

РОЛЬ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ПРОЦЕССАХ ПАМЯТИ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т. А. Воронина¹

Академик В. В. Закусов внес неоценимый вклад в развитие идей о роли синаптической передачи, как базисного механизма в развитии патологии функций ЦНС и действия психотропных веществ. Как известно, в реализацию процессов памяти вовлекаются все основные нейромедиаторные системы, внутриклеточные сигнальные каскады, вторичные мессенджеры, метаболические, биосинтетические, биоэнергетические изменения и генные механизмы. Результатом этих процессов является усиление синаптической передачи, обеспечение длительной потенциации, улучшение нейрональной пластичности, что обеспечивает стабильные изменения на молекулярном и генетическом уровнях.

В книге “Фармакология центральных синапсов” В. В. Закусов не только акцентировал ведущую роль синаптических процессов в регуляции различных форм поведения, памяти, но и показал ключевое положение этого механизма в реализации действия психотропных препаратов [15]. В частности, им определена активация синаптической передачи в действии веществ со стимулирующим эффектом и ее депримирующее седативными средствами.

Большое внимание в своих работах В. В. Закусов уделял роли пространственно-временного совпадения стимулов для функционирования синаптической передачи. Этот феномен, открытый в конце 1940-х годов Конорским и Хэббом и названный *coincidence-detection rule* определяет правило, согласно которому синаптическая связь между двумя нейронами укрепляется, если активность этих нейронов совпадает во времени. В. В. Закусов впервые показал возможность применения этой теории для реального изучения механизма действия психотропных средств.

Исследования в этом направлении В. В. Закусов осуществлял на созданной им методике суммации импульсов, которую можно определить как идейный аналог современной базисной модели изучения механизмов памяти и действия ноотропов — долговременной потенциации (ДП), которая является уникальной формой синаптической передачи, реализуемой с вовлечением глутаматергической системы. Согласно этой модели короткая высокочастотная электрическая стимуляция приводит к долговременному повышению синаптической проводимости и этот механизм свойственен большинству возбуждающих синапсов ЦНС в гиппокампе (где ДП была описана впервые), коре, миндалинах и в других структурах мозга, связанных с формированием памяти.

В настоящее время глутаматергическая система занимает одну из ключевых позиций при поиске веществ с ноотропным и нейропротекторным действием. Особое внимание в этом аспекте уделяется позитивным модуля-

торам AMPA рецепторов, которые относятся к не-NMDA подтипу глутаматных рецепторов. Препаратами с таким механизмом действия являются анирацетам, ампалекс, S-18986, AMPA-кины, которые активно развиваются за рубежом.

В НИИ фармакологии РАМН создан препарат с ноотропным и нейропротекторным действием нооглютил — (N-5-оксиникотиноил)-L-глутаминовая кислота, который по механизму действия является позитивным модулятором AMPA подтипа глутаматных рецепторов и значительно превосходит по активности пирацетам и его аналоги. В эксперименте на животных нооглютил в диапазоне доз 10 – 100 мг/кг оказывает выраженное антиамнестическое действие в условиях амнезий, вызванных максимальным электрошоком, скополамином, депривацией парадоксальной фазы сна. Препарат ускоряет процесс обучения различным условнорефлекторным навыкам, улучшает фиксацию, консолидацию и воспроизведение памятного следа; обладает способностью восстанавливать нарушенные при различных состояниях функции ЦНС, улучшает память и неврологические показатели у старых крыс, у крысят с дефектами памяти после воздействия перинатальных патогенных факторов (этанол, гипоксия, морфин), у животных, реанимированных после клинической смерти [3, 4, 7, 54].

Нооглютил оказывает выраженное противогипоксическое действие, обладает способностью значительно уменьшать выраженность метаболических изменений в мозге и компонентах крови в острый и посттравматический период черепно-мозговой травмы [4, 7, 20]. Препарат оказывает выраженное церебропротекторное действие при фокальной и глобальной ишемии мозга. Он улучшает состояние микроциркуляторного русла коры большого мозга при ишемии, вызывает снижение агрегации эритроцитов, улучшает снабжение мозговой ткани кислородом и предотвращает активацию процессов перекисного окисления липидов при транзиторной ишемии [13, 54].

