

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В. И. Петров, Н. В. Онищенко¹

В статье рассмотрены основные направления и результаты экспериментальных и клинических исследований глутаматергических средств: ингибиторов синтеза и высвобождения глутамата, антагонистов NMDA-рецепторов, антагонистов и позитивных модуляторов AMPA-рецепторов, лигандов метаботропных рецепторов глутамата.

В настоящее время нарушению деятельности глутаматергической системы отводится значительная роль в развитии ряда неврологических и психических заболеваний. Повышенное и (или) продолжительное высвобождение возбуждающих аминокислот (ВАК) признано важным патогенетическим фактором в развитии судорожных состояний, ишемических поражений мозга, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, боковой амиотрофический склероз) [24, 34, 55]. С другой стороны, накоплены доказательства того, что гиподисфункция ВАК-ергической системы также может приводить к развитию ряда заболеваний, в частности, шизофрении и когнитивных расстройств [16, 42].

Научные центры и фармацевтические компании выполняют исследовательские программы, направленные на создание лекарственных средств на основе лигандов рецепторов ВАК и соединений, оказывающих влияние на синаптический оборот глутамата. В течение последних лет в различных странах проведены клинические испытания более 40 таких соединений, ведутся интенсивные доклинические исследования новых веществ [43]. Однако препаратов, которые разрешены для применения и используются в клинике, пока мало. В России зарегистрированы ламотриджин, мемантин, амантадин. В странах Европы и США, помимо перечисленных, используют также рилузол, будипин, ифенпродил. ВАК-ергические средства, применяемые в клинике и находящиеся на различных этапах изучения, оказывают влияние на разные этапы синаптической передачи. Условно их можно разделить на две группы: понижающие и повышающие эффективность глутаматергической передачи. К первой группе относят ингибиторы синтеза и высвобождения глутамата, антагонисты различных участков связывания NMDA-рецепторов, антагонисты AMPA-рецепторов, агонисты пресинаптических и антагонисты постсинаптических метаботропных рецепторов глутамата. Ко второй группе можно отнести агонисты и частичные агонисты (в соответствующих дозах) NMDA-рецепто-

ров, а также позитивные модуляторы AMPA-рецепторов.

Ингибиторы синтеза глутамата. Одним из основных источников нейронального глутамата является N-ацетиласпартилглутамат, который под действием специфической дипептидазы (N-ацетилированной- α -сшитой-аминодипептидазы — NAALADазы) превращается в N-ацетиласпартат и глутамат [5]. Угнетение активности этого фермента снижает образование глутамата и, соответственно, уменьшает его токсические эффекты при массивном высвобождении, например, в условиях ишемической гипоксии мозга [51]. В настоящее время проводятся доклинические исследования ингибиторов синтеза глутамата в качестве нейропротекторов и анальгетических средств. В частности, на модели транзиторной фокальной ишемии, вызванной перевязкой средней мозговой артерии у крыс, установлена противоишемическая активность ингибитора NAALADазы 2-(фосфонометил)пентандиовой кислоты (2-PMPA), под влиянием которого отмечалось снижение уровня внеклеточного глутамата, как во время окклюзии артерии, так и после восстановления кровотока [50, 56].

Ингибиторы высвобождения глутамата. Механизм действия ингибиторов высвобождения глутамата связывают с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов и в результате этого — предотвращением избыточного высвобождения возбуждающих аминокислот. Препараты этого класса используют для лечения эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний, проводятся их клинические испытания в качестве средств для лечения острых нарушений мозгового кровообращения.

Ламотриджин используют в клинике для терапии парциальных и генерализованных эпилептических припадков [21]. Помимо антиконвульсивной активности ламотриджин обладает также антидепрессивными свойствами. Об этом свидетельствуют сообщения об эффективности ламотриджина при биполярной депрессии: у 50 – 83 % больных наблюдалось клиническое улучшение при лечении ламотриджином в дозах 50 – 400 мг/сут [61]. Положительный эффект ламотрид-

¹ НИИ фармакологии Волгоградской медицинской академии, Волгоград, 400131, пл. Павших Борцов, 1.

