

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПСИХОСТИМУЛЯЦИИ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА СПУСТЯ

Э. Б. Арушанян¹

В 60-е годы минувшего столетия в Институте фармакологии РАМН по инициативе В. В. Закусова, отличавшегося удивительной дальновидностью, был развернут комплекс исследований, направленных на определение роли моноаминергических механизмов в действии психотропных средств. Позднее полученные результаты опубликованы в сборнике под его редакцией [12]. В то время изучение моноаминов, которое приняло сегодня необычайные масштабы, только начиналось в мировой фармакологии. Тем самым жизнь в очередной раз подтвердила прозорливость нашего выдающегося соотечественника.

Тогда же В. В. Закусов инициировал работы на кафедре фармакологии Читинского медицинского института по изучению дофаминергического компонента в эффекте психостимуляторов. На основании полученных фактов нами была разработана оригинальная по тем временам концепция клеточной и системной организации специфической активности психомоторных стимуляторов, изложенная в ряде обобщающих публикаций [4, 7, 8]. С тех пор по данной проблеме в психофармакологии накоплено достаточное количество новых сведений, совершен ряд поистине революционных открытий в науке о мозге. Все это в преддверии столетия со дня рождения В. В. Закусова побуждает с современных позиций вернуться к обсуждению клеточных механизмов лекарственной психостимуляции. Интерес к препаратам указанной группы оправдан и в связи с тем, что в последнее время они заметно чаще становятся источником лекарственной зависимости.

Известно, что специфическая активность психостимуляторов в первую очередь состоит в устранении функциональной умственной недостаточности в виде психического и физического утомления. За этим скрывается улучшение процессов высшей нервной деятельности, включающее изменение памяти и обучения, восприятия и внимания, эмоционально-мотивационной реактивности и физической работоспособности. В основе же лежат комплексные сдвиги в сопряженной деятельности коры большого мозга, являющейся, безусловно, главным объектом лекарственного вмешательства, со значительным числом подкорковых образований переднего мозга.

Как очевидно, сложная нейрофизиологическая природа психостимуляции должна предполагать ее гетерохимизм, необходимость вовлечения в эффект веществ различных нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов. К ним прежде всего следует отнести моноаминергические системы мозга, заинтересованность которых в генезе психостимуляции в прошлом обосновывалась,

пожалуй, наиболее подробно. Хотя и в данном направлении за последние годы достигнут существенный прогресс, несомненной новизной и значимостью (по излагаемым ниже мотивам) отличаются сведения об активном участии в действии психостимуляторов нейромедиаторных аминокислот, нейротрофинов и ранних генов.

Объединительный фундамент для трактовки физиологического смысла участия всей этой сложной системы нейрохимических сдвигов в феномене психостимуляции, по нашему мнению, надо искать в новом взгляде на процессы, определяющие пластичность в организации нервной деятельности.

Повышение функциональной пластичности мозга как возможная основа лекарственной психостимуляции

Все содержание психостимулирующего эффекта можно свести к лекарственной оптимизации функциональной пластичности мозга, особенно в условиях ее предшествующего ограничения. Под пластичностью в широком понимании этого термина подразумевают множество физиологических и нейрохимических сдвигов, спровоцированных различными эндогенными и экзогенными воздействиями и направленных на повышение надежности в работе мозговых аппаратов. Важно, что подобные процессы развиваются сравнительно быстро и достаточно устойчивы во времени [14, 15].

Именно с таких позиций правомерно подойти к происхождению главных слагаемых специфического действия психомоторных стимуляторов. Речь идет об особенностях свойственной им оптимизации памяти и обучения, обеспечении более устойчивого внимания и восприятия, повышении эмоционально-мотивационного настроения, стабилизации физической работоспособности. Мало того, для большинства веществ данной группы характерно развитие феномена сенситизации в виде устойчивого сохранения на протяжении длительного срока повышенной чувствительности к повторному активирующему воздействию самого вещества либо другого фактора на фоне даже однократного предварительного введения препарата.

Наиболее удобным модельным состоянием для интерпретации сущности такого рода фармакологических сдвигов, на наш взгляд, может служить явление долговременной посттетанической потенциации в виде увеличения возбудимости нейронов после их кратковременной, но интенсивной синаптической бомбардировки. Впервые она описана при изучении электрических процессов в гиппокампе при тетанизации его афферентных входов. Долго длящаяся потенцияция — хороший пример синаптической пластичности, интересной тем, что в ее организацию вовлекается широкий круг синапсов, в

¹ Кафедра фармакологии Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355024, ул. Мира, 310.

том числе ранее молчавших, с возникновением новых межнейрональных функциональных связей, которые лежат в основе обучения и памяти, прочих составных элементов психостимулирующего эффекта, а также сенситизации.

Прямо противоположный функциональный и нейрохимический смысл имеет феномен долговременной синаптической депрессии. Она развивается при низкой (ослабленной) частоте приходящей к нейронам импульсации и, вероятно, может быть принята за нейрофизиологический коррелят утомления, являющегося необходимым фоном для максимального проявления специфического действия психостимуляторов.

Прогресс в изучении нейрохимической природы лекарственной психостимуляции стал возможен благодаря как исследованию клеточных механизмов функциональной пластичности на модели усиления или ослабления долговременной синаптической потенциации, так и в связи с рядом других достижений современной нейрохимии. К ним надо отнести получившее за последние годы признание в нейрофизиологии представление об объемной передаче информации в качестве распространенного способа межнейронального взаимодействия. Уходит в прошлое его унитарное понимание, которое базировалось на синаптической теории и исключительной роли синапсов в процессе передачи сигналов от клетки к клетке.

Теперь доказано, что большинство синапсов мозга принадлежит к открытому типу, в силу чего высвободившийся медиатор через внеклеточное пространство способен диффундировать на довольно значительные расстояния. При этом в процесс будут вовлечены внесинаптические рецепторы своего и соседних нейронов, причем плотность рецепторных структур за пределами традиционного синапса порой оказывается существенно выше. Достаточно сказать, что до 70 % варикозов дофаминергических аксонов являются асинаптическими, хотя и способны активно выделять медиатор [25, 94].

Поскольку в естественных условиях и под влиянием веществ в межклеточную среду могут поступать различные медиаторные соединения, на внесинаптическом уровне возникают предпосылки для чрезвычайно сложных отношений между медиаторами. В них участвуют не только и не столько соматодендритные, сколько пресинаптические рецепторы. За счет этого создаются возможности для весьма гибкой, высоко пластичной организации работы нейрональных ансамблей, обуславливая тем самым комплексный, гетерохимический характер фармакологического ответа.

