

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Донецкий государственный медицинский университет

Ключевые слова: ноотропы, нейрохимические механизмы

За прошедшие два десятилетия с момента установления у пирацетама способности улучшать когнитивные процессы, арсенал ноотропных средств существенным образом пополнился. Их рассматривают как новый перспективный класс веществ для фармакологической коррекции врожденных и приобретенных неврологических дефицитов, интеллектуальных способностей, повышения устойчивости организма к экстремальным условиям, которые обеспечивают умственную работоспособность при осложненных видах деятельности человека. В настоящее время известно около десяти групп лекарственных веществ [1], которые в клинических условиях обнаруживают ноотропную активность. К их числу относятся:

1. Производные пирролидона - пирацетам, анирацетам, этирацетам, оксирацетам и др.

2. Производные диметиламиноэтанола - диаманол ацеглумат, меклофеноксат, диметиламиноэтанол, эцклидан и др.

3. Производные пиридоксина - пиритинол, гутимин.

4. Производные ГАМК - аминалон, натрия оксибутират, фенибут, никотиноил ГАМК, пантогам, пикамилон и др.

5. Нейропептиды и их аналоги - АКТГ и его фрагменты, вазопрессин, окситоцин, тиролиберин, меланостатин, эндорфины, энкефалины, пироглутамил, дипептиды.

6. Антиоксиданты - ионол, дибунол, 2-этил-6-метил-3-оксипиридин.

7. Цереброваскулярные средства - ницерголин, винлосептин, винкамин, хидергин и др.

8. Разные вещества с компонентом ноотропного действия - этимизол, метилглюкамина оротат, ксантинола никотинат, оксиметацил, нафтидрофуры, Жень-шень, лимонник и др.

Хотя эта классификация отражает еще не устоявшиеся представления о психотропной активности ноотропных лекарственных средств, тем не менее они с успехом применяются при

нарушениях памяти, обучения, внимания, интегративных функций мозга, которые наблюдаются при многих формах клинической патологии, расстройствах мозгового кровообращения, травмах и гипоксии мозга, интоксикациях [2, 3, 4]. Вместе с тем, сегодня отсутствуют систематизированные материалы, накопленные психофармакологами и нейрофизиологами, по мнемоторным эффектам и обеспечивающими их нейрохимическими механизмами действия ноотропных средств. Это и явилось посылкой к написанию настоящего обзора литературы.

Изучение ноотропного действия веществ проводят с помощью комплекса методов, позволяющих оценить их влияние на процессы обучения и памяти. Наиболее удобными и широко используемыми из них являются модели активного и пассивного избегания с положительным (пищевым) или отрицательным (аверсивным пищевым, электроболевым) подкреплением, а также разнообразные методы исследования поведения животных в лабиринтах различной степени сложности [4, 5].

1. Влияние ноотропных средств на обучение животных реакции активного избегания.

При выработке рефлекса активного избегания поведения животных должно предупредить процедуру наказания. Для реализации этого требуется многократное предъявление условного и безусловного стимулов, при этом с каждой серией предъявляемых раздражителей, время затрачиваемое на выполнение избегания и количество ошибок уменьшается. Последнее открывает возможность активизировать динамику развития процесса обучения [6]. В этих условиях пирацетам (100 мг/кг) при субхроническом внутрибрюшинном введении трехнедельным крысам (потомство беременных крыс на фоне пренатального голодания, подвергнутые социальной изоляции), вызывает восстановление нарушенного обучения выработки различения яркости при пищевом подкреплении и реакций

избегания болевого воздействия [7]. В дозах того же порядка у хорошо и среднеобученных крыс это циклическое производное ГАМК стимулирует запоминание активной реакции избегания с пищевым подкреплением [8], в то время как анирацетам (50-150 мг/кг) улучшал выполнение условной реакции избегания (УРИ) только у среднеобученных животных. Адафеноксат (10 мг/кг), вводимый ежедневно в течение 7 дней, облегчает запоминание и у хорошо обученных крыс. Однократное введение мышам непосредственно перед началом обучения оксирацетама (30 мг/кг) и пирацетама (100 мг/кг) ускоряет выработку дискретного рефлекса активного избегания в челночной камере по сравнению с контролем [9]. В опытах с УРИ в челночной камере пептидный аналог пирацетама амид-*L*-пироглутамил-*D*-аланин существенно увеличивает число животных, способных к достижению определенного уровня обученности, а скорость приобретения этого навыка выше, чем у пирацетама [10].

Пирацетам и ницерголин способны повышать устойчивость к сбою условнорефлекторной деятельности и улучшать когнитивные функции при экстремальных воздействиях [11]. По данным этих исследований, оба ноотропа оказывают стимулирующее действие на выработку рефлекса двустороннего избегания в челночной камере и его восстановление после экстренного нарушения, вызванного созданием неоднозначности причинно-следственных отношений в экспериментальной среде. Однако динамика действия ницерголина и пирацетама различна: первый проявляет наибольшую ноотропную активность в начале обучения, второй - после третьего введения. В других исследованиях [12, 13] пирацетам (600 мг/кг), анирацетам и меклофеноксат (50-150 мг/кг), а также филексид (10 мг/кг) при условии одноразового перорального введения крысам в течение недели не изменяли показатели реакции избегания в челночной камере, но эффективно противодействовали тормозному влиянию клонидина, либо ингибитора дофамин-оксидазы этилксантогената на формирование этого рефлекса. Следует иметь в виду, что рассматриваемая модель поведения сама по себе создает эмоциональный стресс и авersive воздействие в поведении избегания может достичь максимальной выраженности. Вероятно, угнетение выработки УРИ в челночной камере можно рассматривать как проявление антиневротического действия, приводящего к нормализации эмоционально-поведенческого реагирования животных, нарушенного авер-

сивной стимуляцией. В этих условиях нооглутил (*N*-5-оксиникотиноил/глутаминовая кислота 20 мг/кг/день в течение 1,5-2 мес) оптимизирует обучение активному избеганию, но не влияет на исследовательское поведение в "открытом поле" и на эмоциональность [14]. Внутривентрикулярное введение амиридина (1 мг/кг) или пирацетама (300 мг/кг) за 30 мин до опыта не ускоряет выработку УРИ в челночной камере и камере Скиннера, но оказывает положительное влияние на ее воспроизведение после разрушения реакции избегания с помощью функционально-стрессовых воздействий (перемена места положения рычага в камере Скиннера и отверстия в челночной камере, либо "сбой" перебежки, не выключающей ток и звук), причем амиридин более эффективен [15]. Многократное введение анирацетама оказывает благоприятное действие не только в условиях стрессового воздействия, но и на процесс приобретения оперантных навыков старыми крысами [16]. В то же время оксирацетам (50 мг/кг/день) или пирацетам (100 мг/кг/день), вводимые перед каждой серией пятидневной выработки рефлекса двустороннего избегания, улучшают выполнение навыка у хорошо и в меньшей степени - у плохо обучающихся мышей [17]. *D*-пироглутаминовая кислота и пирацетам у 20-месячных крыс при четырехнедельном пероральном введении в дозе 1 г/кг перед началом 15-дневной выработки реакции активного избегания в челночной камере в равной степени улучшали обучаемость, значительно ухудшенную по сравнению с обучаемостью 2-месячных животных [18]; дигидро-эрготоксин (0,01 мг/кг), пирацетам и пиритинол (10 мг/кг), а также меклофеноксат (30 мг/кг) при внутривентрикулярном введении в течение 4 дней устраняли тормозящий эффект этанола на обучение УРИ и улучшали этот навык у крыс с ишемией мозга, вызванной перевязкой левой общей сонной артерии [19]. Действие активаторов познавательных процессов может также зависеть и от условий эксперимента. Так, меклофеноксат (100 мг/кг) при внутривентрикулярном введении на протяжении 7 дней и 5 дней во время обучения крыс избеганию в челночной камере не оказывает влияния на скорость обучения, но достоверно улучшает сохранение памятного следа при тестировании животных спустя 7 дней после окончания обучения. Другая модель поведения (избегания электрического раздражения при опускании с платформы) резистентна только к однократному пятидневному введению меклофеноксата, а двукратная нагрузка им животных облегчает и обучение, и сохранение памятного следа [20].

2. Влияние ноотропных средств на обучение животных в лабиринтах.

Эти модели наиболее адекватны для изучения когнитивных процессов, поскольку создаваемые условия эксперимента в полной мере соответствуют условиям естественной среды обитания грызунов, а хорошо развитая пространственная память крыс позволяет исследовать их поведение в лабиринтах различной степени сложности [6, 21].

Установлено, что в вариантах лабиринтных моделей с использованием аверсивного фона (обучение крыс в 8-лучевом водном лабиринте) пирарцетам и его структурные аналоги улучшают обучение взрослых и старых крыс [22], а также мышей [23]. В других моделях с аверсивной обстановкой (выполнение отставленных реакций чередования рукавов в Т-образном лабиринте) пирарцетам при одноразовом введении в значительном диапазоне доз (100-400 мг/кг) не оказывает существенного влияния на двигательную активность и выполнение условного рефлекса двустороннего избегания [24]. Напротив, в условиях перорального, двукратного в день, систематического введения в течение недели адафеноксата, меклофеноксата, цитихолина и пирарцетама в небольших дозах отмечается дозозависимое улучшение обучаемости и сохранности навыка активного избегания в Т-образном лабиринте при тестировании через 24 часа и 7 дней после его выработки [25]. Изменение модальности подкрепления на место в этом лабиринте (условный пищевой рефлекс) не изменяет оптимизирующих свойств циклических производных ГАМК на когнитивные процессы.