жина отмечен в случаях депрессии, резистентной к традиционным антидепрессантам и терапии литием [19].

Рилузол зарегистрирован для применения и используется в Европе и США как средство для лечения бокового амиотрофического склероза. Помимо этого, в экспериментальных условиях установлено нейропротективное действие рилузола на модели ишемического поражения спинного мозга, в связи с чем рассматривается возможность его профилактического применения при операциях на аорте [35, 49].

Антагонисты NMDA-рецепторов. Подробный анализ современных исследований антагонистов NMDA-рецепторов приведен в монографии [1]. Вкратце остановимся на некоторых направлениях.

Амантадин и будипин рекомендуют для применения на ранних стадиях паркинсонизма, а также в комбинации с L-ДОФА, ингибиторами катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы на поздних стадиях, сопровождающихся выраженными двигательными расстройствами [30, 45].

Клинические исследования показали эффективность комбинированного препарата, содержащего морфина сульфат и декстрометорфана гидрохлорид, для купирования болевого синдрома в онкологической практике и у больных в послеоперационном периоде. При этом совместное применение опиоидного анальгетика и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов позволяет снизить суточную дозу морфина и предупреждает развитие толерантности к нему [13, 15, 31]. Заканчивается III фаза клинических испытаний препарата.

Весьма перспективными являются исследования антагонистов полиаминового участка связывания NMDA-рецепторов. Преимуществом соединений, относящихся к данному классу, является умеренное воздействие на активность рецепторов: обладая свойствами блокаторов, они в то же время проявляют частичный агонизм по отношению к глутаматным рецепторам. Полиаминовые антагонисты избирательно связываются с NMDA-рецепторами, в состав которых входит субъединица NR2B, поэтому блокада нейротрансмиссии развивается лишь в части глутаматергических синапсов, что благоприятно сказывается на фармакологическом профиле этих соединений [1, 43]. В настоящее время проводятся клинические испытания аналогов ифенпродила и элипродила в качестве средств для лечения последствий инсульта и черепно-мозговой травмы.

Перспективным направлением предотвращения патологической гиперактивации NMDA-рецепторов является ингибирование рацемазы серина. В обычных условиях этот фермент, локализованный в глиальных клетках, превращает *L*-изомер серина в *D*-изомер, который является эндогенным лигандом глицинового участка связывания NMDA-рецепторов и ко-агонистом глутамата [53, 60]. Угнетение активности рацемазы серина препятствует активации NMDA-рецепторов

и, таким образом, позволяет избежать нейротоксических эффектов, связанных с перевозбуждением ВАК-ергических нейронов [52].

Антагонисты AMPA-рецепторов. Антагонисты AMPA-рецепторов — группа потенциальных психотропных средств для лечения эпилепсии, ишемических поражений мозга и болевых синдромов. По механизму взаимодействия с AMPA-рецепторами их можно разделить на три основные группы: конкурентные антагонисты AMPA-рецепторов, неконкурентные (аллостерические) антагонисты, связывающиеся с 2,3-бензодиазепиновым участком связывания рецептора и антагонисты AMPA-рецепторов, способные пропускать ионы Ca^{2+} .

На различных экспериментальных моделях установлено противосудорожное и анальгетическое действие конкурентных и неконкурентных AMPA-антагонистов [2, 22, 41, 46]. Конкурентные антагонисты AMPA-рецепторов проявляют нейропротекторные свойства, они оказались более эффективными, чем антагонисты глицинового участка связывания и “канальные” блокаторы NMDA-рецепторов [27, 48]. На модели глобальной церебральной ишемии оказалась эффективной комбинация антагонистов AMPA-рецепторов и ингибитора синтазы окиси азота [28]. Эти вещества могут усиливать эффекты антагонистов NMDA-рецепторов и традиционных антиконвульсантов. LY 300164, неконкурентный антагонист AMPA-рецепторов, при совместном применении с диазепамом или вальпроатом позволяет снизить дозу традиционных антиконвульсантов [7, 8].