Функциональная пластичность зависит и от структурных перестроек на уровне отдельных нейронов и их ансамблей. В последние годы показано, что нейрогенез, регенеративные явления возникают и в зрелом мозге. Более того, обоснована вероятность срочных морфологических сдвигов в процессе синаптической передачи, обеспечивающих повышение ее эффективности [10]. Естественно, что такого рода быстрые структурные перестройки могут оказываться мишенью для фармакологических средств, в частности, психостимуляторов.

В пластичность синаптической передачи, согласно современным представлениям, серьезный вклад вносят из-

менения, которые происходят на генетическом уровне, сдвиги в ядерном аппарате клеток. Экспрессия различных генов прямо заинтересована в формировании памяти и обучения, сложных поведенческих актов [2]. Это уже априори дает право предполагать их вовлечение в специфическую активность психостимулирующих средств.

Наконец, признано, что фундаментальное значение для организации высокой пластичности нервных реакций играют ионы кальция. Четко сформировалось понимание того, что внутриклеточный кальциевый сигнал выполняет универсальную роль во всех пластических перестройках, происходящих в нейронах в виде как кратковременных, так и долго длящихся морфо-функциональных сдвигов, которые участвуют в том числе в генезе длительной потенциации [14]. Потому именно здесь порой надо искать ответ на вопрос о первичных молекулярных мишенях психофармакологического воздействия.

Значимость для психостимуляции перечисленных выше положений так или иначе затрагивается в дальнейшем при описании нейрохимических механизмов фармакологического ответа.

Моноаминергические механизмы

В настоящее время можно считать убедительно аргументированным факт участия моноаминергических систем мозга в специфическом и побочном действии различных психостимулирующих средств. В первую очередь это касается так называемых непрямых стимуляторов, влияющих преимущественно на функцию подкорковых центров. К их числу принадлежат амфетаминоподобные соединения фенилалкилового ряда — d-амфетамин, d- и l-рацемат амфетамина (фенамин), метамфетамин (первитин), метилфенидат (риталин), а также сиднонимины (сиднокарб и сиднофен). Они обладают свойствами центральных симпатомиметических аминов и потому универсально усиливают функцию всех основных моноаминергических синапсов, передатчиками в которых служит дофамин, норадреналин и серотонин. В эффекте ксантиновых производных (кофеин), по распространенным прежде представлениям, вмешательство в нейромедиаторные процессы не играет решающей роли.

Определяющим моментом в фармакодинамике амфетаминоподобных соединений (в основном обсуждаемых ниже) следует признать активацию дофаминергической передачи. Вклад двух других моноаминергических систем в специфическую активность психостимуляторов остается не до конца ясным.

Дофаминергические механизмы. Согласно ранее полученным фактам, большинство психомоторных стимуляторов повышают функцию дофаминергических (ДА) синапсов за счет усиления выброса медиатора в синаптическую щель и ограничения его обратного захвата. Такой вывод в прошлом базировался на косвенных фактах. В 90-е годы эти сведения были прямо подтверждены и во многом уточнены благодаря внедрению в практику экспериментальной психофармакологии метода микродиализа с перфузией отдельных мозговых структур у свободно передвигающихся животных. Теперь подробно изучены ДА системы мозга и установлены особенности рабо-

ты ДА нейронов, в частности, при действии психостимуляторов.

Показано, что расположенные в среднем мозге тела ДА клеток служат источником трех восходящих рострально систем: мезокортикальной, мезолимбической и нигростриатной, иннервирующих соответственно кору большого мозга, лимбические ядра переднего мозга и полосатое тело [9, 23]. Усиливая ДА влияния, психостимуляторы, естественно, меняют функциональное состояние указанных образований, каждое из которых вносит свой вклад в картину фармакологического ответа.

ДА иннервация преимущественно фронтального неокортекса, как очевидно, несет ответственность за поведенческие сдвиги, вызываемыми веществами. Однако эти сдвиги в значительной мере могут определяться и усилением нигростриатной ДА передачи. На протяжении ряда лет мы последовательно отстаивали точку зрения на полосатое тело как полифункциональное образование, участвующее не только в регуляции моторики (традиционное представление), но и высшей нервной деятельности, а потому напрямую заинтересованное в происхождении специфического эффекта психотропных средств [3, 34].

Нейрофизиологические находки последнего времени хорошо согласуются с такой позицией, отводя хвостатому ядру важное место в организации сложных форм адаптивного поведения [28]. Эта крупная по размерам ассоциативная структура среди прочего включена в обеспечение функциональной пластичности мозга на системном уровне. Усиление психостимуляторами выброса значительных порций стриатного ДА во внеклеточное пространство носит дозозависимый характер и прямо коррелирует с изменениями в психической и двигательной сферах. В самом стриатуме медиатор выполняет и тормозную, и возбуждающую миссию, однако, в конечном счете, эффект психостимуляторов, вероятно, должен сводиться к ослаблению в целом депримирующих свойств ядра [18], что может служить дополнительным фактором опосредованной вторичной психомоторной стимуляции.

При изучении психостимулирующих средств исследователи в области молекулярной психофармакологии в последнее время все чаще обращаются к анализу нейрохимических процессов в прилежащем ядре перегородки (*n. accumbens*). С изменением его функции веществами сегодня связывают развитие фармакологических сдвигов в поведении, эмоциональной реактивности животных и даже формировании лекарственной зависимости. Это образование признается одним из главных объектов управления мезолимбическими ДА проекциями. Между тем еще в 70-е годы мы пытались привлечь внимание отечественных психофармакологов к необходимости углубленного изучения данной структуры мозга как в силу ее ДА иннервации, так и из-за функционального своеобразия, обусловленного связующим положением между центрами лимбической системы, с одной стороны, и базальными ганглиями, с другой [5].

Амфетаминоподобные стимуляторы разными способами усиливают передачу в ДА синапсах. При этом боль-

шее значение придают их влиянию на систему высвобождения и обратного транспорта медиатора. В самом деле, дополнительное ингибирование осуществляющего этот процесс транспортера с помощью GBR-12909 выражено усиливает обусловленное амфетамином повышение уровня внеклеточного ДА в полосатом теле одновременно с усилением локомоторной активности. С другой стороны, избирательное подавление механизма высвобождения ДА посредством SGS-107746В приводит к ограничению подвижности животных и ослабляет лекарственную стимуляцию поведения. Знаменательно, что психостимулятор способен усиливать выброс ДА даже в культуре катехоламинергических нейронов, лишенных синаптических связей [22, 53, 65].