Накоплены данные об эффектах ноотропных средств на обучение в различных модификациях радиального лабиринта, где голодные животные должны последовательно обойти все его рукава и съесть помещенные сюда кусочки пищи. Известно, что по мере тренировки количество попыток, предпринимаемых для нахождения пищи и время, затрачиваемое на выполнение задания, уменьшаются, а решение задач в таком лабиринте практически равноценно поиску пищи в естественной среде обитания и определяется состоянием пространственной памяти, избранной стратегией поведения [6]. Существенным достоинством моделей радиального лабиринта является также возможность одновременной оценки двух форм памяти: рабочей (кратковременной), которую оценивают по количеству повторных ошибочных посещений рукавов и сравнительной (долговременной), оцениваемой по посещению рукавов, в которые

никогда не закладывалась пища [26]. В больших дозах (400 мг/кг/день), в течение 15 дней пирарцетам способен улучшать выработку пищедобывательного пространственного навыка в 8-лучевом радиальном лабиринте у 16-месячных крыс, обучаемость которых была нарушена, но не у 2-месячных животных [27]. Эти результаты находят удовлетворительное объяснение в способности близких структурных аналогов пирарцетама избирательно улучшать краткосрочную рабочую память у старых крыс при воспроизведении навыка поиска пищи в 8-лучевом радиальном лабиринте, но не навыка избавления, реализуемого перебежкой из ярко освещенной площадки в отверстие, ведущее в затемненный туннель [28]. Независимо от возраста винпоцетин не влиял на расстройство когнитивных функций, вызванное бензодиазепинами, но заметно улучшал кратковременную память у добровольцев в тесте на ее сканирование [29]. В условиях хронического 7-дневного введения пирарцетама (7,5-15 мг/кг/день) отмечается существенное снижение выбора крысами рукавов радиального лабиринта не закладываемых пищей [26], что свидетельствует о значительном улучшении долговременной, но не рабочей пространственной памяти. В реализации последней важны, вероятно, NMDA-рецепторы. Об этом свидетельствует ухудшение пищедобывательного рефлекса в радиальном лабиринте в ответ на введение сразу после обучения антагонистов NMDA-рецепторов 5-аминофосфовалериановой кислоты и фенциклидина [30].

3. Влияние ноотропных средств на обучение животных реакции пассивного избегания. Антиамнестическое действие ноотропов.

Выработка и воспроизведение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) является одним из наиболее адекватных методов изучения влияния ноотропных средств на процессы обучения и памяти. Суть метода сводится к изгнанию грызунов (крыс, мышей) электрошоком от раздражения от электропола из темного отсека установки, куда животные стремятся в силу биологических особенностей своего поведения при помещении их в ярко освещенный отсек установки. Далее следует проверка воспроизведения сохранения выработанной реакции избегания, которая угасает в течение 10-14 дней вследствие естественной амнезии. Последнюю можно ускорить, используя после однократного обучения животных модель ретроградной амнезии, вызываемой путем транскорнеального или битемпорального электросудорожного шока [31]. Этот метод позволяет обосновать не толь-

ко критерии изучения при выработке УРПИ, но и ввода вещества в том числе и с ноотропными свойствами в различные сроки эксперимента (до и после обучения либо перед тестированием выработанного навыка), оценить избирательность их действия на стадиях фиксации, консолидации и хранения и также извлечения следа памяти [5, 32, 33, 34].

Отмечено, что ноотропные средства способны облегчать стадию обработки и фиксации энграммы памяти. Так дефицит выполнения УРПИ у крыс, вызванной гипоксией, предотвращается предварительным введением винлоцетина (3 мг/кг) и анирацетама (30 мг/кг), а винкамин и гидергин не эффективны [35]. УРПИ может быть нарушена депривацией парадоксального сна [36], электролитическим разрушением базальных ядер [37] нетеплового электромагнитного излучения сверхвысокой частотой [38]. Во всех этих случаях экстремального воздействия профилактическое введение пирацетама, оксирацетама, меклофеноксата, ницерголина, нооглютил-мексидола ослабляло или полностью предотвращало развитие амнезии. При введении перед обучением УРПИ милацемида (производное глицина 30 мг/кг), натрия глутамата (400 мг/кг), пирацетама (200 мг/кг) отмечено увеличение количества грызунов (мышей, крыс), которые при тестировании через 24 часа после электрошокового воздействия помнили о нанесенном аверсивном стимуле и не заходили в темный отсек, проводя значительное время в светлой части экспериментальной камеры [39, 40]. Пептидные аналоги пирацетама на основе пироглутаминовой кислоты повышали обучаемость и проявляли антиамнестические свойства при введении их до обучения в дозах на 2-3 порядка более низких, чем пирацетам [41].

НМДА-антагонист кетамин (10 мг/кг) ослабляет антиамнестическую активность пирацетама у мышей в тесте УРПИ и это коррелирует с уменьшением содержания глутаминовой кислоты и соотношением глутамат (ГАМК) [40].

Пирацетам (600 мг/кг), филексид, анирацетам, меклофеноксат (10-100 мг/кг) устраняют нарушение памяти в пассивном избегании только у крыс, которым в неонатальный период был введен 6-оксидофамин и не влияют на обучаемость и память животных, не подвергшихся его воздействию [42]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что антиамнестическое действие ноотропных средств реализуется на стадии фиксации следов памяти при участии катехоламинергических систем мозга.

У крыс и мышей можно получить частное или

полное торможение УРПИ при предварительном системном введении скополамина (0,5-3 мг/кг) или гемихолина при его микроинъекции в боковой желудочек мозга либо дорзальный гиппокамп (2-10 мкг). Эта процедура вызывает забывание обучения и животные с коротким латентным периодом заходят в темный отсек камеры [43, 44]. Эта амнезия сопровождается снижением потребления меченной по углероду глюкозы в затылочной, височной и сенсомоторной коре, поясной извилине, вентральном и латеральном таламусе, как это имеет обычно место при болезни Альцгеймера [45]. Пирацетам, этирацетам, оксирацетам, амиридин и такрин а также малотоксичные неантихолинэстеразные фосфоргайические соединения дозозависимо устраняли антероградную амнезию УРПИ этими холиноблокаторами, вводимыми системно или локально в дорзальный гиппокамп, что находило отражение в увеличении латентного времени захода в темный отсек камеры [43, 46, 44, 47, 48].

Амнестическое действие скополамина хорошо моделируется в клинических условиях по ряду нейропсихологических тестов и это неблагоприятное действие на память полностью предупреждается оксирацетамом [49]. Таким образом, ноотропные средства при предварительном режиме введения улучшают показатели обучаемости УРПИ у крыс и мышей, уменьшая время пребывания животных в затемненном отсеке, в которой им накануне наносили болевое раздражение. Вместе с тем они способны в дозах более высоких, чем для профилактики скополаминовой амнезии [50], предупреждать разрушающее действие электрошока на памятный след и снижение им содержания ацетилхолина в мозге [51] как при однократном, так и при длительном применении. Действительно, пирацетам и его пептидные аналоги, анирацетам, прамирацетам, ролцирацетам, меклофеноксат, а также трипептиды, содержащие Д-пипеколиновую кислоту, полностью снимают вызванную электрошоком амнезию при проверке запоминания через 3 и 24 часа после обучения [52, 53, 54, 55].

Адекватным методическим приемом, позволяющим анализировать состояние собственных механизмов энграмм памяти (консолидации и извлечения информации) является воспроизведение навыка в условиях, когда поведение животных при выработке УРПИ не нарушается под влиянием ноотропных средств, что достигается их введением сразу же после обучения или непосредственно перед тестированием [34, 6]. Удалось показать, что пирацетам (400 мг/кг) и пра-

мирацетам (в дозах на порядок ниже) значительно улучшают сохранность следа памяти при тестировании через 24 часа после опыта. Этот эффект не связан с изменением исследовательского поведения крыс и сопровождается значительным увеличением мощности ЭЭГ гиппокампа, вследствие облегчения процессов конвергенции и усиления реверберации [56].

