther., **303**(3), 1075-1085.
51. Arai A.C., Xia Y.F., Suzuki E. (2004) Neuroscience, **123**(4), 1011-1024.
52. Arai A., Kessler M., Rogers G., Lynch G. (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther., **278**(2), 627-638.
53. Shepherd T.A., Aikins J.A., Bleakman D., Cantrell B.E., Rearick J.P., Simon R.L., Smith E.C.R., Stephenson G.A., Zimmerman D.M., Mandelzys A., Jarvie K.R., Ho K., Deverill M., Kamboj R.K. (2002) J. Med. Chem., **45**, 2101-2111.
54. Miu P., Jarvie K., Radhakrishnan V., Gates M., Ogden A., Ornstein P., Zarrinmayeh H., Ho K., Peters D., Grabell J., Gupta A., Zimmerman D., Bleakman D. (2001) Neuropharmacology, **40**(8), 976-983.
55. Murray T.K., Whalley K., Robinson C., Ward M.A., Hicks C.A., Lodge D., Vandergriff J., Baumbarger P., Suida E., Gates M., Ogden A.M., Skolnick P., Zimmerman D.M., Nisenbaum E.S., Bleakman D., O'Neill M.J. (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther., **306**(2), 752-762.
56. Gates M., Ogden A., Bleakman D. (2001) Neuropharmacology, **40**(8), 984-991.
57. Baumbarger P.J., Muhlhauser M., Yang C.R., Nisenbaum E.S. (2001) Neuropharmacology, **40**(8), 992-1002.
58. Quirk J., Nisenbaum E. (2002) CNS Drug Rev., **8**(3), 255-282.
59. Bliss T.V., Lomo T.J. (1973) Physiol., **232**(2), 331-356.
60. Bliss T.V., Collingridge G.L. (1993) Nature, **361**(6407), 31-39.
61. Malenka R.C., Nicoll R.A. (1999) Science, **285**(5435), 1870-1874.
62. Arai A., Lynch G. (1998) Brain Res., **799**, 230-234.
63. Baumbarger P.J., Muhlhauser M., Zhai J., Yang C.R., Nisenbaum E.S. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther., **298**, 86-102.
64. Fowler J., O'Neill M.J., McCulloch J. (2002) Soc. Neurosci. Abstr., **540.2**.
65. Dimond S.J., Scammell R.E., Pryce I.G., Huws D., Gray C. (1979) Psychopharmacology, **64**, 341-348.
66. Oepen G., Eisele K., Thoden U., Birg W. (1985) Pharmacopsychiatry, **18**, 343-346.
67. Johnson S.A., Luu N.T., Herbst T.A., Knapp R., Lutz D., Arai A., Rogers G.A., Lynch G. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther., **289**, 392-397.