Как известно, ДА нейроны оперируют посредством нескольких подтипов рецепторов, обладающих разными функциональными свойствами и неодинаковой локализацией. Они принадлежат к числу метаботропных и подразделяются на два семейства — D₁- и D₂-подобные (последние включают D₃ и D₄ подтипы). Рецепторы D₂ и D₃, располагаясь на соматодендритной мембране и терминалях самих ДА нейронов, выполняют роль ауторецепторных аппаратов, ограничивающих импульсную активность клеток и тормозящих процессы синтеза медиатора [21]. Вот почему возникающее под влиянием психостимуляторов повышенное внеклеточное накопление медиатора по принципу обратной связи оборачивается ингибированием ритмики нейронов [87, 95].

Многие поведенческие эффекты психостимуляторов, очевидно, реализуются при участии D₁ рецепторов, судя по высокому уровню экспрессии их мРНК в стриатуме, обонятельном бугорке, прилежащем ядре перегородки и, хотя в меньшей степени, они достаточно представлены в коре и гиппокампе. После блокады D₁ рецепторов селективным антагонистом SCH-23390, но не сульпиридом (ингибитор D₂ рецепторов), ослабевают процессы обучения и внимания, выраженность поведенческой активации после введения амфетамина [13, 40, 58]. У грызунов в действии психостимуляторов на эмоционально-мотивационную сферу в большей мере, видимо, заинтересованы рецепторы, типа D₃, плотность которых высока особенно на периферии (в скорлупе) прилежащего ядра. При самовведении крысами низких доз амфетамина (0,25 мг/кг) здесь наблюдается 20-кратный прирост концентрации ДА, а инъекции вещества прямо в ядро облегчают у животных формирование лекарственной зависимости [81, 90].

Посредством ДА амфетаминоподобные вещества вызывают метаболические сдвиги в эффекторных нейронах. Постсинаптические ДА рецепторы, будучи сопряжены с G-белком, через его активацию при участии вторичных посредников приводят к фосфорилированию регуляторных белков и клеточному ответу. Особое значение приобретает повышение активности кальмодулин-зависимой протеинкиназы с последующим внутриклеточным повышением уровня ионов кальция, играющих в том числе ключевую роль в запуске синаптической потенциации в ряде мозговых структур. Потенциация, кстати, не развивается при ингибировании кальмодулина [24, 43]. Указанными сдвигами можно, вероятно, объяс-

нить четкий параллелизм, наблюдаемый между локомоторной сенситизацией и способностью амфетамина на долгий срок усиливать высвобождение ДА в срезах прилежащего ядра перегородки, полосатого тела или префронтальной коры [100].

Устойчивая поведенческая сенситизация при фармакологически вызванном накоплении ДА, по всей видимости, имеет комплексную нейрохимическую природу и определяется широким взаимодействием различных нейромедиаторов в одних и тех же мозговых структурах-мишенях. Сложный характер такого взаимодействия в прошлом был продемонстрирован нами на примере организации внутривентрикулярных и внутринигральных межнейронных отношений [18]. О том же свидетельствует обсуждаемая в дальнейшем способность амфетамина одновременно увеличивать высвобождение норадреналина, возбуждающих аминокислот, ацетилхолина и других транзиттеров, имеющая особое значение для обеспечения синаптической пластичности [32, 33].

В отличие от не прямых психостимуляторов с преимущественной субкортикальной точкой приложения ксантиновые производные, в частности, кофеин традиционно рассматриваются как вещества, влияющие непосредственно на кору большого мозга. Однако еще в работе В. Waldeck [101] на основе косвенных фактов утверждалось, что кофеин, уступая по моноаминергическим свойствам амфетамину, тем не менее повышает чувствительность ДА рецепторов к медиатору. Прямое подтверждение тому недавно получено в опытах с микродиализом прилежащего ядра перегородки у свободно передвигающихся крыс. После системного введения кофеина установлено значимое повышение уровня ДА и глутамата в перфузате, что, по мнению авторов, заметно сближает это вещество с амфетаминами [92].

Норадреналинергические механизмы. Согласно распространенным представлениям, одной из причин общеактивирующего, пробуждающего действия не прямых психостимуляторов является усиление норадреналинергической (НА) передачи в пределах ретикулярной формации мозгового ствола. Это ведет к повышению функциональной пластичности мозга в целом, угнетение же функции НА синапсов, напротив, оборачивается поведенческой депрессией. С такой оценкой в принципе совпадают и современные данные, в частности, указывающие на возможность ослабления локомоторных эффектов d-амфетамина или кокаина после острой блокады α -адренорецепторов празозином. На фоне адреноблокатора не развивается и поведенческая сенситизация при повторном использовании стимуляторов [50].

Однако, как показывают достижения молекулярной психофармакологии последних лет, НА системы, по сравнению с ДА, играют скорее второстепенную и неоднозначную роль в происхождении лекарственной психостимуляции, причем реализуется эта роль не без участия ДА механизмов.

Важной причиной фармакологического запуска НА передачи, как и в случае ДА, служит усиление пресинаптического выброса медиатора и ограничение его обратного захвата, что ведет к накоплению внеклеточного НА. Действительно, у мышей-мутантов с генетической недо-

статочностью транспортера НА показана гиперчувствительность к амфетамину и кокаину в виде усиления локомоторной активности. Знаменательно, что ингибирование захвата медиатора в клетках, экспрессирующих переносчик НА, выражено слабее, чем в тех клеточных элементах, которые экспрессируют ДА [52, 62].

Мобилизация НА сопровождается включением разных типов пре- и постсинаптических НА рецепторов, отличающихся по своему функциональному значению и меняющих работу самих НА нейронов. Клеточные тела большинства из них сосредоточены в пределах моста и продолговатого мозга (прежде всего речь идет о так называемом голубом пятне). Посредством восходящих аксонов они иннервируют широкий круг мозговых образований, куда входят ядра гипоталамуса и амигдалы, гиппокамп, фронтальные зоны неокортекса, т.е. структуры, участвующие в организации поведения [9]. В результате запуска под влиянием психостимуляторов соматодендритных и аксональных ауторецепторов заметно ограничивается ритмика НА нейронов голубого пятна и растет чувствительность постсинаптических НА рецепторов к ионофоретическим аппликациям медиатора. Установлен любопытный факт: если беременные самки получали амфетамин, то одного этого оказывалось достаточно, чтобы в последующем у потомства регистрировалось пониженное число спонтанно активных клеток в голубом пятне [45, 75].