Глутаурин (гамма-глутамил-теурин), вводимый (разу после электросудорожного шока, ослабляет у крыс амнезию навыка пассивного избегания, сохранность которого проверяли через 24 и 48 часов после обучения, а его бездействие за 1 час до тестирования было не эффективно [57]. Эти факты подтверждают значимость в антиамнестическом действии глутаурина его оптимизирующего влияния на стадию консолидации, но не процесса воспроизведения следа памяти. При увеличении возраста крыс наблюдается ухудшение реализации УРПИ, улучшаемого ноотропами [58,59]. Эти различия в поведении, возможно, обусловлены способностью ноотропных средств активизировать собственные долговременные механизмы памяти (консолидацию и извлечение информации), ослабленные у старых животных, действительно, пирацетам (600 мг/кг) и анирацетам (150 мг/кг), вводимые перорально в течение 7 дней сразу после сеанса обучения или за 1 час до тестирования УРПИ, резко увеличивают у 10 и 22-месячных крыс латентный период захода в темный отсек камеры, где накануне наносилось болевое раздражение [59]. Аналогичные критерии получены и для других ноотропов, например пептидного аналога пирацетама (амида-L-пироглутамил-D-аланина). Он существенно уменьшает время пребывания крыс в аверсивном затемненном отсеке экспериментальной камеры и этот эффект дипептида и в отношении УРПИ проявляется на всех этапах его введения [10]. Таким образом, вполне допустимо наличие у этого вещества облегчающего действия в отношении всех фаз обработки энграмм памяти: введения (фиксации), консолидации и извлечения. В подтверждение этой точки зрения установлено, что пирацетам (500мг/кг) при его введении тотчас после обучения, увеличивает скрытый период консолидации памяти, улучшая воспроизведение навыка пассивного избегания у мышей не через 24, а 72 часа [60]. Винлоцетин (18-30 мг/кг) при введении за 1 час до тестирования значительно увеличивал количество животных, выполнявших УРПИ, а гидергин, пемолин (1-10 мг/кг), винкамин, винконат, анирцетам (1-300 г/кг) при приеме внутрь были неэффективны [61] и результаты подтвер-

ждают вывод о том, что винлоцетин улучшает процессы извлечения информации из энграмм памяти.

Таким образом, в основе стимулирующего влияния ноотропных средств на обучение и память лежит различное их действие, не затрагивающее исследовательскую активность, мотивацию, сенсорные и моторные функции, которые сами могут оказать неспецифический позитивный эффект. Используемая сегодня методология изучения ноотропов в эксперименте, базирующаяся на моделировании различных нарушений интегративной деятельности мозга, в том числе и у старых животных, позволяет заключить, что характер их антиамнестического действия неоднороден. Это дает основание выделить из этой группы средства активизирующие ранние фазы обработки информации, улучшающие консолидацию, облегчающие извлечение памятного следа, либо оптимизирующие все фазы обработки энграмм памяти. Такое заключение согласуется с современными тенденциями поиска мишеней действия средств, улучшающих познавательные функции [1, 4, 34, 62].

4. Энцефалопротективное действие ноотропных средств.

Ноотропные средства не только оказывают положительное влияние на высшие психические функции, но и обладают достаточно выраженным метаболическим действием, улучшают энергетический статус нервных клеток, активируют пластические процессы в мозге, повышают его устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов [45, 63]. Это неспецифическое церебропротекторное действие существенно не только при различных нарушениях (аноксия, травма, интоксикация), т.к. доводит обмен веществ, нарушенный патологическим состоянием, до уровня оптимального функционирования нейронов, но и при воздействии комплекса экстремальных факторов, могущих нарушить умственную деятельность здорового человека [2]. Действительно, профилактическое введение ноотропила, оксипина и центрофеноксина в условиях 12-дневной иммобилизации крыс и нанесении им электроболевых раздражений направлено, хотя и в разной степени предотвращает падение содержания АТФ, уменьшение фосфорилирования и снижение активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы, улучшая в результате стресс-протективного влияния показатели биоэнергетических процессов в структурах головного мозга [64]. Пирацетам (50 мг/кг/день, в течение 2 дней) также вызывает стабилизацию и защиту высших психических функций, уменьшает основные

патологические проявления стресс-синдрома, защищает церебро-висцеральные системы от функциональных и морфологических стрессогенных нарушений [65]. И пирацетам, и фенибут в этих же дозах повышают устойчивость вестибулярного аппарата при укачивании, вызывая уменьшение локального мозгового кровотока у кроликов в лобной, височной и затылочной областях [66].

Нейрометаболические эффекты ноотропов (улучшение энергетического статуса клеток мозга и усиление ими синтеза РНК и белков) четко выявляются уже и при их однократном применении. Так, пирацетам (300 мг/кг) повышает ферментативную активность дыхательной цепи (НАД-Н-цитохром-с-редуктазы и цитохромоксидазы) только в “тяжелых” внутрисинаптических митохондриях гиппокампа крыс [67]. Именно в этом образовании лимбического мозга отмечена активация пластических процессов за счет интенсификации синтеза РНК и белков. Об этом свидетельствуют опыты, в которых показано, что метилглюкамин оротат, усиливающий обучаемость у крыс в У-образном лабиринте, одновременно повышает у них включение Н³-ацетилглюкозамина в белковую, а не липидную фракцию гиппокампа, но не таламуса и полосатого тела [68], а деметилированные производные этимизола, улучшающие долговременную память, обнаруживают четкую корреляцию с синтезом РНК и белков синапсом в структурах не только гиппокампа, но и коры головного мозга [69].

Дефицит энергообеспечения - основное звено развития патологических процессов, характеризующих старение организма. Препараты с ноотропной активностью, в частности пиринтинол при его хроническом введении, уменьшает возрастное снижение в мозге стареющих крыс плотности холинорецепторов, содержание серотонина и водонерастворимых белков [70]. Старение сопровождается активацией окисления липидов (повышением концентрации маланальдегида и липофусцина гомогенатах коры мозга крыс). Ноотропы, антиоксиданты и ряд псевдопептидов после 2-месячного применения корректировали наблюдаемые нарушения [71], в том числе и изменения липидов синапсомальных мембран [72]. По сравнению с молодыми у 22-месячных крыс адафеноксат оказывает непосредственное воздействие на мозговой метаболизм, ингибируя повышенную активность цАМФ фосфодиэстеразы в коре, гипоталамусе, гиппокампе, но не стриатуме [73]. Таким образом возрастает уровень внутриклеточной цАМФ,

активируется С-фосфофруктокиназа, усиливается поступление продуктов расщепления глюкозы в цикл трикарбоновых кислот, приводящее в конечном итоге к увеличению концентрации и метаболического оборота АТФ, что по мнению ряда исследователей, лежит в основе действия ноотропных средств [2]. Вместе с тем энцефалопротективное действие последнего может быть также обусловлено их антиоксидантными свойствами. Так, в условиях хронического стресса на стадии истощения пирацетам (500 мг/кг), пикамилон (10 мг/кг), а также некоторые новые производные ГАМК предотвращают снижение активности супероксиддисмутазы в митохондриях и эритроцитах, что предохраняет мембраны от накопления продуктов перекисного окисления липидов [74]. Другая модель дезадаптации-длительная депривация сна. У крыс она приводит к генерализованной деструкции клеточных и субклеточных мембран организма, а пирацетам эффективно коррелирует эти мембранно-деструктивные расстройства [75]. Способность предотвращать дегградацию фосфолипидной основы клетки (мембранопротекторное действие) пикамилона и некоторых новых производных ГАМК превосходит эффект пирацетама в условиях стресса, но это сопровождается способностью этих средств нормализовать работу Na⁺, K⁺ насоса, активность 5'-нуклеотидазы и стимулировать белковую компоненту мембраны [74]. Последнее показано не только в условиях дезадаптации, но и у интактных крыс при условии ежедневного, на протяжении 30 дней введения пирацетама [76].

Нейрометаболическим эффектам средств, обладающих нейротропными свойствами, соответствуют ультраструктурные особенности изменений некоторых отделов головного мозга. Так, при хроническом 14-дневном введении аминалона (дважды в сутки с кормом) обнаружены ультраструктурные перестройки нейронов лимбической коры, латерального ядра гипоталамуса у дорзального гиппокампа, голубого пятна, ядер шва и ретикулярной формации варолиева моста, носящие компенсаторно-приспособительный характер и свидетельствующие о том, что под влиянием пирацетама усиливаются биосинтетические процессы [77]. Последний способен, как полагают, увеличивать количество синапсов в некоторых отделах головного мозга, т.к. индуцирует в нейронах сенсомоторной коры, гиппокампа и центрального серого вещества образование многочисленных окаймленных везикул. Одновременно под плазмолеммой нервных клеток формируются субповерхностные

цистерны, а межнейронные контакты характеризуются длительным возбуждением [78].

Один из факторов, вызывающих нарушение энергетических и нейромедиаторных процессов в мозге, является гипоксия, ведущая к ухудшению функций высшей нервной деятельности. Это состояние у 50-дневных крыс со 2 по 6 день постнатального периода, приводит к ухудшению выработки активного избегания и выработки рефлекса при длительном стрессировании [54]. Потомство крыс, перенесших пренатальную гипобарическую гипоксию [79], отвечает на это воздействие замедлением роста массы тела и нарушением воспроизведения УРПИ. Описанные изменения поведения, как и торможение выброса дофамина из срезов гиппокампа и полосатого тела, предупреждаются пиритинолом, вводимым за 30 мин до сеанса или после всей серии гипобарической гипоксии [54]. Нагрузка крысят пирацетамом (200 мг/кг) с 8 до 20 день жизни нормализует их физическое развитие и коррелирует нарушение мнестических функций потомства [79].

