



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616-057.36-092:615.2

Перспективы применения ампакинов для коррекции неблагоприятных функциональных состояний у военных специалистов (обзор литературы)

СУББОТИНА С.Н., кандидат биологических наук (ssubbotina@inbox.ru)
КУЗЬМИН А.А., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы
АНОХИН А.Г., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы
ЮДИН М.А., доктор медицинских наук, подполковник медицинской службы
БЫКОВА А.Ф., кандидат биологических наук

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург

Поиск перспективных препаратов для фармакологической коррекции неблагоприятных функциональных состояний с целью сохранения высокого уровня работоспособности специалистов операторского профиля является актуальной задачей военной медицины. Статья посвящена обсуждению перспектив применения с этой целью ампакинов – препаратов из класса аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов. Проведенный анализ литературных данных показал, что ноотропное действие ампакинов обусловлено улучшением нейротрансдачи в глутаматергических синапсах коры головного мозга, которое функционально реализуется в повышении внимания, концентрации и бдительности, улучшении процессов обучения и памяти. Имеющиеся данные о высокой эффективности и безопасности препаратов этого класса определяют перспективу их использования для коррекции функциональных состояний специалистов операторского профиля деятельности.

К л ю ч е в ы е с л о в а: работоспособность специалистов операторского профиля, коррекция неблагоприятных функциональных состояний, ампакины.

Subbotina S.N., Kuzmin A.A., Anokhin A.G., Yudin M.A., Bykova A.F. – Prospects of using ampakines for correction of unfavorable functional states in military specialists (literature review). The search for promising drugs for pharmacological correction of non-favorable functional states in order to maintain a high level of operability of the operator's profile specialists is an active task of military medicine. The article is devoted to the discussion of the prospects of using ampakins – preparations from the class of allosteric AMPA receptor modulators for this purpose. The analysis of literature data showed that the nootropic effect of ampakines is due to the improvement of neurotransmission in glutamatergic synapses of the cerebral cortex, which is functionally realized in increasing attention, concentration, vigilance, improving learning and memory processes. The available data on the high efficacy and safety of this class of drugs determine the prospect of their use to correct the functional states of the specialists in the operator's activity profile.

К е у о р д s: working capacity of specialists of operating profile, correction of unfavorable functional states, ampakins.

Эффективность деятельности военных специалистов любой категории при выполнении ими задач по предназначению в значительной степени зависит от функционального состояния организма. Высокое нервно-эмоциональное напряжение, а зачастую и чувство витальной угрозы, воздействие неблагоприятных факторов воинского труда, низкий уровень мотивации, нарушение режима тру-

да и отдыха способствуют формированию неблагоприятных функциональных состояний (НФС), приводящих к досрочному наступлению фазы прогрессирующего снижения работоспособности [3].

В соответствии с классификацией функциональных состояний, НФС можно отнести к состояниям динамического рассогласования, при которых ответная реакция организма неадекватна на-



грузке или требуемые психофизиологические затраты превышают возможности организма [4]. По степени напряжения регуляторных механизмов гомеостаза НФС соответствуют пограничным состояниям, для которых характерно сохранение заданного уровня надежности деятельности, в то время как «цена деятельности» превышает возможности гомеостаза [2]. Примерами НФС являются третья степень острого утомления, хроническое утомление, монотония, эмоциональная напряженность (стресс), развитие которых наиболее часто наблюдается у операторов динамических объектов и сложных эргатических систем [1]. НФС возникает при незапланированном увеличении продолжительности операторской деятельности, повышении ее интенсивности, возникновении внештатных ситуаций, что является показанием для осуществления фармакологической коррекции умственной работоспособности.

Поиск перспективных препаратов для фармакологической коррекции НФС с целью сохранения высокого уровня умственной работоспособности военных специалистов операторского профиля является актуальной задачей военной медицины. Очевидно, что выбор препаратов должен осуществляться с учетом понимания механизмов развития НФС. Несмотря на имеющиеся различия этих состояний, общее для них – локализация функциональных изменений преимущественно в коре головного мозга и симптоматика, проявляющаяся в виде нарушения когнитивных функций. Так, при развитии утомления уменьшается скорость сенсомоторных реакций, ухудшается запоминание информации, увеличивается время реакции на аварийные сигналы, появляется чувство усталости. При развитии состояния монотонии появляются апатия, притупление внимания, искажение чувства времени, флуктуация функции бдительности, сонливость, вялость. Эмоциональная напряженность сопровождается эмоционально-интеллектуальными нарушениями в виде замедления мышления, снижения его критичности, появления немотивированных действий, ухудшения памяти, вплоть до забывания самых простых инструкций.