Разного типа адренорецепторы ответственны за различные слагаемые фармакологического ответа, причем не всегда связанные с поведенческой стимуляцией. Так, возбуждение α_{2C} -подтипа адренорецепторов ведет к ограничению моторики и эмоциональной реактивности животных. Доказательством служат наблюдения на двух линиях мышей-мутантов, обладающих крайне низкой и, наоборот, высокой экспрессией подобных рецепторных субъединиц. Первые реагировали на амфетамин резким усилением подвижности и агрессивности, вторые, напротив, поведенческим угнетением [86]. Можно предполагать, что при некоторых обстоятельствах включение НА сдерживания не позволяет в полной мере проявиться стимулирующему эффекту веществ. На подобную мысль наводит тот факт, что у животных с генетической недостаточностью фермента ДА-бета-оксидазы, конвертирующего превращение ДА в НА, на фоне возникающего в результате этого дефицита в мозговой ткани НА, амфетамин более значительно повышает спонтанную двигательную активность [102].

Вполне вероятно, что реализация НА компонента в лекарственной психостимуляции обеспечивается при вовлечении ДА процессов, и в этом участвует другая разновидность адренорецепторов — α_{1B} -подтип. По крайней мере при их отсутствии у мышей-мутантов ни d-амфетамин, ни опиоиды не вызывают обычного повышения концентрации ДА в прилежащем ядре перегородки. Такие животные отличаются и более низким базальным уровнем ДА. Это позволяет предполагать, что тесное сопряжение между НА и ДА нейронами происходит при участии именно α_{1B} -адренорецепторов [35]. С помощью таких рецепторов, очевидно, обеспечивается лекарственная

стимуляция поведения, коль скоро на фоне их генетической недостаточности амфетамин и кокаин слабо активируют подвижность мышей [51].

Таким образом, несмотря на очевидную заинтересованность НА механизмов в действии психостимуляторов, их конкретный вклад в генез отдельных слагаемых психостимуляции весьма неоднозначен. В конечном счете надо, вероятно, все же признать лидирующее положение ДА систем мозга в специфическом эффекте веществ.

Серотонинергические механизмы. Значение для психостимуляции этой моноаминергической системы представляется, пожалуй, еще менее определенным, хотя способность психостимулирующих средств усиливать серотонинергическую (СТ) передачу известна давно.

Согласно прежним наблюдениям, амфетамины меняют ритмику одиночных нейронов мезэнцефалических ядер шва, дающих начало восходящим СТ проекциям, адресующимся тем мозговым структурам (лимбические ядра, базальные ганглии, неокортекс), которые вовлечены в организацию сложных форм поведения. Описанное ранее ослабление веществами специфической флюоресценции СТ нейронов нашло позднее адекватное объяснение: оно может быть следствием истощения внутриклеточных запасов медиатора из-за повышения его выброса и затруднения обратного захвата пресинапсом. По данным, полученным на изолированных синапсах мозга крыс, такой эффект в первую очередь зависит от блокады амфетаминами переносных систем, в том числе обеспечивающих транспорт в синапсах ионов кальция [44].

Следует подчеркнуть, что СТ-миметические свойства психостимуляторов выражены слабее ДА-миметических, ибо определяются более высокими дозами веществ. К тому же они по-разному представлены в активности отдельных препаратов. Особенно ярко выражены у п-хлораналогов амфетамина, но и среди популярных средств есть различия по этому критерию: сиднокарб, например, по нашим наблюдениям, обладает более заметной СТ-миметической активностью, чем фенамин [6].

Восходящие СТ проекции обеспечивают преимущественно сдерживающий контроль за деятельностью иннервируемых структур мозга. Это проявляется как в ограничении поведенческих ответов при их возбуждении, так и в депрессии ритмики эффекторных образований [10, 19]. В таком случае фармакологический запуск СТ механизмов должен, естественно, лимитировать максимальную выраженность психостимуляции. В самом деле, на фоне нарушения СТ передачи путем ухудшения синтеза медиатора парахлорфенилаланином либо блокады СТ рецепторов метисергидом заметно усиливаются поведенческие сдвиги от амфетамина или метилфенидата. Стимулирующие свойства веществ усиливает также разрушение ядер шва, а прекурсор СТ 5-окситриптофан их ослабляет. Предполагалось, что подобные факты хорошо укладываются в представление о функциональном антагонизме между СТ и ДА механизмами мозга, хотя и не отвечают на вопрос о месте такого взаимодействия в психостимулирующем эффекте [8].

В современных исследованиях идентифицированы типы СТ рецепторов, которые заинтересованы в СТ-ДА отношениях и определен их возможный механизм. Так,

амфетамин, повышая во фронтальной коре мышей уровень ДА, одновременно снижал содержание СТ, видимо, через опосредованную активацию СТ рецепторов типа IA, коль скоро их селективный антагонист МКС-242 давал аналогичные результаты. Подобный антагонизм носит двусторонний характер в связи с тем, что стимуляция СТ_{1A} рецепторов соединением 8-ОН-DPAT ослабляет вызываемую психостимулятором аккумуляцию ДОФА в срезах стриатума крыс [30, 68]. Если внутривенное введение амфетамина увеличивает ответы на условное подкрепление, то инъекция в прилежащее ядро перегородки СТ или избирательного агониста других — СТ_{1B} рецепторов дозозависимо снижает реакцию на вещество [54]. Тем самым в действии психостимуляторов оказываются вовлечены различные типы СТ рецепторов, кстати, неодинаково распределяющиеся на территории новой коры и отдельных лимбических образований [79, 85].

Модуляторный вклад СТ механизмов в работу ДА систем мозга, усиленную психостимуляторами, может определяться несколькими причинами. В частности, мобилизацией СТ рецепторов, контролирующей процессы выброса и обратного транспорта ДА, прямым ограничением функции мезэнцефалических ДА нейронов или ослаблением активирующих влияний на них возбуждающих аминокислот [64, 93].

Резюмируя приведенные сведения, можно предположить, что странная, на первый взгляд, способность психостимуляторов одновременно запускать во многом разнонаправленные СТ и ДА влияния служит необходимым условием для устранения и предупреждения дисрегуляторных явлений, приводящих к нарушению функциональной пластичности мозга, в том числе при утомлении.

Нейромедиаторные аминокислоты. В действие психостимуляторов вовлекаются как тормозная гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), так и ряд возбуждающих аминокислот (ВАК).

ГАМК. Будучи широко распространенным синаптическим передатчиком, она участвует в регуляции возбудимости различных мозговых структур. Интерес к ее функциональным возможностям в последние годы заметно возрос в связи с изменением взгляда на структурные особенности и роль ГАМК-ергических нейронов. Теперь признается, что они представлены не только короткоаксонными клетками, но и расположенными во многих отделах мозгового ствола нейронами, аксоны которых в составе длинных проекционных путей следуют в восходящем и нисходящем направлениях. Кроме того, доказано сосуществование ГАМК в одной и той же клетке наравне с другими передатчиками [55, 59].