Экспериментальная ишемия мозга вызывает повреждение поля СА₁ гиппокампа и амнезию навыка пассивного избегания, одновременно при ней снижается активность холинацетилазы в коре больших полушарий и глутаматдекарбоксилазы в гипоталамусе [80, 81, 82], увеличивается число ошибок и время достижения пищевого подкрепления в лабиринте [83]. На этой модели ацетил-L-карнитин, S-аденозил-L-метионин, нейрацетам, меклофенаксат и нооглутил оказывают положительное действие на память, восстанавливая нарушенные остановкой кровообращения мнестические функции. Однако выраженность ноотропного эффекта не находится в пропорциональной зависимости от степени антигипоксических свойств и между антиамнестическим и противогипоксическим эффектами веществ, обладающих ноотропными свойствами, отсутствует корреляционная связь [84].

Таким образом, базисными для оценки ноотропных веществ являются не модели различных гипоксий, а модели экспериментальных амнезий и, следовательно, механизмы их антигипоксического и мнестического эффектов не идентичны. Тем не менее этимизол также обладает антигипоксическим действием и при этом эффективно устраняет амнезию, в механизме развития которой и имеет место гипоксический компонент [85]. От других ноотропов со сходным действием (меклофенаксат, пирацетам) этимизол выгодно отличает высокая эффективность при однократном введении. В то же время ноог-

лутил превосходит по антиамнестическому и противогипоксическому действиям пирацетам, меклофенаксат, деманол, ацеглюмат, этимизол и не уступает анирацетаму [86].

Как известно, гипоксия мозга характеризуется расстройством энергетического баланса нервных клеток, снижением уровня моноаминов и скорости их метаболизма, нарушением фосфолипидной пероксидации и функционирования поврежденных мембран, накоплением лактата [I] в мозговой ткани. Антигипоксанты с ноотропной активностью нормализуют процессы перекисного окисления липидов [II], усиливают синтез фосфолипидов мозга, оказывающего в условиях аноксии защитное действие на поврежденные белково-липидные структуры мембран нервных клеток [87]. Одновременно они способны предотвращать накопление лактата через механизмы участия НАД в восстановлении янтарного полуальдегида в ГАМК с последующим метаболизмом лактата [3].

Энцефалопротективное действие ноотропных средств отчетливо проявляется на моделях экспериментальной интоксикации животных и травм головного мозга. Так, у потомства, рожденного алкоголизированными самками, отмечается выраженное отдаленное нарушение памяти, эмоциональная гиперреактивность, дефицит ГАМК-ергического торможения, устраняемые пирацетамом и (оксибутиратом натрия [31, 88]. Показано также, что пептидные аналоги пирацетама, в частности амид-L-пироглутаминил-D-аланин в условиях модельных нарушений высших интегративных функций мозга у потомства крыс, подвергшегося антенатальной алкоголизации является мощным корректором функциональных нарушений при алкогольных эмбриоэнцефалопатиях [89]. Этот пептидный аналог (1 мг/кг) как и пирацетам (100 мг/кг), способен коррегировать глубокие нарушения условнорефлекторной деятельности у крыс, перенесших лобэктомия и оказывать облегчающее влияние на восстановление условного рефлекса активного избегания [90]. На модели открытой черепно-мозговой травмы у крыс недавно показано, что фенибут (50 мг/кг), пикамилон (500 мг/кг), пирацетам (1 г/кг) и оксибутират натрия (200 мг/кг) уменьшают развитие отека-набухания головного мозга во все стадии посттравматического периода за счет коррекции энергетического метаболизма [91].

5. Нейрохимические механизмы действия ноотропных средств.

В настоящее время накоплено достаточное количество экспериментальных фактов, свиде-

тельствующих о влиянии ноотропных веществ на моноаминергические механизмы мозга. В опытах на крысах установлено, что при однократном, а в большей степени при хроническом введении пирацетама, анирацетама, меклофеноксата и его адамантильного аналога-адафеноксата, цитидиндифосфата холина изменяется как содержание в мозге моноаминов, так и их метаболический кругооборот. Все исследуемые вещества увеличивали содержание 5-окситриптамина (ОТ) во фронтальной коре на 60-250%, при этом метаболический кругооборот ОТ во фронтальной коре возрастал [92]. В полосатом теле исследуемые вещества снижали содержание ОТ и уменьшали его метаболический кругооборот, а в других структурах мозга не оказывали выраженного влияния на ОТ-ергические механизмы мозга [92, 93]. Способность ноотропных веществ усиливать синтез и импульсное высвобождение ОТ в неокортексе возможно связано с антиамнестическим действием ноотропов. В пользу такого представления свидетельствуют наблюдения, в которых установлено, что мутантные по гену, определяющему синтез альфа-кальмодулинзависимой протеинкиназы П, мыши неспособны к обучению в связи с нарушением в системе синтеза и высвобождения ОТ [94].

Ноотропные средства, особенно при повторных введениях, оказывали выраженное влияние на обмен дофамина (ДА) в ЦНС. Так, пирацетам, анирацетам, меклофеноксат, ацефеноксат, пиритинол, цитидиндифосфат холина повышали уровень и метаболический оборот ДА в неокортексе [92, 93], т.е. под действием ноотропов усиливается синтез и импульсное высвобождение ДА. Имеются и прямые доказательства того, что ноотропы усиливают Ca^{2+} -зависимое высвобождение ДА. В опытах на срезах полосатого тела крыс установлено, что ослабление высвобождения ДА, вызываемое избытком K^+ , в условиях снижения внеклеточной концентрации Ca^{2+} в 4 раза и после воздействия гипобарической гипоксии (5-12% O_2 , 18 часов), нормализуется при однократном и особенно хроническом введении пирацетама [95].

Вызываемое ноотропными веществами усиление синтеза и высвобождения ДА может иметь отношение к антиамнестическому действию ноотропов. Важнейшим параметром поступающей в мозг информации является ее новизна. Новая информация быстро запоминается, хорошо воспроизводится, но и быстро забывается, если не несет признаков эмоциогенности за счет механизма латентного торможения [96].

Установлено, что в основе латентного торможения лежит ослабление высвобождения ДА в структурах неокортекса и прилежащем ядре перегородки [97]. В опытах на кошках установлено, что усиление высвобождения ДА в неокортексе с помощью ингибитора его обратного захвата бупропиона и либоратора ДА мидантана восстанавливало условнорефлекторную реакцию, которая была угашена многократной экспозицией нейтрального стимула; напротив, блокатор постсинаптических ДА рецепторов галоперидол ускорял угашение условнорефлекторной реакции [97, 98]. Можно думать, что способность ноотропов усиливать импульсное высвобождение ДА из пресинаптических окончаний препятствует действию латентного торможения и облегчает обучение и формирование следов памяти.

Ноотропные вещества не оказывают однозначного влияния на обмен норадреналина (НА) в структурах головного мозга. Установлено, что меклофеноксат и адафеноксат снижали содержание НА в неокортексе, но повышали уровень данного биогенного амина в стриатуме, пирацетам и анирацетам не оказывали влияния на содержание НА в упомянутых структурах. Пирацетам, анирацетам и меклофеноксат, либо не влияли, либо незначительно угнетали метаболический оборот НА во фронтальной коре и стриатуме [92]. При хроническом введении пирацетама наблюдали увеличение плотности бета-адренорецепторов в коре мозга крыс, что возможно отражает уменьшение процесса импульсного высвобождения НА [99].

В большей степени исследовано влияние ноотропных веществ на обмен ацетилхолина (Ах) в ЦНС. Холинергическая иннервация нейронов неокортекса, основным источником которой являются нейроны базального ядра Мейнерау, во многом определяет пластические свойства синаптического аппарата неокортикальных нейронов. В опытах на обездвиженных крысах установлено, что ионофоретическая аппликация к нейронам глубоких слоев неокортекса Ах и М-холиномиметиков -оксотреморина, Мс N-A-343 и оксотремерина М вызывала усиление импульсной активности нейронов и их ответов на основной медиатор синапсов неокортекса-глутамат, причем потенциация ответов развивалась через 3-10 мин после аппликации холиномиметиков и сохранялась до 2 часов; потенцирующее влияние холиномиметиков ослаблялось селективным блокатором M_1 -холинорецепторов пирензепином [100]. В опытах на срезах гиппокампа крыс агонист M_1 -холинорецепторов вызывал