68. *Cortex Pharmaceuticals* (2003) *Chem. Biol.*, **10**, 1003-1004.
69. *Marengo S., Egan M.F., Goldberg T.E., Knable M.B., McClure R.K., Winterer G., Weinberger D.R.* (2002) *Schizophr. Res.*, **57**, 221-226
70. *Goff D.C., Leahy L., Berman I., Posever T., Herz L., Leon A.C., Johnson S.A., Lynch G.* (2001) *J. Clin. Psychopharmacol.*, **21**(5), 484-487.
71. *Латышева Н.В., Сарансаари П., Ойя С.С., Раевский К.С.* (2002) *Нейрохимия*, **19**(3), 187-192.
72. *Latysheva N.V., Rayevsky K.S.* (2003) *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, **27**(5), 787-794.
73. *Zafra F., Hengerer B., Leibrock J., Thoenen H., Lindholm D.* (1990) *EMBO J.*, **9**, 3545-3550.
74. *Hayashi T., Umemori H., Mishina M., Yamamoto T.* (1999) *Nature*, **397**(6714), 72-76.
75. *Bahr B.A., Bendiske J., Brown B.Q., Munirathinam S., Caba E., Rudin M., Urwyler S., Sauter A., Rogers G.* (2002) *Exper. Neurol.*, **174**, 37-47.
76. *Hardingham G.E., Cruzalegui F.H., Chawla, S., Bading H.* (1998) *Cell Calcium*, **23**(2-3), 131-134.
77. *Tao X., Finkbeiner S., Arnold D.B., Shaywitz A.J., Greenberg M.E.* (1998) *Neuron*, **20**, 709-726.
78. *Munirathinam S., Rogers G., Bahr B.A.* (2002) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **185**, 111-118
79. *Legutko B., Li X., Skolnick P.* (2001) *Neuropharmacology*, **40**(8), 1019-1027.
80. *Mackowiak M., O'Neill M.J., Hicks C.A., Bleakman D., Skolnick P.* (2002) *Neuropharmacology*, **43**(1), 1-10.
81. *Altar C.A., Boylan C.B., Jackson C., Hershenon S., Miller J., Wiegand S.J., Lindsay R.M., Hyman C.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 11347-11351.
82. *Siuciak J.A., Altar C.A., Wiegand S.J., Lindsay R.M.* (1994) *Brain Res.*, **633**(1-2), 326-330.
83. *Siuciak J.A., Boylan C., Fritsche M., Altar C.A., Lindsay R.M.* (1996) *Brain Res.*, **710** (1-2), 11-20.
84. *Bloch A., Sirrenberg C.* (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**(35), 21100-21107.
85. *Narita M., Aoki K., Takagi M., Yajima Y., Suzuki T.* (2003) *Neuroscience*, **119**(3), 767-775.
86. *Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., Young L.T.* (1998) *Lancet*, **352**, 1754-1755.
87. *Nibuya M., Morinobu S., Duman R.J.* (1995) *J. Neurosci.*, **15**(11), 7539-7547.
88. *Siuciak J.A., Lewis D.R., Wiegand S.J., Lindsay R.M.* (1997) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **56**(1), 131-137.
89. *Li X., Tizzano J.P., Griffey K., Clay M., Lindstrom T., Skolnick P.* (2001) *Neuropharmacology*, **40**(8), 1028-1033
90. *Li X., Witkin J.M., Nead A.B., Skolnick P.* (2003) *Cell. Mol. Neurobiol.*, **23**(3), 419-430.
91. *Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В.* (1997) *Журнал высшей нервной деятельности*, **47**(2), 420-430.
92. *Еремин К.О., Кудрин В.С., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф., Раевский К.С.* (2004) *Докл. РАН*, **394**(1), 130-132.
93. *Еремин К.О., Сарансаари П., Ойя С., Раевский К.С.* (2004) *Экспер. клин. фармакол.*, **67**(2), 8-11

---

#### АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

---

94. *Shadrina M.I., Dolotov O.V., Grivennikov I.A., Slominsky P.A., Andreeva L.A., Inozemtseva L.S., Limborska S.A., Myasoedov N.F.* (2001) *Neurosci. lett.*, **308**(2), 115-118.
95. *Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Нагаев И.Ю., Золотарев Ю.А., Гривенников И.А., Энгеле Ю., Мясоедов Н.Ф.* (2003) Докл РАН, **391**(1), 131-134.

Поступила 6.07.2004

#### ALLOSTERIC MODULATORS OF AMPA TYPE GLUTAMATE RECEPTORS A NOVEL GUBCLASS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

*K.S. Rayevsky, K.O. Eremin*

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology RAMS  
Baltyskaya str., 8, Moscow. 125315, Russia; fax: (095) 151-1261; e-mail: ksrayevsky@mtu-net.ru

Properties of AMPA type glutamate receptors widely presented within mammalian central nervous system are reviewed. AMPA receptors belong to ionotropic subclass of glutamate receptors and participate in fast excitatory glutamatergic transmission in the brain. Molecular structure of AMPA receptors consists of several subunits (GluRA1-GluRA4), which display various sensitivity to receptor ligands. These receptors are named according to their selective agonist  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA). AMPA receptor modulators represented by several chemical groups: pyrrolidinones (aniracetam), benzothiadiazinedioxides, benzylpiperidines and biarylpropylsulphonamides. These compounds facilitate AMPA receptor-mediated glutamatergic neurotransmission. AMPA receptor modulators enhance cognitive functions (learning and memory), reveal anxiolytic and antidepressant action, suppress the effects of psychostimulant agents, potentiate the effects of antipsychotic drugs, display neuroprotective properties. Positive modulation of AMPA receptor-associated ionic channels was shown to underline the mode of action of these substances that results in enhancement of long-term potentiation (LTP) and increasing neurotrophic factors expression. Preliminary clinical results have shown positive therapeutic effect of these substances in patients with cognitive impairment.

**Key words:** glutamate, AMPA receptors, modulators, ampakines, cognitive impairment, neurotrophic factors.