Накопленные к настоящему времени факты как будто бы укладываются в привычную схему, базирующуюся на конкурентных отношениях между возбуждающими и тормозными процессами в центральной нервной системе. Действительно, агонист ГАМК рецепторов баклофен и вальпроат натрия, способствующий накоплению синаптического медиатора, ослабляют усиление локомоции и сенситизацию, наблюдаемые после использования амфетамина, метилфенидата и близких им соединений [70, 82, 105]. Отсюда понятно, почему введение в вентральную покрывку крыс избирательного антагониста

ГАМК_B рецепторов CGP 55845A заметно усиливает выброс в диализат стриатума ДА, провоцируемый амфетамином [56]. С этим согласуются данные, по которым после амфетамина или кокаина подавляются тормозные постсинаптические потенциалы в шипиковых стриатных нейронах при стимуляции ГАМК-ергических терминалей. В модельных опытах на спинном мозге лягушек и у кофеина показана способность блокировать тормозную ГАМК-ергическую передачу [41, 76].

Вместе с тем существуют сведения, которые, казалось бы, не согласуются с вышеизложенным. В частности, установлено повышение числа ГАМК-иммунореактивных нейронов в базальных ганглиях крыс под влиянием амфетамина, что предполагает возможность усиления веществом тормозных процессов [63]. Однако какой-либо парадоксальности в том нет, если учесть чрезвычайно широкое взаимодействие различных медиаторов между собой. На одних и тех же дендритных шипиках стриатных ГАМК-ергических нейронов, например, конвергируют ацетилхолин-, глутамат- и дофаминергические афференты. Подобное взаимодействие, несомненно, усиливается за счет объемного, внеклеточного распространения передатчиков [18, 88]. Тем самым мобилизация тормозных механизмов должна неизбежно входить в структуру активационного фармакологического ответа. Иными словами имеет место та же двойственность, что показана выше для СТ и ДА механизмов.

Такое сочетание взаимно противоположных влияний вполне может оказаться фактором, оптимизирующим поведение и обеспечивающим саму психостимуляцию. Начальный запуск тормозных механизмов, подавляя предшествующую спонтанную ритмику клеток, всегда создает предпосылки для более выраженного ответа на приходящий возбуждающий сигнал в силу изменения отношения клеточный шум/сигнал.

Возбуждающие аминокислоты. Из них наибольший интерес вызывает глутаминовая и аспарагиновая кислоты, синаптотропные свойства которых и участие в действии психостимуляторов изучены наиболее полно. Как установлено в настоящее время, ВАК широко вовлекаются в деятельность неокортекса и его взаимоотношения с подкорковыми, в том числе лимбическими структурами. Исследования долговременной посттетанической потенциации в гиппокампе, указывающие на значимость ВАК в генезе данного феномена, во многом объясняют их заинтересованность в организации устойчивых сдвигов психической деятельности, процессов памяти и обучения. Реализация же влияния ВАК на исполнительные нейроны обеспечивается разнообразными метаболитными (связанными с G-белком) и ионотропными рецепторами, среди которых наибольшей известностью пользуются N-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы [16, 20, 24, 89].

Однократная инъекция фенамина и сиднокарба повышает внеклеточное содержание глутаминовой и аспарагиновой кислоты в полосатом теле и прилежащем ядре перегородки крыс [1, 46, 67]. В то же время усиление локомоторной активности и подъем уровня ДА в этих структурах, обусловленные амфетамином, ослабляются при внутримозговом введении неконкурентного антаго-

ниста NMDA-рецепторов дизоцилпина (МК-801) [38]. С помощью данного соединения удалось показать, что в активирующем действии психостимуляторов на NMDA-рецепторы полосатого тела заинтересован преимущественно глутамат, а прилежащем ядре — аспаргат. Кстати, выраженное фармакологическое усиление глутаматергической передачи в коре может быть ответственно за нейротоксические эффекты амфетамина в виде повышенного образования окиси азота и активации процессов перекисного окисления липидов [67].

Вклад ВАК в формирование психостимуляции, вероятно, в значительной степени зависит от ДА механизмов, с которыми они вступают в синергичные отношения. Прежде всего первичное включение ДА синапсов способно активировать глутаматергическую передачу. При системном введении амфетамина возрастание уровня внеклеточного глутамата в прилежащем ядре совпадает с повышением локомоции, а ДА блокатор галоперидол устраняет тот и другой сдвиги [46]. Даже кратковременный фармакологический подъем содержания ДА в префронтальной коре, по данным микродиализных определений, вызывает сенситизацию глутаматергической передачи на пре- и постсинаптическом уровне. Ингибирование же D₂ рецепторов прилежащего ядра ограничивает выброс аминокислот во внеклеточное пространство [27, 98].

В то же время включение глутаматергической передачи, очевидно, участвует в запуске ДА процессов. После диализатной перфузии прилежащего ядра антагонистом NMDA-рецепторов дизоцилином блокируется поздняя фаза выброса ДА в процессе ассоциированного обучения животных [26]. Агонист метаболитных глутаматных рецепторов II типа потенцирует поведенческую стимуляцию и накопление ДА, обусловленные амфетамином, и это действие устраняется галоперидолом. Вместе с тем ингибирование NMDA-рецепторов существенно не отражается на эффекте кофеина [39, 80].

Нейротрофины. Это семейство полипептидных ростовых факторов. После их открытия в головном мозге за ними укрепилась репутация соединений, обладающих сугубо пластическими функциями, связанными с регулированием роста аксонов в направлении клеток-мишеней и ветвления дендритов. В дальнейшем оказалось, что нейротрофины не только отвечают за регенеративные процессы в развивающемся и зрелом мозге, но и участвуют в контроле синаптической пластичности. К ним принадлежит синтезируемые астроцитами нейроростовой фактор (NgF), нейроростовой фактор мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и ряд других соединений [10, 15].

В серии исследований показано, что при местной аппликации нейротрофины могут срочно модулировать функциональные свойства центральных нейронов и эффективность синаптической передачи. Пре- и постсинаптически они меняют деятельность возбуждающих и тормозных синапсов, способствуют формированию новых полисинаптических связей, усиливают долговременную синаптическую потенцию. При этом следует обратить внимание на два существенных обстоятельства. Во-первых, нейротрофины ограничивают депрессию корковых и гиппокампальных нейронов, обусловленную длитель-

ной стимуляцией афферентных входов и рассматриваемую в качестве клеточной модели психической усталости [57, 66]. Во-вторых, ростовые факторы способны выступать в роли нейромедиаторов при участии специфического тирозинкиназного рецептора. С его помощью среди прочего регулируется выработка моноаминов (ДА, СТ), возбуждающих аминокислот, заметно ослабевают тормозные ГАМК-ергические реакции [31, 71]. Интересно, что классические нейротрансмиттеры (ДА, ВАК и другие) в свою очередь порой выполняют нейротрофические функции, управляя процессами нейрогенеза [73].