прирост амплитуды синаптических потенциалов и этот эффект предотвращался пирензепином [101]. Установлено, что ноотропные средства -производные пирролидона (пирацетам, анирацетам, окирацетам), пироглутаминовая кислота, винпоцетин, фосфатидилсерин и др. активируют холинергическую систему мозга [102]. Для всех этих препаратов установлена способность предупреждать снижение концентрации Ах скополамином, вызывающим явления антероградной амнезии у животных; некоторые ноотропы предотвращают вызываемое гемихолинем угнетение синтеза Ах [102]. Оксипирацетам в дозе 30 мг/кг внутривенно усиливал высвобождение Ах в неокортексе, стриатуме, гиппокампе [103]. Установлено, что ноотропные средства улучшают обмен предшественника Ах-холина в тканях головного мозга. Холин, образующийся большей частью во внеклеточной жидкости синаптической щели под действием ацетилхолинэстеразы, захватывается эндотелием сосудов и этот процесс регулируется холинергической иннервацией эндотелиальных клеток, причем введение скополамина сопровождается потерей холина путем поступления его в кровяное русло в обонятельных луковицах, неокортексе, стриатуме, гиппокампе, гипоталамусе, таламусе [104]. Пирацетам и прамирацетам в дозе 100 мг/кг улучшали мозговое кровообращение и предотвращали потерю холина из различных структур мозга, обусловленную действием скополамина [104]. В этом плане действие ноотропов на эндотелиальные клетки внешне подобно влиянию на них холинергических нервов, которое опосредованно активацией мускариновых холинорецепторов. Более того, установлено, что некоторые ноотропы, например, небрацетам обладают холиномиметическим действием [105]. Один из возможных путей влияния ноотропов на холинергические механизмы мозга - усиления захвата холинергическими нейронами холина и синтеза Ах. В опытах на синаптосомах из коры и гиппокампа крыс установлено, что оксипирацетам, прамирацетам, пиритинол усиливали натрий-зависимый захват ^3H -холина [106, 107]. Меклофеноксат, напротив, ослаблял захват холина, конкурируя с последним за участки связывания холина в мембранах пресинаптических окончаний [108]. Установлено также, что аналоги пирацетама и пантоил-ГАМК увеличивали активность холинацетилтрансферазы в коре мозга и гиппокампе, но не в полосатом теле [109].

Помимо этого выявлено модулирующее влияние ноотропов на плотность М-холинорецеп-

торов в мембранах нейронов переднемозговых структур. При старении животных плотность М-холинорецепторов в мембранах нейронов коры и гиппокампа, оцениваемая параметрами специфического связывания холинергических радиолигандов снижалась почти на 25%. В этих условиях хроническое введение пирацетама и других ноотропных веществ приводило к увеличению плотности холинорецепторов до уровня молодых животных [110, 111, 112]. Хроническое введение пирацетама в дозе 500 мг/кг в течение 2 недель приводило к увеличению плотности М-холинорецепторов в нейронах коры молодых животных на 13% и на 35% у "старых" крыс; однократное введение пирацетама крысам не оказывало влияния на плотность холинорецепторов в мембранах нейронов [113].

Таким образом, ноотропные вещества облегчают холинергическую нейротрансмиссию в переднемозговых структурах путем усиления синтеза Ах, ростом его импульсного высвобождения и увеличения количества постсинаптических М-холинорецепторов. Холино-позитивный компонент в действии ноотропов является важным, но не ведущим в их антиамнестическом действии. Об этом свидетельствуют клинические наблюдения, согласно которым ноотропные средства малоэффективны при амнестическом синдроме, имеющем холинергическую природу, при болезни Альцгеймера [114].

Ноотропные вещества оказывают выраженное влияние на аминокислотергические нейромедиаторные системы мозга. Пирацетам является циклическим производным ГАМК. Более того сама ГАМК и ряд ее производных - фенибут, никотиноил ГАМК, пантоил ГАМК, а также структурный аналог ГАМК-натрия оксипиритинол обнаруживают выраженную антиамнестическую активность в различных моделях амнезий [1]. Пирацетам подобно ГАМК -позитивным веществам обнаруживает противотревожное действие [115]. Однако установлено, что при метаболизме пирацетама не происходит разрыва пирролидинового кольца и превращения пирацетама в линейную ГАМК. Более того установлено, что при однократном введении пирацетама не оказывал прямого влияния на ГАМК-ергические синапсы ЦНС, как на пре-, так и на постсинаптическом уровне [99]. В радиолигандных исследованиях установлено, что пирацетам в микромолярных концентрациях не влиял на процессы специфического связывания лигандов ГАМК_A-, центральных и периферических бензодиазепиновых рецепторов [116]. Следовательно, ноотропные вещества-производные пирролидона, не

оказывают влияния на систему ГАМК-ергической нейротрансмиссии в ЦНС.

В то же время остается неясной природа антиамнестической активности производных и аналогов ГАМК. С одной стороны, установлено, что бензодиазепины, которые потенцируют опосредуемое ГАМК_A-рецепторами Cl⁻-зависимое торможение, особенно в высоких дозах, вызывают нарушение обучения и памяти у животных и человека [117]. С другой стороны, показано, что конкурентные (бикукуллин) и неконкурентные (пикротоксин) блокаторы ГАМК_A-рецепторов, а также конкурентные блокаторы центральных бензодиазепиновых рецепторов (флумазенил) и некоторые инверсивные агонисты бензодиазепиновых рецепторов, обладающие анксиогенным действием, проявляют способность улучшать процессы обучения и памяти [118, 119, 120].

Поскольку анксиолитическое действие натрия оксипропионата и пантоил-ГАМК устраняется пикротоксином и бикукуллином, следует признать, что эти вещества обладают ГАМК_A-позитивным действием. Однако это не исключает их вероятного влияния на другую популяцию - ГАМК_B-рецепторы. Это представляет определенный интерес, поскольку имеются данные о том, что антиамнестическая активность бесхлорного аналога баклофена-фенибута связана с влиянием на ГАМК_B-рецепторы. В опытах на срезах гиппокампа крыс показано, что селективный антагонист ГАМК_B-рецепторов-баклофен в микромолярных концентрациях вызывал длительную потенциацию популяционных спайков нейронов зубчатой извилины, вызываемых электрической стимуляцией перфорантного пути, угнетал возвратное торможение, облегчал вызываемую изопропилнорадреналином длительную потенциацию популяционных спайков и вызывал генерацию множественных спайков в ответ на одиночное раздражение перфорантного пути [121, 122]. Считают, что растормаживающее влияние баклофена на синаптическую передачу в ЦНС обусловлено торможением активности ГАМК-ергических интернейронов и/или их аксонных терминалей.

В радиолигандных исследованиях установлено, что пирарцетам в концентрации 1 мМ и более вытеснял 3H-глутамат из участков специфического связывания в мембранах неокортекса мышей [123]. Обладающая антиамнестическим действием пироглутаминовая кислота подобно пирарцетаму в микромолярных концентрациях вытесняла глутамат из участков его специфического связывания в мембранах нейронов передне-

мозговых структур [124]. Эти данные указывают на то, что ноотропные вещества влияют на функцию глутаматных синапсов в ЦНС.

По современным представлениям глутаматергические синапсы являются доминирующими в переднемозговых структурах - неокортексе, гиппокампе, полосатом теле [125]. Выделяющийся из аксонных терминалей глутамат взаимодействует с постсинаптическими глутаматными рецепторами, которые делят на 2 группы - ионотропные и метаботропные глутаматные рецепторы (ГР). Ионотропные ГР представлены двумя группами. Одна группа ионотропных ГР селективно взаимодействует с альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой (AMPA) - AMPA-ГР; другая группа ионотропных ГР селективно взаимодействует с (N-метил-D-аспарагиновой кислотой (НМДА) - НМДА-ГР [126]. Кроме того, описано 8 типов метаботропных (m) ГР, часть из которых имеет постсинаптическую локализацию [126]. AMPA ГР опосредуют генерацию быстрых ВПСП, осуществляющих межнейронную передачу; НМДА ГР в нормальных условиях в минимальной степени участвуют в генерации быстрых ВПСП, но эта популяция ГР вовлечена в пластические перестройки центральных синапсов [126]. Роль mГР в синаптической передаче окончательно не выяснена, не исключают их участия в пластических феноменах в центральных синапсах [126].

Важнейшим эффектом, выявленным у пирарцетама, который во многом определил его дальнейшую судьбу, является его способность облегчать межполушарную передачу, что проявляется ростом амплитуды корковых вызванных транскаллозельных потенциалов [127]. Этот эффект воспроизводится и другими ноотропами с некоторыми индивидуальными особенностями препаратов: производные пирролидона увеличивают амплитуду всех компонентов; подобное, но более слабое действие оказывал пиритинол, а меклофеноксат и клерегил влияли только на P₁ и N₁ компоненты вызванного транскаллозельного потенциала [128, 129]. Таким образом, способность веществ, обладающих ноотропной активностью, улучшать передачу информации внутри полушарий и между полушариями головного мозга может обеспечить их оптимизирующее влияние на процессы обучения и памяти у животных и человека. Синаптические механизмы этого явления были изучены в последние годы.

В опытах на асцитах лягушек, которые после инъекции в них мРНК мозга морских свинок экспрессировали AMPA ГР, было установлено,

что анирацетам в концентрациях 1 мм и более увеличивал ионные трансмембранные токи, опосредуемые активацией АМРА ГР [130]. Подобные результаты были получены на пирамидных нейронах гиппокампа мышей [131]. Детальный анализ этого процесса показал, что ноотропы - производные пирролидона не увеличивают сродства АМРА ГР к медиатору-глутамату, но ослабляют “затухание”* трансмембранных ионных токов, индуцируемых АМРА ГР и способствует увеличению времени проводящего состояния ионных каналов АМРА ГР [123].