Существуют доказательства участия AMPA-рецепторов, не имеющих в составе GluR2 субъединицы и способных пропускать ионы кальция в клетку, в развитии судорожных припадков [11]. Поскольку AMPA-рецепторы этого типа находятся преимущественно на вставочных ГАМК-ергических нейронах, предполагается, что некоторые формы эпилепсии могут быть обусловлены недостаточной функцией тормозных ГАМК-нейронов, погибающих вследствие избыточного поступления кальция в клетку [46]. Следовательно, средства, селективно блокирующие этот подтип AMPA-рецепторов, могут обладать антиконвульсивным и нейропротекторным свойствами. Полиаминовые токсины и их аналоги являются “канальными” блокаторами AMPA-рецепторов и селективно ингибируют AMPA-рецепторы, способные пропускать ионы кальция [57]. Они широко используются в физиологических исследованиях, но сведения об их фармакологической активности ограничены.

Соединение ВІІR 561 CL, сочетающее свойства неконкурентного антагониста AMPA-рецепторов и блокатора потенциалзависимых натриевых каналов, проявило выраженный противосудорожный эффект на моделях судорог, вызванных максимальным электрошоком и киндлингом миндалины, а на модели фокальной

ишемии коры большого мозга мышей существенно уменьшало зону инфаркта мозга [58, 59].

Важным преимуществом AMPA-антагонистов перед антагонистами NMDA-рецепторов является отсутствие психотических реакций, миорелаксации, атаксии в качестве побочных эффектов. Серьезной проблемой, возникающей при использовании конкурентных антагонистов AMPA-рецепторов, является почечная токсичность, связанная с кристаллизацией и образованием плохо растворимых комплексов [43].

Лиганды метаботропных рецепторов глутамата. Долгое время изучение функции метаботропных рецепторов глутамата (mGlu) было затруднено из-за отсутствия селективных лигандов. За последние годы накоплен обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о важной роли метаботропных рецепторов в развитии нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время приоритетным и, возможно, наиболее перспективным направлением являются исследования агонистов и антагонистов различных подтипов mGlu рецепторов в качестве нейропротекторов.

Примерами таких соединений могут быть неконкурентный антагонист mGlu1 рецепторов BAY-36-7620, неконкурентные антагонисты mGlu5 рецепторов SIB-1893 и SIB-1757, агонисты mGlu2/3 рецепторов, LY354740 и LY379268 [6, 12]. Антагонисты mGlu1 рецепторов перспективны для лечения ишемии и профилактики нейронального повреждения, вызванного синаптической гиперактивностью [44]. Антагонисты mGlu5 рецепторов могут ограничивать нейрональное повреждение, вызванное гиперактивностью NMDA-рецепторов, поскольку mGlu5 и NMDA-рецепторы связаны на нейрональной мембране анатомически и функционально [9, 40]. По результатам доклинических исследований антагонисты mGlu5 рецепторов могут явиться потенциальными средствами для лечения хронических нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз и болезнь Альцгеймера. Отмечено также анксиолитическое и антидепрессивное действие антагонистов mGlu5 рецепторов [54].

Агонисты пресинаптических mGlu2/3 рецепторов угнетают высвобождение глутамата, а также стимулируют синтез и высвобождение нейротрофических факторов астроцитами. Поэтому эти соединения могут найти применение при широком спектре нейродегенеративных расстройств [33, 62].