Подобные сведения позволяют уже априори предполагать непосредственное вовлечение нейротрофинов в лекарственную психостимуляцию. Действительно, при повторном введении некоторые из них (NT-3, базальный фактор роста фибробластов) могут вызывать сенситизацию и усиление локомоции, напоминая действие психостимуляторов, и в то же время облегчать собственные поведенческие эффекты веществ. Инъекция в черную субстанцию глиального нейротрофического фактора повышает отток ДА из полосатого тела с одновременным потенцированием ДА-миметических свойств амфетамина. У крыс с вирусной энцефалопатией, сопровождающейся пониженными двигательными и стереотипными реакциями на амфетамин, обнаружен дефицит церебрального нейротрофина, способного восстанавливать фармакологическую чувствительность животных [61, 78, 91].

С другой стороны, регулярное (но не однократное) применение психостимуляторов усиливает экспрессию различных ростовых факторов. Так, в случае использования амфетамина отмечается повышение уровня экспрессии BDNF в неокортексе, базолатеральной амигдале, паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. А в культуре катехоламиновых нейронов феохромоцитомы добавление вещества в среду увеличивало число и ветвистость дендритных отростков [74, 77].

Нейротрофины заинтересованы в действии не только амфетаминоподобных средств, но и кофеина. По крайней мере он также способен увеличивать экспрессию BDNF в полосатом теле мышей и усиливать активность нейритов изолированных клеток феохромоцитомы, обработанных BDNF. Под влиянием стимулятора найдено повышение уровня матричной мРНК гена BDNF в поле CA1 гиппокампа крыс [69, 83, 97].

Ранние гены. Теперь очевидно, что формирование сложных типов поведения сопряжено с вовлечением генома нейронов. Идентифицировано большое семейство так называемых ранних генов (с-Fos, с-Jun, Fral, arc и др.), активация транскрипции которых в мозге осуществляется срочно в ситуациях, требующих определенного напряжения психической деятельности. К условиям, запускающим транскрипцию ранних генов, относят новизну обстановки, стрессирование, различные формы обучения. Напротив, подавление трансляции мРНК таких генов нарушает долговременную память и обучение [2, 29].

Естественно, что подобные свойства ранних генов не могут не быть востребованы при организации психостимулирующего эффекта. Дополнительным аргументом в

пользу этого, как показано на примере изучения с-Fos, служит тесная связь экспрессии генов с состоянием ДА механизмов. Фармакологическая стимуляция D₁ и D₂ рецепторов усиливает данный процесс, причем отдельные виды ДА рецепторов неодинаково его регулируют в функционально различных нейронах и в разных поведенческих ситуациях [36, 103].

Как показано методом количественной гибридизации *in situ*, амфетамин, сиднокарб, кокаин способны повышать содержание мРНК транскрипционных факторов с-Fos и Zif-268 в различных участках полосатого тела, ядрах амигдалы, кортикальных зонах, и это совпадает со значительным усилением локомоции животных. Любопытно, что фармакологически вызванная генная экспрессия по своему характеру может отличаться в разных частях одной и той же мозговой структуры (наружный и внутренний отделы прилежащего ядра, ростральный и каудальный стриатум) и в зависимости от типа психостимулятора [17, 37, 49, 99]. Повторная билатеральная инфузия амфетамина в вентральную покрывку среднего мозга, где сосредоточены тела ДА нейронов, усиливает чувствительность клеток прилежащего ядра к тормозному действию ДА на длительный срок (до месяца), и подобная сенситизация во времени совпадает с ДА-зависимой индукцией с-Fos, FosB, JunB генов [62].

Влияние амфетаминоподобных стимуляторов на экспрессию ранних генов в первую очередь, вероятно, связано с модуляцией функции ДА механизмов, поскольку разрушение ДА клеток заметно ослабляет данный процесс. Тем не менее существенный вклад вносит и глутаматергическая передача. После инъекции в полосатое тело неселективного антагониста метаботропных глутаматных рецепторов MCPG здесь значительно падает экспрессия с-Fos. Предполагается, что от состояния указанных рецепторов во многом зависит успешность ДА контроля за генной экспрессией в различных мозговых структурах [42, 60, 72].

Эффект кофеина также сопровождается активацией ранних генов. Его системное введение провоцирует выраженную индукцию мРНК с-Fos, arc, Zif-268 в базальных ганглиях крыс и переднем мозге мышей. Действие кофеина, в свою очередь, определяется состоянием ДА и глутаматергических механизмов, поскольку его эффект имитирует агонист D₂ рецепторов квинпирол, а ослабляет неконкурентный блокатор NMDA-рецепторов дизопилпин [47, 48, 84, 96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из настоящего обзора, факты, накопленные за минувшую четверть века, благодаря успехам молекулярной фармакологии, существенно продвинули исследователей по пути расшифровки процессов, лежащих в основе лекарственной психостимуляции. Стало еще более очевидным, что она является крайне сложным феноменом, в происхождении которого, кроме прежде изученных моноаминов, активно заинтересованы медиаторные аминокислоты, нейротрофины, ранние гены, как, впрочем, и другие нейропередатчики и нейромодуляторы, оставшиеся за рамками статьи (аденозин, ацетилхолин,