По механизму действия нооглютил является позитивным модулятором AMPA рецепторов. Его ноотропные эффекты, так же как и действие анирацетама, устраняются антагонистом AMPA рецепторов — диэтиловым эфиром глутаминовой кислоты [4]. Показано, что нооглютил усиливает ДП в синапсах перфорантного пути на нейронах зубчатой извилины в срезах гиппокампа. Нооглютил вызывает усиление возбуждающего постсинаптического потенциала, генерируемого AMPA с последующим уменьшением десенситизации AMPA рецептора, которое приводит к замедлению деактивации AMPA рецептора [17].

Для процессов памяти представляется важным еще один структурный участок глутаматергического рецептора — глициновый сайт, активация которого также вовлекается в ДП нейронов гиппокампа, а, следовательно и

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

усиление синаптической передачи. Агонисты глицинового сайта — глицин, милаземид, Д-циклосерин — улучшают память в эксперименте на животных и у человека. Высокой ноотропной активностью обладает беглимин (производное бензгидрил-глицина, Р-55), созданный в НИИ фармакологии РАМН в комплексных исследованиях с Одесским государственным университетом (синтез) [6]. Электронная структура беглимина имеет сходство с пираретамом, а наличие глицина определяет особенности механизма и дополнительные свойства в спектре действия этого потенциального ноотропного препарата.

Большое внимание в исследованиях В. В. Закусов уделял ГАМК-ергической системе, которая играет существенную, но не до конца еще выясненную роль в процессах памяти, реализации ДП и синаптической передачи. Известно, что позитивным влиянием на память обладают ГАМК-ергические препараты гаммалон, ГОМК, нейробутал, пантогам, пикамилон, фенибут и фенотропил, которые широко применяются в клинике. Показано, что негативные модуляторы бензодиазепинового рецептора — производные β -карболина (β -ССМ, FG 7142) обладают способностью улучшать процессы обучения и памяти. Так, ноотропными эффектами обладают производные 3,4-тетраметил-1-метил- β -карболина [карбацетам (амбокарб), С-412, С-394, С-410], разрабатываемые в Донецком медицинском университете. Эти вещества, обладающие свойствами парциальных модуляторов ГАМК_A рецептора, оказывают выраженное антиамнестическое действие [17].

В НИИ фармакологии РАМН В. А. Загоревским, путем расчета расположения π и ρ -электронных систем и расстояний между атомами, входящими в полярные центры молекулы, показано электронно-структурное сходство молекулы никотинамида — эндогенного лиганда ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, с одной стороны, и диазепам и пираретама, с другой. На этой основе методом комбинаторной химии синтезированы новые аналоги никотинамида, обладающие ноотропной активностью и значительно превосходящие по анксиолитической активности диазепам, но не обладающие его побочными эффектами [14].

Важная роль в регуляции синаптической передачи, нейродегенеративных процессов принадлежит нейропептидам. Показано, что эндогенные нейропептиды, такие как АКТГ и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, тиролиберин, субстанция Р и др. вовлекаются в процессы обучения и памяти. В связи с этим делаются попытки создания синтетических аналогов этих пептидов, которые позволили бы избежать нежелательных эндокринных эффектов и сделать молекулу более устойчивой к разрушению при введении вещества внутрь. Аналог АКТГ₄₋₁₀ — ORG2766 значительно превосходит свой родоначальный аналог по активности, вызывая улучшение памяти в дозах 0,5–1 нг/кг, а соединения НОЕ427 и ORG31433 из этого же ряда оказались еще более активными. Особенностью действия всех этих пептидов является колоколообразная кривая зависимости доза-эффект и инверсия эффекта в высоких дозах. Ноотропной активностью обладают аналоги вазопрессина, например, аргинин-вазопрессин, Org 5667, а также фрагмент окситоцина алапид.

Введение в структуру фрагмента АКТГ стабилизирующей группы (пролил-глицин-пролил) позволило создать препарат семакс, содержащий 7 аминокислот (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и обладающий выраженными ноотропными и нейропротекторными свойствами [1]. В опытах на животных показано, что семакс в дозах 0,015 и 0,05 мг/кг внутривенно оказывает облегчающее влияние на процессы обучения и памяти, обладает выраженным противогипоксическим свойством, повышает устойчивость крыс к циркуляторной гипоксии. Семакс успешно прошел клинические испытания, разрешен для широкого медицинского применения и промышленного производства в качестве ноотропного и нейропротекторного средства.