В то же время пирацетам в меньших, т.е. микромолярных концентрациях увеличивает амплитуду быстрых ВПСР, причем действие его даже при нанесении на срезы мозга развивается медленно и сохраняется длительное время после удаления пирацетама из среды. Все это может указывать на возможное вовлечение в действие ноотропов вторичных посредников. В опытах на срезах гиппокампа крыс установлено, что потенцирующее слияние пирацетама и других ноотропов на опосредуемые активацией АМРА ГР ответы нервных клеток связаны с активацией дротейнкиназы С и Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназы 2 [133]. Однако пути активации ноотропами дротейнкиназы еще не установлены.

Исследователи не пришли к однозначному мнению относительно влияния ноотропных веществ на НМДА ГР. Одни авторы не обнаружили влияния ноотропных веществ на ответы нервных клеток, опосредуемые активацией НМДА ГР [130, 134]. Другие авторы установили, что ряд ноотропных веществ, включая винпоцетин, ницерголин и др., угнетают трансмембранные токи, вызываемые активацией НМДА ГР [134, 135]. По данным третьей группы исследователей ноотропы облегчают эффекты активации НМДА ГР [136,137]. Наконец, имеются данные о том, что пирацетам при хроническом введении нормализует плотность НМДА ГР в мембранах нейронов неокортекса у “старых” крыс, у которых количество НМДА ГР на 30% ниже по сравнению с молодыми животными [138]. Влияние ноотропных веществ на эффекты, опосредуемые активацией мГР не изучалось.

Большинство исследователей в настоящее время считают, что синаптическим коррелятом обучения и формирования памятных следов является феномен длительной посттетанической потенциации (ДПТП). Действительно, мутантные животные, у которых нарушено формиро-

вание ДПТП в гиппокампе обнаруживают существенный дефицит пространственного обучения и памяти [94, 139]. Впервые явления ДПТП было обнаружено в гиппокампе кроликов и проявилось тем, что тетаническое раздражение пресинаптических входов, вызывало увеличение амплитуды синаптических ответов, которое сохранялось в течение нескольких суток [140]. ДПТП особенно хорошо воспроизводится при надпороговой стимуляции синаптических входов при частотах 50-400 Гц, в то же время наблюдается отсроченное проявление ДПТП при низкочастотной (1-5 Гц) тетанической стимуляции синаптических входов [141]. Различают две основные формы ДПТП: -НМДА-зависимая и НМДА-независимая [142]. Первая форма ДПТП экспрессируется в гиппокампе, неокортексе, ряде других структур. Эта форма ДПТП не возникает на фоне нарушения функции НМДА ГР при использовании конкурентных и неконкурентных блокаторов НМДА ГР [143]. НМДА-независимая форма ДПТП описана в синапсах, образованных пирамидными нейронами области СА3 гиппокампа и мшистыми волокнами, в некоторых ядрах миндалевидного комплекса [144]. Обе формы ДПТП возникают при условии синаптической активации мГР, в присутствии блокаторов мГР тетаническое раздражение пресинаптических входов не вызывает индукции ДПТП [145].

Механизмы индукции и экспрессии ДПТП окончательно не выяснены. Пусковым механизмом любой формы ДПТП является повышение внутринейрональной концентрации Ca^{2+} , который через систему вторичных посредников повышает хемосенситивность АМРА ГР, что приводит к увеличению амплитуды синаптических ответов [142]. Помимо этого, при участии сложно организованной системы внутриклеточных и ретроградных межклеточных посредников происходит усиление импульсного высвобождения медиатора (глутамата) из пресинаптических окончаний [146].

Влияние ноотропных веществ на НМДА-зависимую форму ДПТП сводится к трем эффектам. В условиях индукции ДПТП синаптической передачи, которая не достигает состояния насыщения, ноотропные средства вызывают увеличение продолжительности данного синаптического пластического феномена [147, 148, 149]. В условиях экспрессии ДПТП синаптической передачи ноотропные вещества вызывают при-

* Если на дендриты пирамидных нейронов гиппокампа, где на постсинаптических мембранах сосредоточены АМРА ГР, апплицировать из микропипетки глутамат в течение 10 мс, то возникающий при этом трансмембранный ток длится всего 2-3 мс - происходит десенситизация или “затухание” тока.

рост амплитуды опосредуемых АМРА ГР быстрых ВПСН нейронов, которое выражено в меньшей степени по сравнению с влиянием на амплитуду ВПСН в отсутствие ДПТП, причем производные пирродидона наименее активны [147, 150]. Наконец, характерное свойство ноотропов - их способность облегчать индукцию ДПТП синаптической передачи при воздействии тетанической стимуляции, не вызывающей индукции ДПТП в контроле, т.е. снижение порога индукции ДПТП [150]. Ноотропные средства способствуют индукции ДПТП в условиях нарушения жизнедеятельности нервных клеток [151].

Аналогичное влияние оказывают ноотропные вещества на НМДА-независимую форму ДПТП-увеличивают продолжительность экспрессии ДПТП и снижают порог ее индукции [152, 153].

Механизмы облегчающего влияния ноотропов на индукцию и экспрессию ДПТП синаптической передачи не выяснены. Имеются данные, что влияние ноотропных веществ на индукцию и экспрессию ДПТП сходно с влиянием предшествующей тетаническому раздражению пресинаптических входов их низкочастотной стимуляции, при которой происходит преимущественная активация мГР [154, 155]. Поскольку при активации мГР происходит изменение обмена вторичных посредников (инозитолполифосфаты, Ca^{2+} , диацилглицерин) в нервных клетках [126], и эти же эффекты присущи ноотропным веществам [133], возможно, что изменение ноотропными веществами обмена вторичных посредников в нейронах лежит в основе облегчающего влияния ноотропов на индукцию и экспрессию ДПТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А.// Фармакол. и токсикол.-1991.- т. 54.- С. 6 - 11.
2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград, 1990.- 368 с.
3. Fischer H., Wustmann S., Rudolph E.// Z. Klin. Med.- 1987.- vol. 42.- p. 1077 - 1080.
4. Allain H., Boyer P., Kossman L. et al.// Pharmacopsychiatry.- 1990.- vol. 23.- P. 49 - 51.
5. Шабанов П.Д., Бородин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. Л., 1989. - 127 с.
6. Schindler U. //Progr. Neuro - Psychopharmacol. - 1989. - vol. 13. - P. 99-115.
7. Jaiswal A., Upadhyay S., Bhattacharya S.// Indian. J. Exp. Biol.- 1990.- vol. 28. - P. 609 - 615.
8. Petkov U., Kehayou R.// Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. - 1987. - vol. 13. - P. 30 - 36.
9. Kuribara H., Tadokoro S.// Jap. J. Pharmacol. - 1988. - vol. 48. - P. 494 - 498.
10. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Иноземцев А.Н. и др.// Бюлл. эксперим. биол.// 1987. - т. 104. - С. 576 - 579.
11. Прагина Л.Л., Воронина Т.А., Иноземцев А.Н. и др.// Экспер. и клин. фармакол. - 1990. - т. 53. - С. 8 - 10.
12. Lazarova-Bekarova M., Genkova-Papasova M.// Meth. Find. Exp. Clind. Pharmacol. - 1989. - vol. 11. -P. 235 - 239.
13. Genkova-Papasova M., Lfzarova-Bekarova M.// Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. - 1991. - vol. 17. - P. 75 - 83.
14. Гарбцова Т.Л., Хромова И.В., Воронина Т.А. и др. // Гериатр. средства: эксперим. поиск и клин. использов. - Киев, 1990. - С 43 - 44.
15. Буров Ю.В., Иноземцева А.Н., Прагина Л.Л. и др. // Бюлл. эксперим. биол.- 1993. - т. 115. - 155 - 157.
16. Ikeda Y., Tanabe S., Takatoh M.// Progr. Neuro-Psychopharmacol. - 1989. - vol. 96. - P. 305.
17. Sansone M., Oliveiro A.// Psychjpharmacology. - 1988. - vol. 13. - P. 89-97.
18. Cenni A., Puliti R., De Rejis M. et al.// Drug Dev. - 1988. vol. 1. - P. 157 - 162.
19. Hoffmann w., Rostok A., Siegemund C. et al. // Wiss. Beitr. M. -1989. - vol. 116. -P. 114 - 122.
20. Mosharrof A., Yonkov U. et al. // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. - 1986. - vol. 12. - P. 7 - 14.
21. Heise G. // Trends Pharmacol. Sci. - 1987. - vol. 8. - P. 65 - 68.
22. Pozzi O., Magnani M., Biagetti R. et al. // Pharmacol. Res.- 1990. - vol. 22. - P. 413.
23. Petkov U., Lazarova M., Belcheva S. et al.// Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. - 1991. - vol. 17. - P. 61 - 74.
24. Ennaceur A., Delacour J.// Psychopharmacology. - 1987.- vol. 92.- P. 58 - 67.
25. Petkov U., Mosharrof a.// Arzneim.- Forsch.- 1989.- vol. 39.- P. 1133 - 1136.
26. Murray C., Fibiger H.// Psychopharmacology.- 1986. - vol. 89.- P. 378 - 381.
27. Canonico P., Aronica E., Aleppo G. et al.// Funct. Neurol.- 1991.- vol.- 6.- P. 107 - 111.
28. Barnes C., Eppich C., Rao G.// Neurobiol. Aging.- 1989.- vol. 10.- P. 337 - 341.
29. Batti J., Hindmarh I.// Int. Clin. Psychopharmacol.- 1987.- vol. 2.- P. 325 - 331.
30. Danysz W., Wroblewski J., Costa E.// Neuropharmacology.- 1988.- vol. 27.- P. 653 - 656.
31. Трофимов С.С., Смольникова Н.М., Гудашева Т.А. // Оценка фармакол. активности хим. соединений.- М., 1989.- С. 239
32. Круглов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти.- М., 1981.- 211 с.
33. Бородин Ю.С., Зайцев Ю.В.// Физиол. журн. СССР.- 1984.- т. 70.- С. 983 - 989.
34. Allan H., Moran P., Bentue-Ferrer D. et al.// Arch. Gerontol. Geriatr.- 1989.- vol. 8.- P. 1123 - 1128.
35. De Noble U., Repetti S., Gelpke L. et al.// Pharmacol. Biochem. Behau.- 1986.- vol. 24.- P. 109 - 120.
36. Маркина Н.В., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А. // Актуальные вопросы эксперимент. и клинич. фармакол. Смоленск, 1994.- С. 79 - 80.
37. Simonic A., Zupan G., Mrzic J.// Yugoslav. Physiol. Pharmacol. Asta.- 1989.-vol. 25.- P. 431 - 435.
38. Яснецов В.В., Попов В.М., Блинов М.В. и др.// Актуальные вопросы эксперимент. и клинич. фармакол.- Смоленск, 1994.- С. 142 - 143.
39. Handelman G., Nevins M., Mueller L. et al.// Pharmacol. Biochem. Behau.- 1989.- vol. 34.- P. 823 - 828.
40. Zhang Li-Hui, Zhang Shi.// Acta Pharmacol. Sin.- 1991.- vol. 12.- P. 145 - 147.
41. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Трофимов С.С. и др.// Физиол. и биохимия глутаматергич. синапсов.- Л., 1989.- С. 152 - 164.
42. Lazarova M., Genkova M.// Dokl. Bulg. an.- 1989.- vol. 42.- P.99 -102.
43. Franklin S., Sethy U., Tang A.// Pharmacol. Biochem Dehav.- 1986.- vol. 25.-P. 925 - 927.
44. Horvath K., Szentkuti E., Andradi F.// J. Neural. Transmiss.- 1989.- vol. 1.- P. 78.
45. Piercey M., Vogelsang G., Franklin S. et al.// Brain Res.- 1987.- vol. 424.-P. 1 - 9.
46. Lenegre A., Avril J., Potsoll R.// Psychopharmacology.- 1988.- vol. 96.- P. 535.
47. Буров Ю.В., Робакидзе Т.Н., Кадашева Л.В.// Бюлл. эксперим. биол.- 1991.- т. 111.- С. 612 - 614.
48. Хафизьянова Р.Х.// Казан. мед. журн.- 1994.- т. 75.- С7 169 -171.
49. Franceschi M., Aiberoni M., Bressi S. et al.// Pharmacol. Res.- 1990.- vol. 22.- P. 214.
50. Pozzi O., Allievi E., Biagetti R. et al.// Ibid.- 1988.- vol. 20.- P. 315.
51. Bhattacharya S., Upadhyay S., Yaiswal A.// Indian J. Exp. Biol.- 1993.- vol. 31.- P. 822 - 824.