опиоидные пептиды, ретроградные посредники, гормоны и пр.). И направленность этого гетерохимического сдвига, обусловленного психостимуляторами, можно, на наш взгляд, свести к решению единой фармакологической задачи — повышению функциональной пластичности в работе высших отделов головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. А. Андриянова, Р. Сарансаари, Э. Рийтамаа и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 7 – 13 (2002).
2. К. В. Анохин, Н. В. Судаков, *Ж. невропатол. и психиат.*, **101**(10), 53 – 58 (2001).
3. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **3**(3), 112 – 130 (1972).
4. Э. Б. Арушанян, *Фармакол. и токсикол.*, **38**(1), 111 – 120 (1975).
5. Э. Б. Арушанян, *Фармакол. и токсикол.*, **40**(5), 623 – 630 (1977).
6. Э. Б. Арушанян, В. А. Батулин, *Фармакол. и токсикол.*, **44**(6), 660 – 663 (1981).
7. Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(6), 645 – 660 (1978).
8. Э. Б. Арушанян, Ю. А. Безозерцев, *Психостимулирующие вещества*, Чита (1979).
9. А. Ю. Буданцев, *Моноаминергические системы мозга*, Наука, Москва (1976).
10. О. С. Виноградова, *Ж. высш. нервн. деят.*, **50**(5), 743 – 774 (2000).
11. О. С. Виноградова, В. Ф. Кичигина, Т. А. Кудина, *Усп. совр. биол.*, **120**(1), 103 – 112 (2000).
12. В. В. Закусов (ред.), *Фармакология моноаминергических процессов*, Москва (1971).
13. А. П. Козлов, М. Я. Друзин, Н. П. Курзина, *Ж. высш. нервн. деят.*, **50**(4), 659 – 666 (2000).
14. П. Г. Костюк, *Рос. физиол. ж.*, **87**(8), 1017 – 1025 (2001).
15. А. А. Мокрушин, Л. И. Павлинова, *Усп. физиол. наук*, **32**(2), 16 – 28 (2001).
16. И. В. Мошарова, *Нейрохимия*, **18**(1), 3 – 18 (2001).
17. И. А. Новоселов, А. Б. Черепов, К. С. Раевский, К. В. Анохин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 18 – 21 (2002).
18. В. А. Отеллин, Э. Б. Арушанян, *Нигрострионигральная система*, Медицина, Москва (1989).
19. Н. И. Попова, Е. В. Науменко, В. Г. Колпаков, *Серотонин и поведение*, Наука, Новосибирск (1978).
20. К. С. Раевский, *Итоги науки и техники ВИНТИ*, 148 – 178 (1989).
21. К. С. Раевский, *Вестн. РАМН*, **8**, 19 – 24 (1998).
22. К. С. Раевский, Р. Р. Гайнетдинов, Е. А. Будыгин и др., *Рос. физиол. ж.*, **86**(9), 1152 – 1159 (2000).
23. К. С. Раевский, Т. Д. Сотникова, Р. Р. Гайнетдинов, *Усп. физиол. наук*, **27**(4), 3 – 29 (1996).
24. М. О. Самойлов, А. Н. Емельянов, В. П. Никитин и др., *Физиол. ж.*, **79**(5), 89 – 97 (1993).
25. Н. Б. Саульская, *Ж. высш. нервн. деят.*, **47**(2), 362 – 373 (1996).
26. Н. Б. Саульская, Ч. А. Марсден, *Физиол. ж.*, **80**(12), 45 – 53 (1994).
27. Н. Б. Саульская, М. О. Михайлова, *Ж. высш. нервн. деят.*, **51**(2), 254 – 255 (2001).
28. Н. Ф. Суворов, *Физиол. ж.*, **79**(5), 60 – 77 (1993).
29. П. Е. Умрюхин, *Успехи физиол. наук*, **31**(1), 54 – 70 (2000).
30. Y. Ago, M. Sakaue, A. Baba, et al., *J. Neurochem.*, **83**(2), 353 – 359 (2002).
31. C. A. Altar, M. Fritsche, and R. Lindsay, *Adv. Pharmacol.*, **42**, 915 – 921 (1998).
32. G. W. Arbutnot, C. A. Jugham, and J. Wickens, *J. Anat.*, **196**(1), 127 – 128 (2000).
33. Y. M. Arnold, J. Fadel, and M. Sarter, *Brain Res.*, **894**(1), 74 – 87 (2001).
34. E. B. Arushanian, *Adv. Pharmacol. Ther.*, **5**, 107 – 116 (1979).
35. A. Auclair, S. Cotecchia, J. Glowinski, and J. P. Tassm, *J. Neurosci.*, **22**(21), 9150 – 9154 (2002).
36. A. Badiani, M. M. Oates, H. E. Day, et al., *Behav. Brain Res.*, **103**(2), 203 – 209 (1999).
37. V. Bashkatova, A. M. Mathieu-Kia, C. Durand, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci. USA*, **965**, 180 – 192 (2002).
38. J. J. Battisti, Shreffter C. B., N. J. Uretsky, and L. J. Wallace, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **67**(2), 241 – 246 (2000).
39. N. Breysse, C. Risterucci, and M. Amalric, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **73**(2), 347 – 357 (2000).
40. L. M. Cancela, A. M. Basso, I. D. Martijena, et al., *Brain Res.*, **309**(1 – 2), 179 – 186 (2001).
41. D. Centonze, B. Picconi, C. Baunez, et al., *Neuropsychopharmacology*, **26**(2), 164 – 175 (2002).
42. E. Choe, K. Chung, L. Mao, and J. Wang, *Neuropsychopharmacology*, **27**(4), 565 (2002).
43. E. Choe and J. Wang, *NeuroReport*, **13**(8), 1013 – 1016 (2002).
44. D. Crespi, T. Mennini, and M. Gobbi, *Brit. J. Pharmacol.*, **121**(8), 1735 – 1743 (1997).
45. O. Curet, C. DeMontigny, and P. Blier, *Eur. J. Pharmacol.*, **221**(1), 59 – 70 (1992).
46. A. Dalia, N. J. Uretsky, and L. J. Wallace, *Brain Res.*, **788**(1 – 2), 111 – 117 (1998).
47. D. Dassel, A. Massie, R. Ferrari, et al., *J. Neurochem.*, **78**(1), 183 – 198 (2001).
48. D. Dassel, J. M. Vanderwinden, J. Goldberg, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **11**(9), 3101 – 3114 (1999).
49. H. E. Day, A. Badiani, J. Uslander, et al., *J. Neurosci.*, **21**(2), 732 – 740 (2001).
50. C. Drouin, G. Blanc, A. S. Villegier, et al., *Synapse*, **43**(1), 51 – 61 (2002).
51. C. Drouin, L. Darracq, F. Trovero, et al., *J. Neurosci.*, **22**(7), 2873 – 2884 (2002).
52. A. J. Eshleman, M. Carmoli, M. Cumbay, et al., *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, **289**(2), 877 – 885 (1999).
53. C. M. Felip, M. Rodrigues-Arias, and M. A. Aguilar, *Aggress. Behav.*, **27**(5), 382 – 390 (2001).
54. P. J. Fletcher, A. Azampanah, and K. M. Korth, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **71**(4), 717 – 725 (2002).
55. B. Ford, C. J. Holmes, L. Mainville, et al., *J. Comp. Neurol.*, **363**(2), 177 – 196 (1995).
56. M. Giorgetti, G. Hotsenpiller, and W. Froeste, *Neurosci.*, **109**(3), 585 – 595 (2002).
57. W. A. Gottschalk, H. Jiang, N. Tartaglia, et al., *Learn. Mem.*, **6**(3), 243 – 256 (1999).
58. S. Granon, F. Passetti, K. L. Thomas, et al., *J. Neurosci.*, **20**(3), 1208 – 1215 (2000).
59. A. Gritti, L. Mainville, and B. E. Jones, *J. Comp. Neurol.*, **329**, 438 – 457 (1993).
60. M. O. Hebb and H. A. Robertson, *J. Comp. Neurol.*, **416**(1), 30 – 44 (2000).
61. M. A. Hebert and G. A. Gerhardt, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, **282**(2), 760 – 768 (1997).
62. X. T. Hu, T. E. Koeltzow, D. P. Cooper, et al., *Synapse*, **45**(3), 159 – 170 (2002).
63. Y. Ishida, E. Denovan-Wright, M. O. Hebb, et al., *Exp. Neurol.*, **175**(1), 275 – 281 (2002).
64. S. Jones and J. A. Kauer, *J. Neurosci.*, **19**(22), 2780 – 2787 (1999).
65. L. Kantor, Y. H. Park, and K. K. Wang, *Eur. J. Pharmacol.*, **451**(1), 27 – 35 (2002).
66. S. Kinoshita, H. Yasuda, N. Taniguchi, et al., *J. Neurosci.*, **19**(6), 2111 – 2130 (1999).