Основной теорией, наиболее полно раскрывающей механизмы формирования указанных нарушений, считается центральнокорковая. Обладая определенными энергетическими ресурсами, клетки ЦНС расходуют их в процессе активной деятельности, т. е. в состоянии возбуждения. Имеется оптимальный уровень резервов, при снижении которого активность клеток падает, что является не только результатом истощения энергетических ресурсов, но и следствием развития в ЦНС процесса торможения.

При длительной или напряженной деятельности в результате последовательной смены возбудительного и тормозного процессов в коре головного мозга в первую очередь ослабевает внутреннее торможение, ведущее к нарушению уравновешенности нервных процессов. В этом случае имеет место иррадиация процесса возбуждения с вовлечением в деятельность других корковых центров. В результате происходит несогласование физиологических функций, нарушение координации двигательных актов, снижается работоспособность. Наблюдается регресс рабочих навыков до стадии генерализации. Дискоординация в свою очередь является источником измененной афферентации в ЦНС, что способствует усилению нарушений высшей нервной деятельности. При дальнейшей работе ослабевает не только внутреннее торможение, но и возбудительный процесс. Развивается запредельное торможение, которое предохраняет нервные клетки от глубоких функциональных нарушений.

Учитывая изложенное, перспективным направлением коррекции НФС будет использование аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов – ампакинов. Ампакины – новый класс ноотропных препаратов, способствующих мозговой активности для увеличения внимания, бдительности, повышения обучаемости и улучшения памяти. Ампакины получили название от ионотропного глутаматного АМРА-рецептора нейронов, с которым они взаимодействуют. В настоящее время ампакинная активность считается одним из основных механизмов ноотропного действия рацетамов.



AMPA-рецепторы (рецепторы β -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) широко распространены во многих отделах ЦНС. Наиболее высокая аффинность к агонисту AMPA отмечается в поверхностном слое коры мозга, в гиппокампе, зубчатой извилине. Средние уровни аффинности описаны для глубоких слоев коры и базальных ганглиев. Относительно низкий уровень аффинности характерен для ствола мозга, структур промежуточного и среднего мозга, а также мозжечка.

Принимая во внимание принципиально важную роль AMPA-рецепторов в осуществлении многих физиологических функций ЦНС, включая процессы нейрональной пластичности, обучения и памяти, а также широко известные данные об участии глутаматергических систем мозга в генезе важнейших патологических состояний мозга (ишемия, инсульт, судорожные расстройства, нейродегенеративные заболевания, шизофрения), изучение механизма действия веществ, являющихся позитивными модуляторами AMPA-рецепторов, представляет несомненную актуальность.

Одним из основных нейрофизиологических аспектов действия модуляторов AMPA-рецепторов является синаптическая пластичность, проявлением которой является феномен *длительной потенциации* (ДП). Он рассматривается как один из фундаментальных механизмов нейрональной памяти и представляет собой длительно сохраняющееся состояние возбуждения нейронов, возникающее в ответ на интенсивную электрическую стимуляцию [10]. Индукция ДП, характерная для гиппокампа и других структур мозга, возникает в ответ на деполяризацию постсинаптических нейронов и вход ионов Ca^{2+} через NMDA-каналы. Показано, что наряду с NMDA-рецепторами в формировании ДП принимают участие AMPA глутаматные рецепторы. Участие AMPA-рецепторов в инициации ДП получило подтверждение в исследованиях, показавших способность модуляторов этих рецепторов усиливать глутаматергическую передачу. Было показано, что активация глутаматергической передачи AMPA-рецепторным модулятором LY404187 ведет

к усилению NMDA индуцированного рецепторного ответа [6, 21]. Эти исследования продемонстрировали, что вещества, потенцирующие AMPA-рецепторную нейротрансдукцию, оказывают позитивное влияние на формирование феномена ДП, что может лежать в основе их способности улучшать когнитивные процессы обучения и памяти.