52. Lazarova M., Mosharrof A., Petkov U. et al. // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* - 1987. - vol. 13. - P. 11 - 17.
53. Lazarova M., Petkov U., Markovska U. et al. // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* - 1986. - vol. 8. - P. 547 - 552.
54. Lun A., Grentzmann H., Wustmann C. et al. // *Biomed. Biochem. Acta.* - 1989. - vol. 48. - P. 237 - 242.
55. Felegdy G., Kovacs G., Szabj G. et al. // *Activ. Nerv. Super.* - 1988. - vol. 30. - P. 211 - 214.
56. Mondadori C., Petschke F., Hausler A. // *Pharmacopsychiatry.* - 1989. - vol. 22. - P. 102 - 106.
57. Balazs M., Felegdy G. // *Neuropeptides.* - 1988. - vol. 12. - P. 55 - 58.
58. Petkov V., Belcheva S., Stoyanova V. et al. // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* - 1990. - vol. 16. - P. 35 - 42.
59. Petkov V., Mosharrof A., Petrov V. et al. // *Ibid.* - 1990. - vol. 16. - P. 28 - 36.
60. Bhattacharya S., Upadhyay S., Jaiswal A. et al. // *Indian J. Exp. Biol.* - 1993. - vol. 31. - P. 898 - 901.
61. De Noble V. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1987. - vol. 26. - P. 183 - 186.
62. Sarter M. // *Neuropsychobiology.* - 1986. - vol. 15. - P. 192 - 200.
63. Nicholson C. // *Biochem. Soc. Trans.* - 1989. - vol. 17. - P. 83 - 85.
64. Борисюк Б.Б., Кресюн В.И. // *Фармакология ноотропов.* - М., НИИ Фармакологии. - 1989. - С. 91 - 98.
65. Виноградов В.М., Клишов А.А., Катков В.Ф. и др. // *Фармакол. и токсикол.* - 1987. - т. 50. С. 14 - 16.
66. Скоромный Н.А., Бекетов А.И. // *Там же.* - 1991. - т. 54. - С. 21 - 23.
67. Villa R., Arnaboldi R., Gorini A. et al. // *Pharmacol.* - 1989. - vol. 44. - P. 215 - 226.
68. Popov N., Acosta P., Fischmeier H. // *Biomed. Acta.* - 1990. - vol. 49. - P. 393 - 398.
69. Рейхардт Б.А., Белявцева Л.М., Куликов О.Г. // *Бюлл. эксперим. биол.* - 1992. т. 113. - С. 506 - 508.
70. Costall B., Barnes J., Hamon M. et al. // *Pharmacopsychiatry.* - 1990. - vol. 23. - P. 85 - 88.
71. Voronina T.A., Cuterova O.A., Zolotov N.N. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1990. - vol. 183. - P. 236-9.
72. Буров Ю.В., Кадышева Л.В., Воронин А.Е. // *Бюлл. Всес. научн. центра по безопасн. БАВ.* - 1991. - N 2. - С. 4-10.
73. Stancheva S., Alova L. // *Gen. Pharmacol.* - 1991. - vol. 22. - P. 955-958.
74. Кресюн В.И., Рожковский Я.В. // *Бюлл. Эксперим. биол.* - 1990. - Т. 107. - С. 58-60.
75. Кресюн В.И., Рожковский Я.В. // *Патол. физиол. эксп. терап.* - 1993. - N. 1. - С. 5-6.
76. Qian Zeng-Nian, Yu Zheng-Lun, Jin Li-Qing et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* - 1992. - vol. 13. - P. 48-50.
77. Абушов Б.М., Сафаров М.И., Меликов Э.М. // *Макро и микроуровни организации мозга в норме и патологии.* - М. - 1992. - С. 6.
78. Макляков Ю.С., Каркищенко Н.Н., Бардахчан Э.А. и др. // *Эксперим. клин. фармакол.* - 1992. - Т. 55. - С. 9-12.
79. Трофимов С.С., Островская Р.У., Кравченко Е.В. и др. // *Бюлл. эксперим. биол.* - 1993. - Т. 115. - С. 43-45.
80. Cahn R., Charles P., Bozzes M. et al. // *New Trends Clin. Neuropharmacol.* - 1988. - vol. 2. - P. 225-230.
81. Tanaka S., Watanabe S., Kakihata K. et al. // *Arzneim.-Forsch.* - 1992. - vol. 42. - P. 1247-1278.
82. Мутускина Е.А., Гарибова Т.Л., Воронина Т.А. и др. // *Терминальные состояния и постреанимационная патология организма. ИОР РАМН.* - М. - 1992. - С. 25-32.
83. Yatsugi S., Yamamoto T., Ohno M. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1989. - vol. 166. - P. 231-239.
84. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Хромова И.В. и др. // *Фармакол. и токсикол.* - 1987. - Т. 50. - С. 21-24.
85. Зайцев Ю.В., Шабанов П.Д., Богословская С.И. и др. // *Фармакол. и токсикол.* - 1988. - Т. 51. - С. 27-30.
86. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Хромова И.В. и др. // *Фармакол. и токсикол.* - 1990. - Т. 53. - С. 13-16.
87. Gramatte T., Wustmann C., Schmidt J. et al. // *Biomed. Acta.* - 1986. - vol. 45. - P. 1075-1082.
88. Трофимов С.С., Островская Р.У., Смольникова Н.М. и др. // *Фармакол. и токсикол.* - 1991. - Т. 54. - С. 62-64.
89. Островская Р.У., Трофимов С.С., Гудашева Т.А. и др. // *Бюлл. эксперим. биол.* - 1990. - т. 110. - С. 613-616.
90. Романова Г.А., Гудашева Т.А., Добрынин В.И. и др. // *Эксперим. клин. фармакол.* - 1992. - т. 55. - С. 6-8.
91. Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Андреева Т.А. // *Актуальные вопросы эксперим. клин. фармакол.* - Смоленск. 1994. - С. 96-97.
92. Петков В. // *Фармакология ноотропов.* - М.: НИИ фармакологии. - 1989. - С. 20-25.
93. Benesova D., Dlohovkova N., Pavlik A. // *Activ. Nerv. Super.* - 1985. - vol. 27. - P. 284-285.
94. Chen C., Raimie D.G., Green R.W. et al. // *Science.* - 1994. - vol. 266. - P. 291 - 294.
95. Wustmann C., Filscher H.D., Schmidt H.D. // *Biomed. Biochem. Acta.* - 1986. - vol. 45. - P. 549-556.
96. Lubow R.E. // *Psychol. Bull.* - 1973. - vol. 79. - P. 398-421.
97. Ильюченко Р.Ю., Финкельберг А.Л. // *Журн. высш. нервн. деят.* - 1986. - т. 36. - С. 176-178.
98. Ильюченко Р.Ю., Финкельберг А.Л., Ильюченко И.Р. *Взаимодействие полушарий мозга у человека.* - Новосибирск: Наука. - 1989. - 169с.
99. Masotto C., Apud I.A., Racagni G. // *Pharmacol. Reg. Commun.* - 1985. - vol. 17. - P. 749-772.
100. Lin Yu, Phillis J.W. // *Brain Res.* - 1991. - vol. 551. - P. 342-345.