67. M. M. Kraus, V. Bashkatova, A. Vagin, et al., *Neurochem. Res.*, **27**(3), 229 – 235 (2002).
68. T. Kuroki, J. Dai, and H. Y. Meltzer, *Brain Res.*, **872**(1 – 2), 204 – 207 (2000).
69. A. Kuzmin, B. Johansson, and S. Semenova, *Eur. J. Neurosci.*, **12**(8), 3026 – 3032 (2000).
70. S. M. Li, Yin L. L., Ren Y. H. et al., *Life Sci.*, **70**(3), 349 – 356 (2001).
71. Y. X. Li, Y. Zhang, H. A. Lester, et al., *J. Neurosci.*, **18**(24), 10231 – 10240 (1998).
72. L. Mao and J. U. Wang, *Brain Res.*, **924**(2), 167 – 175 (2002).
73. E. Meier, L. Hertz, and A. Schousbae, *Neurochem. Intern.*, **19**(1 – 2), 1 – 15 (1991).
74. G. Meredith, S. Callen, and D. Scheuer, *Brain Res.*, **949**(1 – 2), 218 (2002).
75. F. Nasif, G. R. Guadra, and O. A. Ramirez, *Dev. Brain Res.*, **112**(2), 181 – 188 (1999).
76. A. Nistri and C. Berti, *Brain Res.*, **258**(2), 263 – 270 (1983).
77. Y. H. Park, L. Kantor, and K. K. Wang, *Brain Res.*, **951**(1), 43 – 52 (2002).
78. R. C. Pierce and A. A. Bari, *Rev. Neurosci.*, **12**(2), 95 – 110 (2001).
79. G. Porras, V. Di Matteo, C. Fracasso, et al., *Neuropsychopharmacology*, **26**(3), 311 – 324 (2002).
80. K. R. Powell and S. G. Holtzman, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **59**(2), 433 – 438 (1998).
81. R. Ranaldi, D. Pocock, and R. Zereik, *J. Neurosci.*, **19**(10), 4102 – 4109 (1999).
82. R. Ranaldi and K. Poeggel, *NeuroReport*, **13**(9), 1107 – 1110 (2002).
83. B. F. Reber and B. Schindelholz, *Pflugers Arch.*, **432**(2), 893 – 903 (1996).
84. N. Sahir, C. Mas, F. Bourgeois, et al., *Cerebr. Cortex*, **11**(4), 343 – 349 (2001).
85. M. Santiago, E. R. Matarredona, and A. Machado, *J. Neurosci. Res.*, **52**(5), 591 – 598 (1998).
86. M. Scheinin, A. Sallinen, and A. Haapalinna, *Life Sci.*, **68**(19 – 20), 2277 – 2285 (2001).
87. W. X. Shi, C. L. Pun, and X. X. Zhang, *J. Neurosci.*, **20**(9), 3504 – 3511 (2000).
88. A. D. Smith and Y. P. Bolani, *Trends Neurosci.*, **13**, 259 – 265 (1990).
89. S. L. Smith-Roe, K. Sadeghan, and A. E. Kelley, *Behav. Neurosci.*, **113**, 703 – 707 (1999).
90. P. Sokoloff, J. Diaz, R. Bordet, et al., *Soc. boil.*, **192**(6), 1111 (1998).
91. M. V. Solbrig, G. F. Koob, L. R. Parsons, et al., *J. Neurosci.*, **20**(21), 104 (2000).
92. M. Solimas, S. Ferre, Z. B. You, et al., *J. Neurosci.*, **22**(15), 6321 – 6324 (2002).
93. C. Spieleswoy, G. Biala, C. Roubert, et al., *Psychopharmacology*, **159**(1), 2 – 9 (2001).
94. J. A. Stamford, L. Zurmunt, and P. Kruh, *Brain Res.*, **448**, 381 – 386 (1988).
95. R. Stefanski, B. Ladenheim, S. H. Lee, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **371**(2 – 3), 123 – 135 (1999).
96. P. Svenngsson and B. B. Fredholm, *Neuropharmacology*, **36**(9), 1306 – 1317 (1997).
97. P. Svenngsson, G. G. Nomikos, and B. B. Fredholm, *J. Neurosci.*, **19**(10), 4011 – 4022 (1999).
98. M. Takita, T. Kawashima, H. Kaneko, et al., *Neurosci. Lett.*, **317**(2), 97 – 100 (2002).
99. J. Uslaner, A. Badiani, H. E. Day, et al., *Brain Res.*, **920**(1 – 2), 106 – 116 (2001).
100. L. J. Vanderschuren, E. D. Schmidt, T. J. De Vries, et al., *J. Neurosci.*, **19**(21), 9579 – 9586 (1999).
101. B. Waldeck, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 284 – 330 (1971).
102. D. Weinshenker, N. S. Miller, and K. Blizinsky, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **99**(21), 3873 – 3877 (2002).
103. D. Wirtshafter and J. C. Krebs, *Brain Res.*, **750**, 245 – 250 (1997).
104. F. Xu, R. R. Gametdinov, W. C. Wetsel, et al., *Nat. Neurosci.*, **3**(5), 465 – 471 (2000).
105. P. B. Yang, A. C. Swann, and N. Dafiiy, *Brain Res.*, **954**(2), 151 – 159 (2002).

Поступила 18.12.02

NEUROCHEMICAL NATURE OF DRUG-INDUCED PSYCHOSTIMULATION: A QUARTER-CENTURY REASSESSMENT OF THE PROBLEM

E. B. ARUSHANYAN

Pharmacology Department, Stavropol Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355024 Russia

Recent achievements in the molecular psychopharmacology led to a breakthrough in our understanding of the neurochemical mechanism of action of psychomotor stimulants. The specific activity of amphetamine-like compounds is probably related both to the modulation of monoaminergic transmission and to the conjugated mechanisms involving neuromediator amino acids, “early” genes, and a number of other factors.