

ОДНОВРЕМЕННАЯ ПОТЕНЦИАЦИЯ AMPA РЕЦЕПТОРОВ И БЛОКАДА NMDA РЕЦЕПТОРОВ КАК СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

С. О. Бачурин¹, В. В. Григорьев¹, Б. К. Безноско¹, А. В. Болкунов¹,
Г. И. Ковалев², А. Н. Прошин¹

В ряду производных ациклических изотиомочевин синтезированы новые соединения, способные одновременно оказывать потенцирующее действие на AMPA-рецепторы и блокировать ответы NMDA-рецепторов. Для проявления когнитивно-стимулирующих свойств принципиальное значение имеет характер блокады NMDA-рецепторов, оказываемый веществом. Позитивное влияние оказывает блокада, осуществляемая по механизму быстрой диссоциации с внутриканальным участком или блокада NR2B субъединицы NMDA-рецептора. Вещества, которые только усиливали токи AMPA-рецепторов или только блокировали NMDA-рецепторы, оказывали меньшее влияние на память, чем соединения, которые сочетали способность потенцировать токи AMPA-рецепторов и одновременно блокировать токи NMDA-рецепторов. На основании полученных результатов сделан вывод, что одновременная потенциация AMPA-рецепторов и блокада NMDA-рецепторов может явиться новым подходом в стимуляции когнитивных функций.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, когнитивные стимуляторы, “потенциаторы” AMPA-рецепторов, блокаторы NMDA рецепторов

ВВЕДЕНИЕ

В области создания средств для лечения болезни Альцгеймера (БА) и родственных нейродегенеративных расстройств в последние годы особое внимание уделяется препаратам, действующим на глутаматергическую медиаторную систему ЦНС [7]. В частности, единственный препарат, рекомендованный для терапии развитой стадии БА — мемантин, относится к блокаторам NMDA-подтипа глутаматных рецепторов [6]. Альтернативный подход к созданию эффективных стимуляторов когнитивных функций связан с поиском позитивных модуляторов AMPA-рецепторов — другого подтипа ионотропных глутаматных рецепторов [13]. Ранее нами было установлено, что ряд синтезированных производных ациклических изотиомочевин являются блокаторами NMDA-рецепторов и одновременно потенцируют ответы AMPA-рецепторов [4, 5]. Показано также, что в ряду этих структур есть вещества, способные проявлять выраженные когнитивно-стимулирующие свойства на различных моделях деменции и снижения памяти у животных [2, 5], что дает основание рассматривать их как перспективные кандидаты для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний. Целью настоящей работы явилось исследование взаимосвязи между способностью веществ стимулировать когнитивные функции и их действием на различные подтипы ионотропных глутаматных рецепторов, принимающих участие в патогенезе болезни

Альцгеймера и родственных нейродегенеративных заболеваний.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены электрофизиологическим методом patch-clamp в конфигурации whole cell на свежемозжечкованных нейронах Пуркиньи, выделенных из мозжечка крыс (12–15 сутокных) [1]. Трансмембранные токи вызывали активацией AMPA-рецепторов аппликацией растворов агониста этих рецепторов — каиноевой кислоты (КК) методом быстрой суперфузии. Регистрации токов была осуществлена при помощи боросиликатных микроэлектродов (сопротивление 2,5–4,5 МОм), заполненных следующим составом: KCl — 100 мМ, EGTA — 11 мМ, CaCl₂ — 1 мМ, MgCl₂ — 1 мМ, HEPES — 10 мМ, ATP — 5 мМ; pH 7,2.

Для регистрации использовали прибор ЕРС-9 (НЕКА, Германия). Запись токов осуществляли при помощи программы Pulse (НЕКА). Обработку результатов проводили при помощи программы Pulsefit (НЕКА). Достоверность различий вычисляли с помощью критерия Стьюдента.

Для исследования действия веществ на память животных был использован тест узнавания новой локализации известного объекта (“Object location memory test”) [9, 12, 16]. Эксперименты проводили на мышках-самцах линии С57BL/6 в возрасте 3–5 мес массой 20–24 г. Животных содержали в виварии по 5 особей в клетке при световом режиме 12/12 ч со световой частью с 8 до 20 ч при свободном доступе к воде и пище. Камера наблюдения была изготовлена из непро-

¹ Институт физиологически активных веществ РАН, г. Черноголовка, Московская обл.

² НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

зрачного органического стекла белого цвета размером $48 \times 38 \times 30$ см. В качестве объектов обследования использовали стеклянные флаконы коричневого цвета ($d = 2,7$ см, $h = 5,5$ см). За 2–3 мин до помещения животного камеру и объекты обследования протирали 85 % спиртом.

Вещества диспергировали в 1 % растворе крахмала и вводили в желудок за 30 мин до тренировки в объеме 0,05 мл на 10 г массы животного. Контрольным животным вводили соответствующий объем 1 % раствора крахмала.

Порядок проведения поведенческого эксперимента

Через 1 ч после введения вещества животное помещали в центр поведенческой камеры, на дно которой ставили по диагонали на расстоянии 14,5 см от углов два одинаковых объекта (стеклянные флаконы) для узнавания и давали им возможность ознакомления с предметами в течение 20 мин. Тестирование проводили через 48 час. На дно камеры ставили один объект в известной для животного локализации, а другой — в новой. За поведением животных наблюдали через зеркало. С помощью двух электронных секундомеров регистрировали, с точностью до 0,1 с, время обследования отдельно каждого объекта в течение 10 мин. В качестве положительной реакции обследования объекта считали целенаправленное приближение носа животного к объекту на расстояние 2 см или менее. В связи с тем что в данном тесте наблюдаются значительные индивидуальные различия времени обследования объектов, вычисляли процент времени обследования объек-

та в новой локализации для каждой мыши по формуле $T(в \%) = t_{Нл}/(t_{Ил} + t_{Нл}) \cdot 100$, (Нл — новая локализация, Ил — известная локализация). За 100 % принимали общее время, затраченное на обследование двух объектов. Дальнейшую обработку результатов проводили с использованием *t*-теста Стьюдента.

Изучение радиолигандного связывания на NMDA рецепторах проводили согласно методу [18] с модификациями. Использовали меченный тритием дизоцилпин с удельной активностью 210 Кюри/моль. Мембранный препарат для радиолигандного анализа готовили по методу [14].

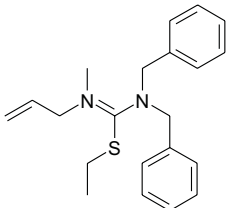
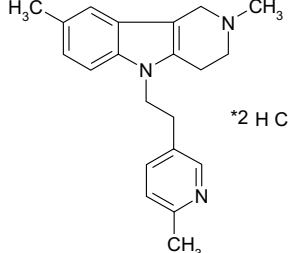
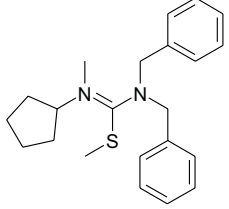
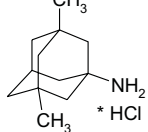
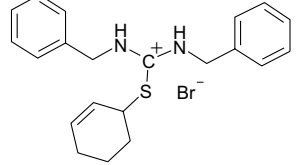
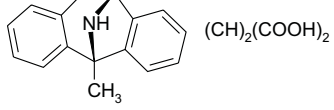
В работе были использованы следующие вещества (табл. 1): соединения IP5051, IP9268 и IP9040 были синтезированы в лаборатории специального органического синтеза ИФАВ РАН. Препарат димебон был получен от производителя ОАО “Органика” (Новокузнецк). Мемантин и дизоцилпин закуплены в компании “Sigma”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было изучено влияние производных ациклических изотиомочевин на амплитуду токов AMPA рецепторов в нейронах Пуркинье мозжечка крыс. Эксперименты показали, что соединения с разной степенью эффективности потенцировали токи AMPA-рецепторов.

На рис. 1 изображено действие димебона и производных ациклических изотиомочевин на токи AMPA-рецепторов. Действие соединений IP5051 и IP9268 характеризовалось резко выраженным ростом ответов

Таблица 1. Структуры производных ациклических изотиомочевин и препаратов сравнения

Вещество	Структура	Вещество	Структура
5051		Димебон	
IP9268		Мемантин	
IP9040		МК-801	