В НИИ фармакологии РАМН при использовании пептидного дизайна на основе пролина синтезированы пептидные аналоги пираретама — ацилпролил дипептиды, из которых наиболее эффективным оказалось соединение ГВС-111 (ноопепт) — этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина [12, 21, 24, 35, 45]. В эксперименте установлено, что ноопепт оказывает позитивное влияние на мнестические функции: улучшает различные фазы формирования памяти, оказывает антиамнестический эффект при шоковой и скополаминовой амнезиях, предупреждает нарушения умственной деятельности, повышает резистентность организма при различных патологических состояниях: травме и ишемии мозга, пренатальной алкоголизации и гипоксии, а также при старении. По ноотропной активности ноопепт превосходит пираретам в сотни раз и имеет более широкий спектр позитивных эффектов на память. Механизм действия ноопепта, как и других ноотропных препаратов, мультикомпонентный, одним из важных звеньев его механизма является наличие у него холинопозитивного эффекта. Показано, что основным метаболитом ноопепта является циклопролилглицин, обладающий высокой антиамнестической и анксиолитической активностью. Он обнаружен в мозге животных в качестве эндогенной субстанции. Нейропротективное действие ноопепта определяется его антиоксидантной активностью, способностью блокировать кальциевые и калиевые каналы, снижать глутаматную токсичность, оказывать противовоспалительное и тромболитическое действие. Ноопепт находится на II стадии клинического изучения.

Одним из путей усиления пептидергической нейротрансдукции является ингибирование некоторых пептидаз мозга, в частности, пролилэндопептидазы (ПЭП), которая играет существенную роль в метаболизме пролинсодержащих нейропептидов, таких как субстанция Р, аргинин-вазопрессин и тиролиберин. Эти нейропептиды обладают способностью усиливать мнестические процессы, их уровни в мозге значительно уменьшены у больных с нарушениями памяти, в том числе при болезни Альцгеймера. Показано также, что ПЭП участвует в генерации β -амилоида в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. В связи с этим предпринимаются попытки создания НП на основе ингибиторов ПЭП. Существенный интерес представляет JTP-4819- (S)-2-[[S]-2-(оксиацетил)-пирролидинил]карбонил]-N- (фенилметил)-1-пирролидин карбоксамид, который устраняет деградацию субстанции Р, аргинин-вазопрессина и тиролиберина в коре

и гиппокампе, обладает антиамнестическим свойством и улучшает память у старых крыс.

В НИИ фармакологии РАМН созданы соединения дипептидной природы (ЗП-14 и ЗП-22), обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении ПЭП, субстратом для которой является главным образом тиролиберин. Эти вещества в дозах 0,1 – 2 мг/кг при введении внутрь оказывают выраженное позитивным влияние на процессы обучения и памяти, оказывают антиамнестическое действие при различных видах амнезий, вызывают анксиолитический эффект [8, 11, 52]. Вещества корректируют нарушения функций ЦНС при старении, значительно улучшая мнестические показатели и нормализуя сон. Кроме того, они устраняют судорожные и поведенческие проявления абстинентного синдрома, вызванного отменной длительности введения бензодиазепинов и барбитуратов, а также предупреждают развитие нарушений эмоционального статуса и памяти, которое наблюдается у пренатально морфинизированного потомства. Изучение механизма действия веществ показало, что степень выраженности их позитивного влияния на память находится в прямой зависимости от ингибирующего действия на ПЭП.

Согласно синапсо-мембранной гипотезе памяти, механизм ее формирования определяется структурно-функциональными изменениями в мембране, которые включают стабилизацию конформационных синаптических мембранных протеиновых макромолекул, в результате чего происходит активация синаптической передачи. С другой стороны, вызываемые свободными радикалами (СР) поражения в мембране и клетке играют важную роль в старении и патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе при нарушении памяти, деменциях и ишемии мозга [16, 48].