Избирательная модуляция глутаматергической нейротрансдукции путем изменения функциональной активности AMPA-рецепторов иллюстрирует открытие новой, перспективной в терапевтическом плане фармакологической «мишени». Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что позитивная модуляция AMPA-рецепторов может оказаться эффективной стратегией лечения когнитивных расстройств, депрессивных состояний, нейродегенеративной патологии мозга, а также найти применение для фармакологической коррекции НФС.

Ампакины в настоящее время проходят экспериментальное и клиническое изучение. Большинство патентов на р-ацетамы ампакинного действия принадлежат фирме Cortex Pharmaceuticals. Известны шифры соединений этой компании CX-516 (Ampalex), CX-546, CX-614, CX-691 (Farampator) and CX-717. Ни одно из этих веществ еще не выпущено на рынок, а CX-717 проходит клинические испытания [25]. Другие фармацевтические компании также разрабатывают препараты, обладающие ампакинной активностью. Однако на данный момент они находятся на стадии доклинических исследований на животных. Cortex Pharmaceuticals (в содружестве с более крупной компанией Schering-Plough) в настоящее время является единственной фирмой, разрабатывающей ампакины для применения в качестве лекарств.

Доказано благоприятное воздействие ампакинов на функциональное состояние ЦНС, выражающееся в стимуляции когнитивных процессов (памяти, внимания). Ампакины активно исследуются в качестве корректоров когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении и неврологических расстройствах [9, 24], что от-



крывает перспективу их использования для коррекции функциональных состояний специалистов операторского профиля деятельности.

Механизм позитивного влияния на когнитивные функции связан с феноменом ДП, лежащего в основе нейрональной памяти [23]. Положительный терапевтический эффект ампакинов также может быть связан с их активирующим влиянием на экспрессию нейротрофических факторов, в частности BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) [16], что может препятствовать прогрессированию нейродегенеративных изменений. Значительный интерес представляют данные о способности ампакинов оказывать антидепрессантное действие [13]. Высказано предположение о зависимости между улучшением мнестических процессов при лечении ноотропными препаратами и развитием антидепрессантного эффекта [19].

Установлено, что ампакины обладают хорошей переносимостью и практически не вызывают побочных эффектов. В отличие от известных стимуляторов — кофеин, метилфенидат (риталин), амфетамины — ампакины не повышают кровяное давление или частоту пульса, не вызывают таких неприятных долгосрочных побочных эффектов, как бессонница, не вызывают лекарственной зависимости

Многочисленный ряд экспериментальных данных свидетельствует о том, что ампакины имеют высокий потенциал для процессов обучения, внимания, улучшения когнитивной функции. В работе [17] показано, что при приеме СХ-516 в дозах 600–1200 мг у испытуемых улучшались некоторые аспекты памяти, отмечалось положительное влияние на их эмоциональное состояние, продемонстрировано нейропротективное действие соединения [5]. В экспериментах на животных показано, что СХ-516 в сочетании с клозапином повышал показатели обучаемости и памяти, при этом обладал хорошей переносимостью [12].

Сильнодействующими когнитивными энхансерами являются DM-232 (унифирам) и DM-235 (сунифирам), их эффективность на несколько порядков больше эффективности пирacetama. Эти

соединения способны предотвратить амнезию, вызванную модуляцией нескольких нейросистем [18].

Одним из наиболее безопасных препаратов из класса ампакинов является IDRA-21 благодаря низким значениям эффективных доз. При введении ампакина в дозовом диапазоне 0,15–10 мг/кг отмечали стимулирующее действие на когнитивные функции обезьян. Пероральное введение IDRA-21 вызывало значительные улучшения результатов при выполнении теста «соответствие по образцу» (DMTS) у молодых обезьян и взрослых макак [10].

Положительное влияние на долговременную память продемонстрировано для ампакинов BPD-12 и BPD-20. Показано, что применение BPD-12 в низких дозах способствует снижению количества сессий обучения, необходимых для перехода информации в долговременную память [14], а BPD-20 существенно улучшает пространственную память животных [11].

В работах [15, 16, 22] описаны нейропротективные свойства ампакинов СХ-614, СХ-546, СХ-929, связанные со способностью к регуляции уровня нейротрофинов в коре головного мозга. Выраженный нейропротективный потенциал наряду с хорошей пероральной биодоступностью у крыс и собак описан для ампакина LY-503430 [20].