101. Andrade R. // *Ibid.* - 1991. - vol. 548. - P. 81-93.
102. Pepeu G., Spignoli G. // *Progr. Neuro-Psychopharmacol.* - 1989. - vol. 13. - P. 77-88.
103. Ponzio P., Paoli F., Spignoli G. // *Psychopharmacol.* - 1990. - vol. 100. - P. 130-131.
104. Brust P. // *Arzneim. - Forsch.* - 1989. - vol. 39. - P. 1220-1222.
105. Kitamura Y., Kanedo T., Nomura Y. // *Jap. J. Pharmacol.* - 1991. - vol. 55. - P. 177-184.
106. Shin Y.H., Pugsley T.A. // *Life Sci.* - 1985. - vol. 36. - P. 2145-2152.
107. Pavlik A., Benesova O., Dlohovkova N. // *Acta Nerv. Super.* - 1987. - vol. 29. - P. 62-64.
108. Funk K.F., Schmidt I. // *Biomed. Biochem. Acta.* - 1988. - vol. 47. - P. 417-421.
109. Nakahiro M., Fukuchi I., Uchida S. // *Jap. J. Pharmacol.* - 1989. - P. 407-411.
110. Pilch H., Muller W.E. // *Pharmacopsychiatry.* - 1988. - vol. 21. - P. 324-325.
111. Muller W.E. // *Find. Exp. Clin. Pharmacol.* - 1988. - vol. 10. - P. 773-783.
112. Amenta F., Cavalotti C., Franch F. et al. // *Arch. Internat. Pharmacodyn.* - 1989. - vol. 297. - P. 225-234.
113. Uiana G.A.B., Marinho M.M.F., Sousa F.C. // *Life Sci.* - 1992. - vol. 50. - P. 971-977.
114. Quirion R., Albert I., Lapchak P.A., et al. // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1989. - Suppl. - P. 80-84.
115. Гарибова Т.Л., Сопыева Ж.А. // *Фармакология ноотропов.* - М.: НИИ фармакологии. - 1989. - С. 44-52.
116. Гарибова Т.Л., Рожанец В.В., Рахманкулова И.Х. и др. // *Мед.биол.информ.* - 1985. - т. 4. - С. 8-12.
117. Thiebaut M. // *Neurosci. Behav. Res.* - 1985. - vol. 9. - P. 95-100.
118. Izquierdo L., Pereira M.E., Medina J.H. // *Behav. Neural. Biol.* - 1990. - vol. 54. - P. 27-41.
119. Holmes P.U., Drugan R.C. // *Psychofarmacol.* - 1991. - vol. 104. - P. 249-254.
120. File S.E., Pellow S. // *Behav. Brain Res.* - 1988. - vol. 30. - P. 31-36.
121. Morriset R.A., Mott D.D., Lewis D.W. et al. // *J. Neurosci.* - 1991. - vol. 11. - P. 203-209.
122. Mott D.D., Bragdon A.C., Lewis D.W. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1989. - vol. 249. - P. 721-728.
123. Bering B., Muller W.E. // *Arzneim.-Forsch.* - 1985. - vol. 35. - P. 1350-1352.
124. Barone D., Spignoli G. // *Drug. Exp. Clin. Res.* - 1990. - vol. 16. - P. 85-99.
125. Fagg G.E., Foster A.C., Ganony A.H. // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1986. - vol. 7. - P. 357-363.
126. Gasic G.P., Hollman M. // *Annu. Rev. Physiol.* - 1992. - P. 507-586.
127. Guirgea C., Moyersoons F. // *Arch. Internat. Pharmacodyn.* - 1972. - vol. 199. - P. 67-78.
128. Крапивин С.В., Воронина Т.А. // *Фармакол. и токсикол.* - 1987. - т. 50. - С. 17-20.
129. Крапивин С.В., Иосифов Т. // *Фармакология ноотропов.* - М.: НИИ фармакологии. - 1989. - С. 53-57.
130. Ito I., Tanabe S., Kohda A. et al. // *J. Physiol.* - 1990. - vol. 424. - P. 533-543.
131. Xiao Peng, Staubli U., Kessler M. et al. // *Hippocampus.* - 1991. - vol. 1. - P. 373-380.
132. Tang C.-M., Shi Qing-Yao, Katchman A. et al. // *Science.* - 1991. - vol. 254. - P. 288-290.
133. Абрамец И.И., Андреев П.В., Комиссаров И.В. и др. // *Нейрофизиология.* - 1994. - т. 26. - С. 365-372.
134. Kaneko S., Sugimura M., Inoue T. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1991. - vol. 127. - P. 119-128.
135. Kaneko S., Takahashi H., Sugimura N. et al. // *Neurosci. Reg.* - 1990. - Suppl. N 11. - P. 103.
136. Абрамец И.И., Комиссаров И.В., Самойлович И.М. // *Нейрофизиология.* - 1993. - т. 1. - С. 179-184.
137. Xie X., Berger T.M., Barrionuevo G. // *J. Neurophysiol.* - 1992. - vol. 67. - P. 1009-1013.
138. Cohen S.A., Muller W.E. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* - 1990. - vol. 341. - P. 98.
139. Silva A.J., Stevens C.F., Tonegava S. et al. // *Science.* - 1992. - vol. 257. - P. 201-206.
140. Bliss T.U.P., Lomo T. // *J. Physiol.* - 1973. - vol. 233. - P. 357-374.
141. Dunwiddie T., Lynch C. // *Ibid.* - 1978. - vol. 276. - P. 353-367.
142. Malenka R.C. // *Excitatory Amino Acids and Synaptic Transmission.* - London ets.: Academic Press. - 1991. - P. 303-314.
143. Collingridge G.L., Kehl S.J., McLennan H. // *J. Physiol.* - 1983. - vol. 334. - P. 33-48.
144. Griffith W.H. // *J. Neurophysiol.* - 1990. - vol. 63. - P. 491-501.
145. Bashir Z.I., Bortolotto Z.A., Davies C.H. et al. // *Nature.* - 1993. - vol. 363. - P. 347-350.
146. Clements M.P., Bliss T.U.P., Lynch M.A. // *Neuroscience.* - 1991. - vol. 45. - P. 379-389.
147. Staubli U., Kessler M., Lynch C. // *Psychobiology.* - 1990. - vol. 18. - P. 377-381.
148. Krug M., Koch M., Shoof E. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1989. - vol. 173. - P. 223-226.
149. Nicoletti F., Cosalana G., Genazzani A.A. et al. // *Funct. Neurol.* - 1992. - vol. 7. - P. 413-422.
150. Абрамец И.И., Король Т.М., Комиссаров И.В. и др. // *Архив клин. эксперим. мед.* - 1994. - т. 3. - С. 13-18.
151. Дореули Н.В., Чепкова А.Н., Скребицкий В.Г. // *Сб. научн. тр. НИИ мозга.* - 1990. - т. 19. - С. 62-64.
152. Ishihara K., Katsuki H., Sugimura M. et al. // *Neuropharmacol.* - 1989. - vol. 28. - P. 589-573.
153. Sugimura M., Ishihara K., Katsuki H. et al. // *J. Pharmacobio-Dyn.* - 1989. - vol. 12. - P. 771-774.
154. Sakimura K., Kutsuwada T., Ito I. et al. // *Nature.* - 1995. - vol. 373. - P. 151-155.
155. Abeliovich T. // *Cell.* - 1993. - vol. 75. - P. 1253-1259.

Поступила в редакцию 22.01.96