В связи с этим вещества, обладающие мембранопротекторным действием, способные противостоять действию СР, рассматриваются как перспективные средства в качестве ноотропных, нейропротекторных препаратов. К числу ноотропных препаратов с антиоксидантным механизмом действия относятся меклофеноксат и фосфотидилсерин (природный компонент фосфолипидной мембраны), которые проявили эффективность в клинических исследованиях с применением двойного слепого контроля у больных с нарушением памяти. Антиоксидантной активностью обладает ряд других веществ с ноотропным действием: пиритинол, сабелузол, экстракт жень-шеня, тириладид месилат, производное альфа-токоферола (U-78517F).

На основе этих представлений в НИИ фармакологии РАМН создан мексидол — оригинальный препарат с антиоксидантным, мембранопротекторным механизмом действия (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат), обладающий ноотропным, нейропротекторным, анксиолитическим свойством [2, 10, 13, 23]. Синтез мексидола осуществлен Л. Д. Смирновым и К. М. Дюмаевым [25]. Мексидол обладает уникальным спектром фармакологических эффектов и, наряду с выраженным ноотропным действием, оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, анксиолитическое, антистрессорное, церебропротекторное и противосудорожное действие, устраняет дефицит функций ЦНС при старении, а также обладает

выраженной способностью усиливать эффекты известных препаратов [5, 10, 53, 55].

Мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидоинозита) уменьшает вязкость липидного бислоя [13]. Вызываемое мексидолом повышение функциональной активности биомембран приводит к стабилизации конформационных изменений белковых макромолекул синаптических мембран и активации синаптических процессов. Мексидол оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторные комплексы клеточных мембран мозга, в частности, ГАМК-бензодиазепиновый и ацетилхолиновый, изменяя их конформацию и увеличивая способность к связыванию специфических лигандов [23, 51].

Мексидол широко применяется в клинике при различных заболеваниях, сопровождающихся расстройствами памяти, внимания, нарушением умственной работоспособности. Лечебный эффект мексидол оказывает у пожилых и старых пациентов, в том числе с психическими и неврологическими расстройствами позднего возраста, атеросклерозом головного мозга [22]. Высокую эффективность мексидол проявил при лечении дефицита когнитивных функций у ликвидаторов Чернобыльской АЭС.

Мексидол эффективен при всех формах острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и связанных с ней заболеваний, в том числе церебральных инсультов и их последствий, при дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии [18, 26, 27], невротических и невротоподобных расстройствах с проявлением тревоги, страха, эмоционального напряжения [19], острой интоксикации нейролептиками. Мексидол оказывает выраженное антиалкогольное действие (быстрое купирование абстинентного синдрома, протрезвляющее действие, лечение острых отравлений, снижение мотивации). Мексидол обладает также способностью преодолевать резистентность организма к действию психотропных препаратов и усиливать их действие, что позволяет снизить их терапевтическую дозу и побочные эффекты. В связи со способностью повышать устойчивость организма к действию различных экстремальных повреждающих факторов мексидол рекомендуется лицам, деятельность которых связана с работой в чрезвычайных и осложненных ситуациях.

В последние годы наиболее впечатляющие результаты при исследовании механизмов синаптической пластичности получены при анализе внутриклеточных каскадов. Определен целый ряд сигнальных процессов, которые активируются нейротрофическими факторами и нейромедиаторами и участвуют в синаптической передаче, ДП, выбросе нейромедиаторов, восстановлении связей между нейронами после травмы, играют существенную роль в процессах памяти, нейродегенерации, развития стресса, депрессивных состояний.

Нейротрофины (НТ) являются секретируемыми полипептидами, которые связывают и активируют тропомиозин рецептор киназу (Trk) — трансмембранный рецептор тирозин — киназы. Наиболее известными НТ являются

фактор роста нервов (NGF), мозгоспецифический нейротрофический фактор (BDNF), НТ-3 и НТ-4/5, фактор роста фибробластов (FGF). Сигнальные каскады, активируемые НТ, приводят к множественной экспрессии протеинов, их модификации и транслокации, что обеспечивает выживание нейрона. Например, связывание BDNF, НТ-4/5, с TrkB рецепторами запускает Ras-MAP киназный каскад, что стимулирует экспрессию генов и трансляционную активацию, включая синтез AMPA рецептора [39].