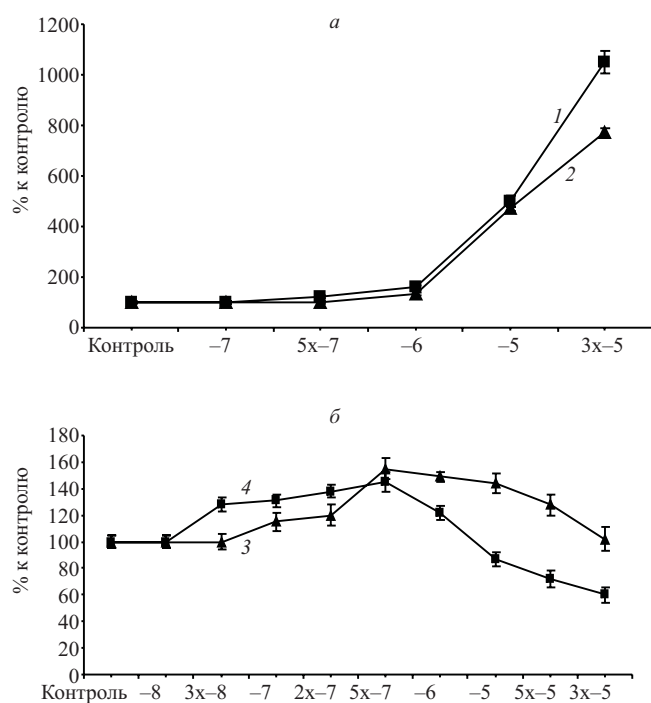


Рис. 1. Действие димебона и производных ациклических изотиомочевин на токи AMPA-рецепторов

а — действие соединений IP5051 (1) и IP9268 (2); *б* — димебона (3) и IP9040 (4) на КК-вызванные токи в нейронах Пуркинью мозжечка крыс. По оси абсцисс — логарифм концентраций веществ в молях (lg, M), по оси ординат — процент амплитуды ответов по сравнению с контрольными значениями. Контроль взят за 100 %.

AMPA-рецепторов на аппликацию КК, начиная с концентрации веществ 1 мкМ (рис. 1, *а*).

Действие димебона на токи, вызванные активацией AMPA-рецепторов КК, характеризовалось куполообразной зависимостью с максимумом (примерно 155 % от контроля) в области концентраций 0,5 – 10 мкМ [1]. Аналогичную концентрационную зависимость проявило вещество IP9040, эффект которого на ответы AMPA-рецепторов также характеризуется максимумом (около 145 %) при концентрации 0,5 мкМ (рис. 1, *б*).

Мемантин и дизоциллин на токи, вызванные активацией AMPA-рецепторов, не действовали.

Проведен сравнительный анализ действия производных ациклических изотиомочевин и ряда модельных веществ (дизоциллин, мемантин, ифенпродил, димебон) на NMDA-рецепторы. Было определено влияние веществ на NMDA-активируемые токи, а в экспериментах по связыванию — влияние веществ на вытеснение [³H]дизоциллина из синаптических мембран из гиппокампа крыс.

Если сравнить блокаду NMDA рецепторов, которую осуществляют дизоциллин и мемантин, то их отличие заключается в том, что дизоциллин прочно связывается с участком внутри открытого ионного канала NMDA-рецептора и очень медленно покидает его независимо от уровня мембранного потенциала и открытого или закрытого состояния ионного канала. Мемантин также связывается с участком внутри ионного канала NMDA рецептора, но легко покидает его при деполяризации, если ионный канал открыт [8]. Это проявляется, в частности, в том, что отмывка блокирующего действия дизоциллина требует в электрофизиологическом эксперименте десятков минут, а мемантин отмывается в течение 2 – 3 мин. Отмывка ускоряется, если ее сопровождать аппликацией NMDA, вызывающего открытие ионного канала.

Установлено, что соединение IP9040 во всех исследованных нейронах коры большого мозга ($n = 7$) блокирует NMDA-активируемые токи, причем уровень блокады не зависел от амплитуды токов. Эта блокада осуществлялась соединением IP9040, начиная с низких концентраций, и демонстрировала концентрационную зависимость. Было определено IC_{50} для соединения IP9040: она составила $0,8 \pm 0,2 \cdot 10^{-6}$ М. Отмывка в течение 2 – 3 мин приводит к полному восстановлению амплитуды ответов. В наших экспериментах мемантин и соединение IP9040 отмывались одинаково быстро, в течение 2 – 3 мин. Следовательно, можно предположить, что IP9040 блокирует NMDA рецептор подобно мемантину по механизму быстрой диссоциации с внутриканальным участком рецептора.