Агонисты mGlu4/7/8 рецепторов ингибируют высвобождение глутамата и могут быть использованы для лечения судорожных расстройств [47]. Преимущество этих средств перед лигандами NMDA- или AMPA-рецепторов состоит в том, что метаботропные рецепторы, в отличие от ионотропных, осуществляющих быструю синаптическую передачу, выполняют скорее модуляторные функции. Поэтому, возможно, их применение не будет сопровождаться побочными эффек-

тами, характерными для полного угнетения ВАК-ергической передачи [10].

Агонисты NMDA-рецепторов. Применение полных агонистов ограничено из-за выраженного нейротоксического действия, однако, некоторые эндогенные соединения могут быть использованы. В клинических исследованиях при лечении шизофрении отмечен позитивный эффект полного агониста NMDA-рецепторов глицина и частичного агониста глицинового участка связи D-циклосерина в малых “агонистических” дозах. Однако применение каждого из этих препаратов имеет свои ограничения. Глицин слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и эффективен лишь в очень высоких дозах (0,4 – 0,8 г/кг в день). D-циклосерин, обладая гораздо лучшими фармакокинетическими характеристиками, имеет узкое терапевтическое “окно”: действуя в низких дозах (50 мг/кг) как агонист, в высоких дозах (250 мг/кг) проявляет свойства антагониста NMDA-рецепторов [14]. Другие направления разработки NMDA-ергических средств для лечения шизофрении включают изучение ингибиторов обратного захвата глицина и D-серина, который, подобно глицину, действует как полный агонист глицинового участка связывания NMDA-рецепторов [25, 26].

Позитивные модуляторы AMPA-рецепторов. Разработка позитивных модуляторов AMPA-рецепторов (ампакинов) и веществ, подавляющих десенситизацию этого типа рецепторов (анирацетам, циклотиазид и его аналоги), признана перспективным направлением создания средств, улучшающих когнитивные функции.

Активация AMPA-рецепторов в мозге приводит к изменению проницаемости постсинаптической мембраны для одновалентных катионов — калия и натрия, и кратковременной деполяризации мембраны. Доказано совместное расположение AMPA- и NMDA-рецепторов в глутаматергических синапсах, образованных отростками нейронов неокортекса [32]. Физиологическое значение совместной локализации NMDA- и не-NMDA-рецепторов состоит в следующем. В условиях покоя ионный канал NMDA-рецептора блокирован магнием, а деполяризация постсинаптической мембраны, наступающая при связывании глутамата с AMPA-рецепторами, устраняет блокирующее действие ионов Mg^{2+} и способствует активации NMDA-рецепторов [4]. Важным преимуществом применения аллостерических модуляторов AMPA-рецепторов перед прямыми агонистами NMDA-рецепторов и соединениями, увеличивающими выброс глутамата, является то, что, увеличивая продолжительность и величину постсинаптического ответа на эндогенный глутамат, выделяющийся физиологическим образом, они не вызывают нейротоксических эффектов, связанных с гиперактивацией NMDA-рецепторов.

Значительный интерес в рамках разработки новых лекарственных средств для лечения шизофрении и

когнитивных расстройств вызывают позитивные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов — ампакины. Известна их способность усиливать долговременную потенциацию и синаптическую передачу в гиппокампе, улучшать обучение на различных экспериментальных моделях [17, 24]. Отмечена способность ампакинов увеличивать экспрессию нейротрофинов нейронами гиппокампа и энторинальной коры, что, по-видимому, также имеет значение для улучшения когнитивных функций стареющего мозга [36]. Помимо ноотропного у некоторых ампакинов отмечен антидепрессивный эффект в экспериментальных условиях [37].

Наиболее исследованным и перспективным для клинического применения является ампакин CX516 (ампалекс). При совместном применении атипичных нейролептиков и ампакина CX516 на модели метамфетамин-индуцированной гиперактивности крыс, эффект нейролептиков (снижение психомоторной активности) проявлялся уже в субпороговых дозах, что указывает на синергизм применяемых средств [29].