Получены доказательства, что НТ, в особенности BDNF, играют существенную роль в процессах памяти, ДП, синаптической передачи [29, 37]. Эффекты НТ на нейрональную морфологию и функциональные связи выявлены в опытах *in vitro* и *in vivo*. Показано, что НТ оказывают влияние как на кратковременные, так и долговременные эффекты, изменяя синаптическую передачу, прежде всего в возбуждающих нейронах [50]. Имеются данные о нейропротекторных свойствах НТ на моделях патологии памяти и при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера и амиотрофический латеральный склероз [31, 56].

Долгое время оставалось неясным, каким образом сигнал, генерируемый НТ, проходит длинную дистанцию от окончания аксона к телу клетки. Согласно сигнальной эндосомной модели, после связи НТ с Trk рецептором НТ-рецепторный комплекс поступает внутрь аксона через механизм клатрин-медируемого эндоцитоза; при этом везикулы становятся специализированными эндосомами, которые служат платформами для НТ – Trk и транспортируются ретроградно к клеточному телу [34, 36]. Везикулосвязанный НТ – Trk рецептор остается аутофосфорилированным и способен выполнять функцию уникального сигнализатора, способствующего выживанию. Таким образом, эндосома, содержащая активированный Trk, является как сигнализирующей платформой, так и “шаттлом”, обеспечивающим движение от дистального аксона к телу клетки. Открытие роли перемещения рецепторов в регуляции синаптической пластичности и нейропередачи является наиболее важным открытием в познании сигнальных механизмов.

Среди миметиков НТ ведется поиск средств лечения нейродегенеративных заболеваний, нарушений памяти, депрессии, ожирения [43]. Исследования осуществляются среди веществ, которые прямо активируют Trk рецептор, модулируют действие НТ на Trk рецепторы, вызывают непрямую активацию Trk рецепторов, влияют на экспрессию или секрецию НТ (например, агонисты и позитивные модуляторы AMPA рецепторов) и действуют на внутриклеточные сигнальные пути (по цепочке событий “ниже” Trk рецептора) или независимо от Trk рецептора. Многие из этих новых веществ обладают выраженными эффектами в эксперименте. Следует отметить, что прямое воздействие на рецепторы НТ может приводить к побочным эффектам (возникновение боли, провоцирование карциногенеза и др.).

Исключительную роль в развитии нейродегенерации имеет c-Jun N-концевая киназа (JNK), которая входит в семейство стресс-активируемых протеинкиназ (SAPKs). Ее активация приводит к нейрональной атрофии, наблюдаемой при болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, инсультах [30, 49]. Наибольшую перспективу сре-

ди ингибиторов JNK сигнального каскада имеет соединение CEP-1347 (Cephalon Inc), которое обладает высокой нейропротективной активностью в опытах *in vivo* и *in vitro*, в частности, ослабляет действие оксидантов и β -амилоида, защищает холинергические нейроны от дегенерации, предупреждает развитие нарушений, вызванных нейротоксином МРТР, и гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции. CEP-1347 находится на II фазе клинического изучения.

Получены новые данные о механизмах синаптической передачи с участием Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII), которая фосфорилирует субъединицу AMPA рецептора, что вызывает увеличение ионной проводимости, а также облегчает доставку дополнительных AMPA рецепторов к синапсу. Показано, что у нокаутированных CaMKII мышей наблюдается дефицит когнитивных функций и снижение синаптической пластичности [33]. В нейрональном выживании и нейродегенерации принимает участие также гликоген синтазкиназа β (GSK3 β), которая участвует в образовании бляшек и накоплении нейрофибрилляторных сплетений при болезни Альцгеймера [38, 40].

Давно известно, что нейрон обладает уникальной способностью среди тысяч синаптических входов различать синапсы, стимулированные впервые и активированные ранее, делая это различие посредством установления метки на синапсе, который однажды был стимулирован. Но только в последние годы показано, что представляет собой эта метка и как она устанавливается [41, 44]. Показано, что синаптическая пластичность, лежащая в основе долговременной памяти, контролируется регулируемой трансляцией мРНК запасов в дендритах, в результате чего продуцируются особые протеины, которые служат метками, делают пластичным стимулированный синапс и определяют синаптическую передачу [28, 47]. Факторами, которые контролируют избирательную РНК трансляцию в дендритах, являются СРЕ (цитоплазматический полиаденил элемент) связывающий протеин [42, 46] и FMRP (fragile X mental retardation protein) — протеин, задерживающий умственное развитие [32].