Действие димебона на NMDA-рецепторы описано нами ранее [1]. В частности, установлено, что димебон в части нейронов коры большого мозга крыс вы-

Таблица 2. Действие веществ на NMDA-рецепторы, определенное в электрофизиологических экспериментах и в опытах по связыванию с использованием меченого тритием дизоциллина

Соединение	Блокада NMDA-рецепторов (участок связывания ифенпродила), IC_{50} , lg M (Эф)	Блокада ионного канала NMDA-рецепторов по механизму быстрой диссоциации, IC_{50} , lg M (Эф)	Блокада ионного канала NMDA-рецепторов по механизму медленной диссоциации, IC_{50} , lg M (Эф)	NMDA-рецепторы, связывание с участком дизоциллина, IC_{50} , lg M (Св)
IP5051	$0,4 \cdot 10^{-6}$	—	$23 \cdot 10^{-6}$	$21,1 \cdot 10^{-6}$
IP9268	—	—	$> 30 \cdot 10^{-6}$	$94 \cdot 10^{-6}$
IP9040	—	$0,8 \cdot 10^{-6}$	—	$0,71 \cdot 10^{-6}$
Димебон	$7,7 \cdot 10^{-6}$	—	$73 \cdot 10^{-6}$	$90 \cdot 10^{-6}$
Мемантин	—	$1,4 \cdot 10^{-6}$	—	$0,18 \cdot 10^{-6}$

Примечание. Эф — электрофизиологические эксперименты, Св — связывание; (-) вещество не действует.

зывает блокаду NMDA-рецепторов в низких концентрациях и во всех нейронах — блокаду в высоких концентрациях. На кафедре органической химии МГУ был проведен сравнительный анализ результатов докинга димебона и специфических лигандов NMDA-рецептора на различные участки связывания. Показано, что димебон может взаимодействовать с двумя участками связывания NMDA-рецептора, а именно, с участком связывания ифенпродила, расположенным на NR2B субъединице NMDA-рецептора, и с участком связывания дизоцилпина [3]. Сопоставление полученных данных с результатами докинга позволило сделать предположение, что в низких концентрациях димебон связывается с участком связывания ифенпродила, а в высоких концентрациях — с участком связывания дизоцилпина, расположенным в ионном канале NMDA-рецептора [1].

Установлено, что соединение IP5051 блокирует токи, вызываемые активацией NMDA-рецепторов в нейронах коры. По степени чувствительности NMDA-активируемых токов к действию IP5051 и характеру вызываемой им блокады исследованные нейроны коры были разделены на 2 группы. Важной особенностью действия IP5051 в нейронах 1 группы ($n = 5$) явилось то, что оно более эффективно блокировало токи большей амплитуды. Для максимальных токов в наших экспериментах $IC_{50} = 0,4 \pm 0,15$ мкМ, для минимальных токов $IC_{50} = 2,1 \pm 0,4$ мкМ. Величины IC_{50} различаются примерно в 5 раз. В нейронах 2 группы ($n = 13$) соединение IP5051 вызывало блокаду NMDA-активированных токов в более высоких концентрациях ($IC_{50} \sim 23$ мкМ). Характер блокирующего действия в этих нейронах также существенно отличался от действия IP5051 в нейронах 1 группы. Величина блокирующего эффекта в нейронах 2 группы не зависела от амплитуды NMDA-активированных токов.

Полученные результаты указывают на то, что IP5051 ингибирует NMDA-рецепторы в нейронах 1 и 2 группы по различным механизмам. Сравнительный анализ действия IP5051 и литературных данных по действию ряда антагонистов NMDA-рецепторов показывает, что эффект IP5051 на нейроны 1-й группы аналогичен действию ифенпродила, который, как известно, блокирует участок связывания, расположенный на NR2B субъединице NMDA-рецептора [11]. Разница в