Ампакин CX516 проходит расширенные клинические испытания. В пилотном плацебо-контролируемом исследовании совместное 4-недельное применение клозапина и ампакина CX516 приводило к подавлению психотической симптоматики, а также значительному улучшению внимания и памяти у больных шизофренией [23]. По данным этого исследования препарат хорошо переносился пациентами. В настоящее время ампалекс проходит II фазу клинических испытаний в качестве средства для лечения шизофрении.

Ампакины могут оказаться эффективными в лечении заболевания, патогенез которого связан с дофаминергической гиперфункцией и, возможно, глутаматергической гиподисфункцией. В экспериментальных условиях установлено, что ампакины угнетают повышенную двигательную активность трансгенных мышей, у которых отсутствует ген обратного транспортера дофамина и наблюдается двигательная гиперактивность и другие симптомы, сходные с клиникой синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у людей [20]. Начата II фаза клинических испытаний ампакина CX516 при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью.

В настоящее время Национальный институт здоровья США проводит также двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности ампалекса при легкой или средневыраженной формах болезни Альцгеймера. По предварительным данным у больных, принимающих препарат, отмечено улучшение в стандартных тестах, применяемых для оценки лекарственных средств при лечении деменции. Основной целью данного исследования является изучение безопасности и толерантности к препарату в течение длительного 12-недельного приема.

Кроме того, уже появилось второе поколение ампакинов, и один из его представителей — ампакин CX691, проявивший на экспериментальных моделях активность, в несколько десятков раз превосходящую активность ампалекса, в настоящее время проходит I фазу клинических испытаний при лечении шизофрении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последние годы проводятся интенсивные исследования глутаматергических средств, воздействующих на различные типы рецепторов возбуждающих аминокислот. Среди них особого внимания заслуживают блокаторы канала NMDA-рецепторов, антагонисты глицинового и полиаминового участков связывания; неконкурентные антагонисты AMPA-рецепторов, взаимодействующие с 2,3-бензодиазепиновым участком связывания, позитивные модуляторы AMPA-рецепторов, а также лиганды метаботропных рецепторов. Интересна возможность непрямого воздействия на активность глутаматергических рецепторов посредством ингибиторов синтеза глутамата и его ко-агонистов.

В ближайшем будущем наиболее вероятно применение ВАК-ергических средств в комплексной терапии. Экспериментальные и клинические исследования показали перспективность комбинации неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов и антипаркинсонических средств, антагонистов AMPA-рецепторов и антиконвульсантов, позитивных модуляторов AMPA-рецепторов и атипичных нейролептиков. Возможно создание комбинированных препаратов. Примером такого подхода может служить морфидекс. Такой подход позволяет повысить эффективность лечения и снизить дозу средств традиционной терапии и, соответственно, уменьшить их побочные эффекты.

Многие глутаматергические средства сочетают психотерапевтические свойства разных фармакологических групп. Подтверждением этого являются как экспериментальные доказательства, так и клинические данные. В частности, противозипилептическое средство ламотриджин обладает антидепрессивным свойством; мемантин используется для лечения деменции и паркинсонизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау, *Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*, Невский Диалект, Санкт-Петербург (2000).
2. В. Е. Гмиро, С. Е. Сердюк, *Экспер. клин. фармакол.*, **63**(1), 7 – 13 (2000).
3. В. И. Петров, Л. Б. Пиотровский, И. А. Григорьев, *Возбуждающие аминокислоты (нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАК-ергических средств)*, Волгоград (1997).
4. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Москва, Волгоград (1999).
5. М. Н. Baslow, *J. Neurochem.*, **75**(2), 453 – 459, (2000).