Таким образом, сигнальные механизмы, определяющие синаптическую пластичность, расширяют свое традиционное значение как линейные сигнальные каскады, и исследование веществ, оказывающих на них модулирующее действие, является одним из наиболее перспективных направлений целенаправленного поиска новых веществ, влияющих на память, нейродегенерацию, депрессию и другие нарушения функций ЦНС.

Работа выполнена при поддержке INTAS (грант № 00-711) и гранта РФФИ 03-04-49223.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. П. Ашмарин, В. Н. Незавибатько, Н. Ф. Мясоедов и др., *Ж. выш. нервн. деят.*, 47(2), 420 – 430 (1997).
2. Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев., *Бюл. exper. биол.*, 5, 519 – 522 (1985).
3. Т. А. Воронина, Т. Л. Гарибова, И. В. Хромова, *Фармакол. и токсикол.*, 50(3), 21 – 23 (1987).
4. Т. А. Воронина, *Экспериментальная психофармакология ноотропов.- Фармакология ноотропов*, А. В. Вальдман, Т. А. Воронина, (ред.), Медицина, Москва (1989), сс. 8 – 19.

5. Т. А. Воронина, О. А. Кутепова, Н. Н. Золотов, *Бюл. exper. биол.*, **3**, 314 – 316 (1989).
6. Т. А. Воронина, И. Х. Рахманкулова, О. П. Руденко и др., *Хим.-фарм. ж.*, **1**, 35 – 37 (1989).
7. Т. А. Воронина, Т. Л. Гарибова, Е. А. Кузнецова и др., *Фармакол. и токсикол.*, **53**(4), 13 – 16 (1990).
8. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
9. Т. А. Воронина, *Вестн. РАМН*, **9**, 27 – 34 (2000).
10. Т. А. Воронина, *Психофармакол. и биол. наркология*, **1**, 2 – 12 (2001).
11. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 4 – 17 (2002).
12. Т. А. Гудашева, С. С. Трофимов, Т. А. Воронина и др. *Бюл. exper. биол.*, **126**(3), 314 – 316 (1989).
13. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Москва, 271 с. (1995).
14. В. А. Загоревский, Р. А. Ахундов, Т. А. Воронина, *Фармакология ноотропов*, А. В. Вальдман, Т. А. Воронина (ред), Москва (1989), сс. 104 – 111.
15. В. В. Закусов, *Фармакология центральных синапсов*, Москва (1973).
16. Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова, *Окислительный стресс*, Москва (2001).
17. И. В. Комиссаров, *Синаптические ионотропные рецепторы и познавательная деятельность*, Донецк (2001).
18. Н. В. Миронов, В. В. Руднева, И. И. Горайнова, *Кремлевская медицина. Клинический вестник. Неврология*, **2**, 56 – 59 (2001).
19. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, С. А. Сюняков, Т. П. Сафарова, *Мат. Смп. "Медицина и охрана здоровья. Медтехника и аптека"*, Тюмень (1997), сс. 85 – 87.
20. В. Е. Новиков, Л. А. Ковалева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(1), 59 – 61 (1997).
21. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 72 (2002).
22. А. Н. Пятницкий, Е. С. Телешова, О. Б. Яковлева, *Бюл. ВНИЦ БАН, Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксипина и мексидола*, Москва (1992), сс. 58 – 60.
23. С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, Т. А. Воронина и др., *Хим.-фарм. ж.*, **2**, 134 – 137 (1987).
24. С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина и др., Патент РФ 2119496 (1998).
25. Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, *Хим.-фарм. ж.*, **4**, 28 – 44 (1982).
26. Б. А. Спасенников, *Дисциркуляторная энцефалопатия*, Изд. Ретан – Тиква – Израиль (1996).
27. З. А. Суслина, *Ж. лечение нервных болезней*, **1**, 3 – 7 (2001).
28. G. Aakali, W. B. Smith, N. Nguyen, et al., *Neuron*, **30**, 489 – 502 (2001).
29. M. F. Barry and E. B. Ziff, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**(3), 279 – 286 (2002).
30. D. Bozyczko – Coyne, M. S. Saporito, and R. L. Hudkins, *Curr. Drug Target — CNS and Neurol. Disord.*, **1**, 31 – 49 (2002).