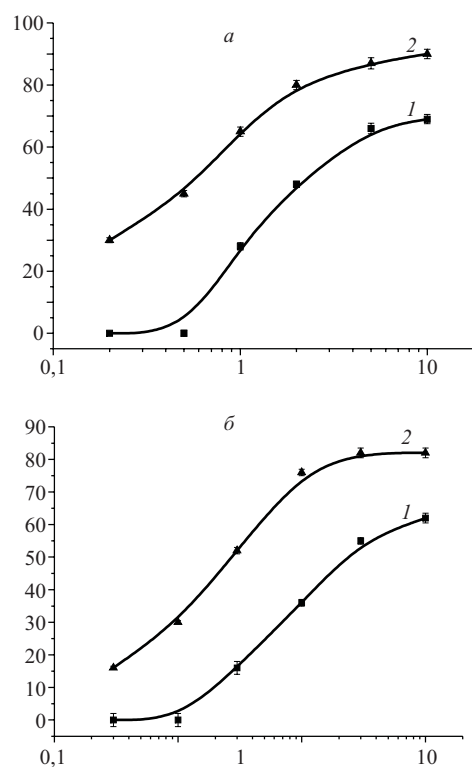


Рис. 2. Сравнение блокирующего действия соединения IP5051 на токи NMDA-рецепторов в нейронах 1 группы и ифенпродила на токи NR2B-содержащих NMDA-рецепторов (из [11]).

1 — малые токи (вызываемые аппликацией 50 мкМ NMDA для *a* и 10 мкМ для *b*); 2 — большие токи (вызываемые аппликацией 10 мМ NMDA для *a* и 100 мкМ для *b*). По оси абсцисс — логарифм концентрации веществ — IP5051 (*a*) и ифенпродила (*b*) в мкМ, по оси ординат — величина блокирующего действия соединения в процентах. Полная блокада — 100 %.

значениях IC_{50} , полученная при изучении блокады ифенпродилом больших и малых токов, также оказалась равна 5 (0,17 и 0,85 мкМ, соответственно) [11], как и в наших экспериментах. Это дает основание считать, что IP5051 в нейронах 1 группы также действует на участок связывания ифенпродила, расположенный на NR2B субъединице NMDA-рецептора (рис. 2).

В нейронах 2 группы IP5051 связывается, по-видимому, только с участком связывания дизоцилпина в ионном канале NMDA-рецептора. В пользу данного предположения говорит длительное время (12 – 17 минут) отмывки, необходимое для восстановления амплитуды токов.

Таблица 3. Влияние веществ на память животных в тесте “узнавания объекта в новой локализации”

IP5051		IP9268		IP9040		Димебон		Мемантин	
Доза, мг/кг	tНл > tИл (p)	Доза, мг/кг	tНл > tИл (p)	Доза, мг/кг	tНл > tИл (p)	Доза, мг/кг	tНл > tИл (p)	Доза, мг/кг	tНл > tИл (p)
0,05	$p = 0,02$	0,1	$p > 0,08$	0,1	$p = 0,048$	0,01	$p < 0,04$	0,1	$p > 0,05$
0,1	$p = 0,01$	0,5	$p > 0,07$	1	$p = 0,003$	0,05	$p = 0,008$	0,5	$p > 0,05$
0,5	$p = 0,051$	1,0	$p > 0,05$	2	$p > 0,07$	0,1	$p = 0,002$	1	$p > 0,05$
1,0	$p > 0,07$	5,0	$p = 0,004$	5	$p > 0,09$	0,15	$p < 0,05$	2,5	$p < 0,05$
—	—	10,0	атаксия	—	—	0,25	$p > 0,06$	—	—

Примечание. Достоверность различий между временем обследования объекта в известной (Ил) и новой (Нл) локализациях не тестировалось.

литуды NMDA-активируемых токов при применении IP5051 в больших концентрациях (20 – 30 мкМ), почти такое же, как и в случае применения дизоцилина. Несмотря на эффективную блокаду NMDA-рецепторов, соединение IP5051 в дозах до 5 мг/кг, как было показано ранее, улучшает обучение и память у экспериментальных животных, не вызывая побочных эффектов [5].

Полученные результаты по действию синтезированных производных изотиомочевины и модельных препаратов на NMDA рецепторы приведены в табл. 2.

Все производные ациклических изотиомочевин, а также димебон и мемантин изучены в поведенческом тесте “узнавания новой локализации объекта”.

Установлено, что при тестировании через 48 ч после тренировки контрольные животные затрачивают на обследование объекта в известной и новой локализации одинаковое количество времени, т.е. они воспринимают объекты в обоих местах как новые. Результаты влияния соединений IP5051, IP9268, IP9040 и препаратов сравнения на увеличение времени обследования объекта в новой локализации приведены в табл. 3. Хотя все исследованные вещества проявили способность стимулировать память в тесте “узнавания новой локализации объекта”, их эффективные дозы различались более чем в 200 раз.