6. A. Bond, N. Ragumoorthy, J. A. Monn, et al., *Neurosci. Lett.*, **273**(3), 191 – 194(1999).
7. K. K. Borowicz, Z. Kleinrok, and S. J. Czuczwar, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **361**(1), 629 – 635 (2000).
8. K. K. Borowicz, Z. Kleinrok, and S. J. Czuczwar, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **11**(1), 61 – 68(2001).
9. V. Bruno, I. Ksiazek, G. Battaglia, et al., *Neuropharmacology*, **39**(12), 2223 – 2230 (2000).
10. V. Bruno, G. Battaglia, A. Copani, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **21**(9), 1013 – 1033(2001).
11. R. Brusa, F. Zimmermann, D. S. Koh, et al., *Science*, **270**(5242), 1677 – 1680 (1995).
12. Z. Cai, F. Xiao, J. D. Fratkin, et al., *Neuroreport*, **10**(18), 3927 – 3931 (1999).
13. F. S. Caruso, *J. Pain Symptom Manage*, **19**(1), S31 – 36 (2000).
14. N. G. Cascella, F. Macciardi, S. M. Cavallini, et al., *J. Neural Transm.*, **95**(2), 105 – 111 (1994).
15. E. Chevlen, *J. Pain Symptom Manage*, **19**(1), S42 – 49 (2000).
16. J. T. Coyle, *Harv. Rev. Psychiatry*, **3**(5), 241 – 253 (1996).
17. C. M. Davis, B. Moskowitz, M. A. Nguyen, et al., *Psychopharmacology Berl.*, **133**(2), 161 – 167(1997).
18. M. Emre and N. Qizilbash, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, **10**(4), 607 – 617 (2001).
19. P. M. Engle and A. M. Heck, *Ann. Pharmacother.*, **34**(2), 258 – 262 (2000).
20. R. R. Gainetdinov, A. R. Mohn, L. M. Bohn, and M. G. Caron, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(20), 11047 – 11054 (2001).
21. G. Gatti, I. Bonomi, G. Jannuzzi, and E. Perucca, *Curr. Pharm. Des.*, **6**(8), 839 – 860 (2000).
22. I. Gilron, M. B. Max, G. Lee, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**(3), 320 – 327 (2000).
23. D. C. Goff, L. Leahy, I. Berman, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **21**(10), 484 – 487 (2001).
24. R. E. Hampson, G. Rogers, G. Lynch, and S. A. Deadwyler, *J. Neurosci.*, **18**(7), 2748 – 2763 (1998).
25. U. Heresco-Levy, D. C. Javitt, M. Ermilov, et al., *Br. J. Psychiatry*, **169**(5), 610 – 617 (1996).
26. U. Heresco-Levy and D. C. Javitt, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **8**(2), 141 – 152 (1998).
27. C. A. Hicks, M. A. Ward, and N. Ragumoorthy, *Brain Res.*, **819**(1 – 2), 65 – 74 (1999).
28. C. A. Hicks, M. A. Ward, and J. B. Swettenham, *Eur. J. Pharmacol.*, **381**(9), 113 – 119 (1999).
29. S. A. Johnson, N. T. Luu, T. A. Herbst, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**(1), 392 – 397 (1999).
30. W. H. Jost, A. Berg-Mantkowski, H. Baas, et al., *J. Neurol.*, **247**(84), S38 – 39 (2000).
31. N. P. Katz, *J. Pain Symptom Manage*, **19**(1), S37 – 41 (2000).
32. V. N. Kharazia, K. D. Phend, A. Rustioni, and R. J. Weinberg, *Neurosci. Lett.*, **210**(1), 37 – 40, (1996).
33. A. E. Kingston, M. J. O'Neill, A. Lam, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **377**(2 – 3), 155 – 165 (1999).
34. J. H. Krystal, D. C. D'Souza, I. L. Petrakis, et al., *Harv. Rev. Psychiatry.*, **7**(3), 125 – 143 (1999).
35. L. Lang-Lazdunski, C. Heurteaux, H. Dupont, et al., *J. Vasc. Surg.*, **32**(1), 179 – 189 (2000).
36. J. C. Lauterborn, G. Lynch, P. Vanderklish, et al., *J. Neurosci.*, **20**(1), 8 – 21 (2000).