31. J. D. Cooper, A. Salehi, J. D. Delcroix, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 10439 – 10444 (2001).
32. J. C. Darnell, K. D. Jensen, P. Jin, et al., *Cell*, **107**, 489 – 499 (2001).
33. C. C. Fink and T. Meyer, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**(3), 293 – 299 (2002).
34. D. D. Ginty and R. A. Segal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**(3), 268 – 274 (2002).
35. T. A. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**(2), 151 – 157 (1996).
36. C. L. Howe, J. S. Valletta, A. S. Rusnak, et al., *Neuron*, **32**, 801 – 814 (2001).
37. D. R. Kaplan and F. D. Miller, *Neuron*, **10**, 381 – 391 (2000).
38. M. D. Kaytor and H. T. Orr, *Neuron*, **12**(3), 275 – 278 (2002).
39. A. Klinsova and W. Greenough, *Neuron*, **9**(2), 203 – 208 (1999).
40. J. J. Lucas, F. Hernandez, P. Gomez – Ramos, et al., *EMBO J.*, **20**, 27 – 39 (2001).
41. R. C. Martin, M. Barad, and J. Kandel, *Curr Opin. Neurobiol.*, **10**, 587 – 592(2000).
42. R. Mendez and J. D. Richter, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2**, 521 – 529 (2001).
43. S. J. Pollack and S. J. Harper, *Curr. drug Target — CNS and Neurol. Disord.*, **1**, 59 – 80 (2002).
44. J. D. Richter and L. J. Lorenz, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**(3), 300 – 304 (2002).
45. S. B. Seredenin, T. A. Voronina, T. A. Gudasheva, et al., US Patent № 5, 439, 930, (1995). Патент РФ 2119496 (1998).
46. K. Si, M. Giustetto and E. R. Kandel, *Soc. Neurosci.*, **682**, 3 – 10 (2001).
47. O. Steward and E. M. Schuman, *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 299 – 325 (2001).
48. B. J. Tabner, S. Turnbull, O. M. El-Agnaf, et al., *Curr. Topics Med. Chem.*, **1**(6), 507 – 518 (2001).
49. C. V. Troy, S. A. Rabacchi, Z. Xu, et al., *J. Neurochem.*, **77**, 157 – 164, (2001).
50. G. Turrigiano and M. T. Greenberg, *Curr Opin. Neurobiol.*, **12**(3), 241 – 243 (2002).
51. T. A. Voronina and S. B. Seredenin, *Ann. Ist. Super. Sanita*, **24**, 461 – 466 (1988).
52. T. A. Voronina, O. A. Kutepova, and N. N. Zolotov, *Europ. J. Pharmacol.*, **183**, 2369 (1990).
53. T. A. Voronina, L. N. Nerobkova, O. A. Kutepova, et al., *Ann. Ist. Super. Sanita*, **26**, 55 – 60 (1990).
54. T. A. Voronina, *Neuropharmacology, Harwood Acad. Publ. GmbH, UK.*, **2**, 51 – 108 (1992).
55. T. A. Voronina, *Alzheimer disease: therapeutic strategies*, Birkhauser, Boston, 265 – 269 (1994).
56. A. Wu and W. C. Mobley, *J. Neurosci.*, **21**, 5406 – 5416 (2001).

Поступила 13.01.03

THE ROLE OF SYNAPTIC TRANSMISSION IN MEMORY, NEURODEGENERATIVE PROCESSES, AND MECHANISM OF NEUROTROPIC DRUG ACTION

T. A. Voronina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

Academician Zakusov, in his book *Pharmacology of Central Synapses* (Moscow, 1973), emphasized the central role of synaptic processes in regulation of various forms of behavior, memory, and psychotropic drug action. The paper considers most promising directions in the search for substances possessing nootropic and neuroprotector properties, many of which were developed at the Institute of Pharmacology based on the notion about synaptic processes. These investigations led to the creation of well-known drugs such as mexidole, noopept, nooglutyl, beglimin, etc. Special attention is devoted to the implementation and modern development of the ideas of Academician Zakusov. Recent data are presented on the role of neuropeptides, neurotrophins, and intracellular signaling mechanisms in synaptic plasticity, memory processes, and development of neurodegenerative states.