Анализ данных, представленных в табл. 4, показывает, что влияние вещества на память животных трудно объяснить, если учитывать только его действие на один из подтипов ионотропных глутаматных рецепторов. Димебон, IP5051 и IP9040 не только потенцируют AMPA-рецепторы, но одновременно блокируют NMDA-рецепторы по одному из двух механизмов. Соединение IP9268 в тех же концентрациях, что и IP5051, почти столь же эффективно потенцирует токи AMPA-рецепторов. Однако оно не блокирует NMDA-рецепторы в низких концентрациях, а только участок связывания дизоцилина в высоких концентрациях. Его эффективность как стимулятора когнитивных функций существенно ниже, чем IP5051. Соединение IP9040 потенцирует токи AMPA-рецепторов не очень существенно — максимум 150 % от контроля, но при

этом блокирует NMDA-рецепторы подобно мемантину — по механизму быстрой диссоциации с внутриканальным участком рецептора. IP9040 улучшает память животных в низких дозах. Димебон потенцирует ответы AMPA-рецепторов не очень значительно и одновременно блокирует NR2B содержащие NMDA-рецепторы в низких концентрациях. Мемантин только блокирует NMDA-рецепторы по механизму быстрой диссоциации с рецептором в низких концентрациях. Тем не менее в поведенческих экспериментах димебон улучшает память в очень низких дозах, тогда как мемантин действует только в существенно более высоких дозах.

Таким образом, можно заметить, что если вещество только потенцирует ответы AMPA-рецепторов (IP9268) или только блокирует токи NMDA-рецепторов (мемантин) по механизму быстрой диссоциации с внутриканальным участком рецептора, то оно улучшает память животных, но его действующие дозы достаточно велики. Если вещество потенцирует ответы AMPA-рецепторов (IP9040) и одновременно блокирует токи NMDA-рецепторов по механизму быстрой диссоциации, оно улучшает память животных в низких дозах и в широком диапазоне доз. Такую же картину мы наблюдаем, если вещество потенцирует ответы AMPA-рецепторов и одновременно блокирует токи NMDA-рецепторов, которые содержат NR2B субъединицы (IP5051, димебон).

Эти результаты согласуются с принятой на сегодняшний день концепцией о роли различных типов блокады NMDA-рецепторов в механизмах памяти. Известно, что блокада NMDA-рецепторов конкурентными антагонистами типа AP5, AP7, CPP или неконкурентными антагонистами — дизоцилином, фенциклидином, которые действуют на участок связывания дизоцилина, вызывают существенное ухудшение когнитивных функций и памяти [17]. В то же время сравнительно недавно показано, что блокада NMDA-рецепторов по типу быстрой диссоциации с внутриканальным участком рецептора (как это делает мемантин) вызывает улучшение памяти. Недавно показано,

Таблица 4. Влияние веществ на AMPA- и NMDA-рецепторы и на память животных в тесте узнавания объекта в новой локализации (УНЛО)

Соединение	Потенциация AMPA-рецепторов (макс % к контролю), в концентр. (lg M)	Механизм блокады NMDA-рецепторов	Эффективные дозы, улучшающие память в тесте УНЛО, мг/кг
IP5051	$5 \cdot 10^{-7} - 5 \cdot 10^{-5}$ (1050 %)	Действие на участок NR2B субъединицы	0,05 – 0,5 *
IP9268	$1 \cdot 10^{-6} - 3 \cdot 10^{-5}$ (770 %)	Не действует	5,0
IP9040	$3 \cdot 10^{-8} - 10^{-6}$ (148 %)	Быстрая диссоциация с внутриканальным участком	0,1 – 1,0
Димебон	$2 \cdot 10^{-7} - 2 \cdot 10^{-5}$ (170 %)	Действие на участок NR2B субъединицы	0,01 – 0,15
Мемантин	Не действует	Быстрая диссоциация с внутриканальным участком	2,5

Примечания. Доза 0,5 мг/кг находится на границе достоверности ($p = 0,51$). Выделены соединения, более эффективно влияющие на память животных.