37. X. Li, J. P. Tizzano, K. Griffey, et al., *Neuropharmacology*, **40**(8), 1028 – 1033 (2001).
38. P. Lyden and N. G. Wahlgren, *J. Stroke Cardiovasc. Dis.*, **9**(S2), 9 – 14 (2000).
39. G. Lynch, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **70**(1 – 2), 82 – 100 (1998).
40. V. A. Movsesyan, D. M. O'Leary, and L. Fan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**(1), 41 – 47 (2001).
41. T. Nishiyama, L. Gyermek, C. Lee, et al., *Anesth. Analg.*, **89**(1), 143 – 147 (1999).
42. J. W. Olney and N. B. Farber, *Arch. Gen. Psychiatry*, **52**(12), 998 – 1007 (1995).
43. C. G. Parsons, W. Danysz, and G. Quack, *Drug News Perspect.*, **11**(9), 523 – 569 (1998).
44. D. E. Pellegrini-Giampietro, A. Cozzi, F. Peruginelli, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **11**(10), 3637 – 3647 (1999).
45. H. Reichmann, U. Sommer, G. Fuchs, et al., *J. Neurol.*, **247**(84), 40 – 41 (2000).
46. M. A. Rogawski and S. D. Donevan, *Adv. Neurol.*, **79**, 947 – 963 (1999).
47. C. F. Sabelhaus, U. H. Schroder, J. Breder, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **131**(4), 655 – 658 (2000).
48. G. P. Schielke, N. C. Kupina, P. A. Boxer, et al., *Stroke*, **30**(7), 1472 – 1477 (1999).
49. G. Schwartz and M. G. Fehlings, *J. Neurosurg.*, **94**(2), 245 – 256 (2001).
50. B. S. Slusher, J. J. Vornov, A. G. Thomas, et al., *Nat. Med.*, **5**(12), 1396 – 1402 (1999).
51. B. S. Slusher and P. P. Jackson, *Curr. Med. Chem.*, **8**(8), 949 – 957 (2001).
52. S. H. Snyder and C. D. Ferris, *Am. J. Psychiatry*, **157**(11), 1738 – 1751 (2000).
53. S. H. Snyder and P. M. Kirn, *Neurochem. Res.*, **25**(5), 553 – 560 (2000).
54. E. Tatarczynska, A. Klodzinska, E. Chojnacka-Wojcik, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **132**(7), 1423 – 1430 (2001).
55. D. G. Trist, *Pharm. Acta Helv.*, **74**(2 – 3), 221 – 229 (2000).
56. J. J. Vornov, K. Wozniak, M. Lu, et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, **890**, 400 – 405 (1999).
57. E. Weigand and B. U. Keller, *Eur. J. Neurosci.*, **10**(1), 64 – 70 (1998).
58. T. Weiser, M. Brenner, R. Palluk, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**(1), 1343 – 1349 (1999).
59. M. Wienrich, M. Brenner, W. Loscher, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **133**(7), 789 – 796 (2001).
60. H. Wolosker, S. Blackshaw, and S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(23), 13409 – 13414 (1999).
61. S. Zerjav-Lacombe and E. Tabarsi, *Can. J. Psychiatry*, **46**(4), 328 – 333 (2001).
62. M. Zwienerberg, Q. Z. Gong, R. F. Berman, et al., *Neurosurgery*, **48**(5), 1119 – 1126 (2001).

Поступила 14.01.2002

MODERN TRENDS IN INVESTIGATION AND CLINICAL APPLICATION OF GLUTAMATERGIC AGENTS

V. I. Petrov and N. V. Onishchenko

Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical Academy, Ministry of Public Health of the Russian Federation, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

The paper considers the main trends in development and summarizes the results of experimental and clinical investigations of glutamatergic drugs, including the glutamate synthesis and release inhibitors, NMDA receptor antagonists, AMPA receptor antagonists and positive modulants, and metabotropic glutamate receptors ligands.