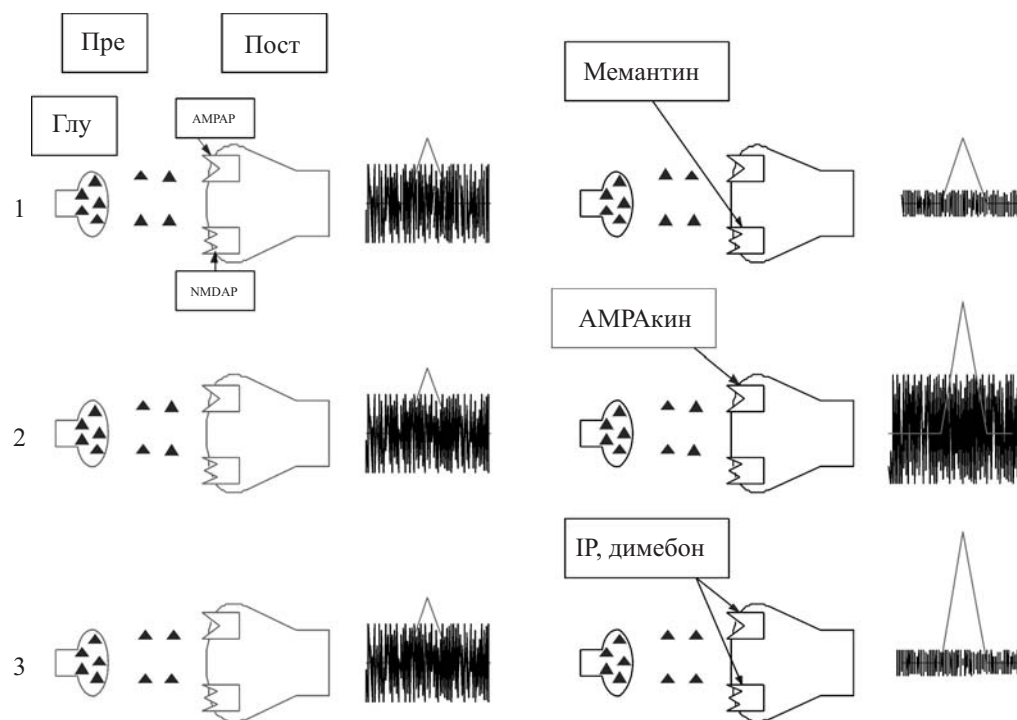


Рис. 3. Соединения с “двойным” механизмом действия на глутаматные рецепторы в условиях болезни Альцгеймера или другого снижения когнитивных функций при увеличении синаптического “шума” и снижении относительной величины “полезного сигнала”.

1 — блокада “шума” мемантином, 2 — потенциация ответа “чистым” потенциатором AMPA-рецепторов (+ потенциация “шума”), 3 — влияние веществ IP9040, IP5051 или димебона: потенциация ответа AMPAR + блокада “шума” NMDAR. Пре — пресинаптический нейрон, Пост — постсинаптический нейрон. Глу — медиатор глутамат. AMPAR и NMDAR — соответствующие рецепторы.

что и антагонисты NR2B рецепторов также могут улучшать память животных [10].

Механизм двойного (мультицелевого) действия на глутамат-нейромедиаторную передачу можно проиллюстрировать схемой, представленной на рис. 3. Как было предположено в работах С. G. Parsons и соавт. [15], когнитивно-стимулирующий эффект мемантина объясняется его способностью снижать “шумовой” сигнал, имеющий тенденцию к неуправляемому росту при нейродегенеративных заболеваниях, старении и при различных патологических состояниях ЦНС, связанных со снижением энергетического статуса нейронов. На рис. 3 этот механизм иллюстрирует схема 1.

Действие позитивных модуляторов AMPA-рецепторов (например, AMPАкинов), способных потенцировать ответы на глутамат, усиливает полезный сигнал, но также при этом, вероятно, увеличивает и амплитуду “шума”. Возможно, именно с этой причиной связано отсутствие заметного терапевтического эффекта AMPАкинов в клинических испытаниях. Этот случай иллюстрирует схема 2 (рис. 3).

Возможный механизм действия соединений IP9040, IP5051 или димебона иллюстрирует схема 3 (рис. 3). Эти вещества уменьшают уровень “шума” за счет блокады ионного канала NMDA-рецептора или за счет блокады NR^{2B} субъединиц, но также усиливают по-

лезный сигнал за счет потенциации AMPA-рецепторов. В результате эффективность соединений “двойного” действия в улучшении когнитивных функций, особенно при нейродегенеративных заболеваниях, оказывается существенно выше, чем действие мемантина или другого “чистого” потенциатора AMPA-рецепторов.

ВЫВОД

Поиск и создание веществ, сочетающих свойства потенциатора AMPA-рецепторов и блокатора NMDA-рецепторов (действующего на NR2B субъединицы или на ионный канал по механизму быстрой диссоциации с внутриканальным участком NMDA-рецептора), является новой стратегией создания эффективных нейропротекторов и стимуляторов когнитивных функций при нейродегенеративных заболеваниях.

Работа выполнена частично при финансовой поддержке гранта РФФИ 07-03-00700 и Программы РАН “Фундаментальные науки — медицине”.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Григорьев, О. А. Драный, С. О. Бачурин, *Бюлл. exper. биол.*, **136**(11) 535 – 538 (2003).
2. Н. Н. Лермонтова, Т. В. Мухина, Г. И. Ванькин и др., *Бюлл. exper. биол.*, **135**(1) 58 – 61 (2003).
3. И. Г. Тихонова, *Дисс. канд. хим. наук*, МГУ, Москва (2003).

4. S. O. Bachurin, V. V. Grigoriev, O. A. Drany, *J. Neurochem.*, **73**, Suppl., S143D (1999).
5. S. O. Bachurin, S. Tkachenko, I. Baskin, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **939**, 219 – 235 (2001).
6. R. S. Doody, P. N. Tariot, E. Pfeiffer, et al., *Ann. Neurol.*, **58**(suppl. 9), 49 – 50 (2005).
7. P. T. Francis, *Neurodegener. Dis.*, **5**(3 – 4), 241 – 243 (2008).
8. T. Frankiewicz, B. Potier, Z. I. Bashir, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **117**, 689 – 697 (1996).
9. D. Gaffan, *Eur. J. Neurosci.*, **4**, 381 – 388 (1992).
10. G. A. Higgins, T. M. Ballard, M. Enderlin, et al., *Psychopharmacology*, **179**(1), 85 – 98 (2005).
11. J. N. Kew, G. Trube, J. A. Kemp, *J. Physiol.*, **497**, 761 – 772 (1996).
12. B. Kolb, K. Buhrmann, R. McDonald, R. Sutherland, *Cereb. Cortex*, **6**, 664 – 680 (1994).
13. G. Lynch, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **4**, 4 – 11 (2004).
14. G. Nowak, R. Trullas, R. T. Layer, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**, 1380 – 1384 (1993).
15. C. G. Parsons, A. Stoffler, W. Danysz, *Neuropharmacology*, **53**, 699 – 723 (2007).
16. T. Steckler, W. H. I. M. Drinkenburgh, A. Sahgal, J. P. Aggleton, *Prog. Neurobiol.*, **54**, 289 – 311 (1998).
17. A. Ylinen, M. Pitkanen, J. Sirvio, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **274**, 159 – 165 (1995).
18. L.-M. Zhou, Z.-Q. Gu, A. M. Costa, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**(1), 422 – 427 (1997).

Поступила 12.02.10

SIMULTANEOUS AMPA RECEPTOR POTENTIATION AND NMDA RECEPTOR BLOCKADE AS STRATEGY FOR CREATING EFFECTIVE STIMULANTS OF COGNITIVE FUNCTIONS

S. O. Bachurin¹, V. V. Grigor'ev¹, B. K. Beznosko¹, A. V. Bolkunov¹,
G. I. Kovalev², and A. N. Proshin¹

¹ Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow oblast, 142432, Russia

² Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

New compounds representing derivatives of acyclic isothioureas have been synthesized, which are capable of simultaneously activating AMPA receptors and blocking NMDA receptors. In order to produce cognitive-stimulating effect, of principal importance is the pathway of NMDA receptor blockade produced by the drug. Positive influence is due to the blockade of NMDA receptors either by mechanism of rapid dissociation of intrachannel site or by inhibition of NR2B subunit of NMDA receptor. Substances that only potentiate AMPA receptor currents or only block NMDA receptors have less pronounced effect on memory than substances with ability to simultaneously potentiate AMPA receptor currents and block NMDA receptor currents. Based on these results, it is concluded that the simultaneous potentiation of AMPA receptors and blockade of NMDA receptors may be a new approach to the stimulation of cognitive functions.

Key words: Neurodegenerative disorders, cognitive stimulants, AMPA receptor activator, NMDA receptor blocker