Наиболее мощными препаратами с ампакиновой активностью являются СХ-717 и СХ-1739. При изучении фармакологических эффектов СХ-717 и его влияния на сонливость резус-макак было показано, что после приема внутрь препарат способствует увеличению активности животных и противодействию последствиям нарушения сна [8].

В работе [13] показано, что ампакины СХ-516 могут обладать антидепрессивной активностью. В исследованиях на крысах продемонстрирована способность препаратов снижать уровень покорного поведения животных. Для ампакина LY-404187 описана антидепрессивная эффективность на модели развития поведенческого отчаяния у грызунов.

Таким образом, анализ результатов изучения ампакинов позволяет рассмат-



ривать их в качестве основы для формирования новых подходов к фармакологической регуляции фундаментальных психофизиологических процессов.

Совокупность имеющихся данных об эффективности и безопасности ампаки-

нов указывает на перспективность их использования при разработке высокоэффективных отечественных фармакологических средств коррекции НФС у военных специалистов преимущественно операторского профиля деятельности.

Литература

1. *Благинин А.А.* Надежность профессиональной деятельности операторов сложных эргатических систем: Монография. — СПб: ЛГУ им. А.С.Пушкина, 2006. — 144 с.
2. *Благинин А.А., Ситников В.Л.* Пограничные функциональные состояния операторов в системах «человек — техника»: Монография. — СПб: ПГУПС, 2009. — 35 с.
3. *Деревянко Е.А.* Интегральная оценка работоспособности при умственном и физическом труде. — М, 1976. — 165 с.
4. *Медведев В.И.* Функциональные состояния оператора / Эргономика: Принципы и рекомендации. — М., 1970. — Вып. 1. — С. 127–160.
5. *Bahr V.A., Bendiske J., Brown Q.B.* et al. Survival signaling and selective neuroprotection through glutamatergic transmission // *Exp. Neurol.* — 2002. — Vol. 174, N 1. — P. 37–47.
6. *Baumgartner P., Muhlhauser M., Yang C.R.* et al. LY392098, a novel AMPA receptor potentiator: electrophysiological studies in prefrontal cortical neurons // *Neuropharmacology.* — 2001. — Vol. 40, N 8. — P. 992–1002.
7. *Bliss T., Collingridge G.* A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus // *Nature.* — 1993. — Vol. 361, N 6407. — P. 31–39.
8. *Boyle J., Stanley N., James L.M.* et al. Acute sleep deprivation: the effects of the AMPAKINE compound CX717 on human cognitive performance, alertness and recovery sleep // *J. Psychopharmacol.* — 2012. — Vol. 26, N 8. — P. 1047–1057.
9. *Broberg BV, Glenthoy BY, Dias R.* et al. Reversal of cognitive deficits by an ampakine (CX516) and sertindole in two animal models of schizophrenia—sub-chronic and early postnatal PCP treatment in attentional set-shifting // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — Vol. 206, N 4. — P. 631–640.
10. *Buccafusco J.J., Weiser T., Winter K.* et al. The effects of IDRA 21, a positive modulator of the AMPA receptor, on delayed matching performance by young and aged rhesus monkeys // *Neuropharmacology.* — 2004. — Vol. 46, N 1. — P. 10–22.
11. *Davis C.M., Moskovitz B., Nguyen M.A.* et al. A profile of the behavioral changes produced by facilitation of AMPA-type glutamate receptors // *Psychopharmacology (Berl).* — 1997. — Vol. 133, N 2. — P. 161–167.
12. *Goff D.C., Leahy L, Berman I.* et al. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2001. — Vol. 21, N 5. — P. 484–487.
13. *Knapp R.J., Goldenberg R., Shuck C.* et al. Antidepressant activity of memory-enhancing

drugs in the reduction of submissive behavior model // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 440, N 1. — P. 27–35.

14. *Larson J., Lieu T., Larson J.* Facilitation of olfactory learning by a modulator of AMPA receptors // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15, N 12. — P. 8023–8030.

15. *Lauterborn J.C., Truong G.S., Baudry M.* et al. Chronic elevation of brain-derived neurotrophic factor by ampakines // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 307, N 1. — P. 297–305.

16. *Lauterborn J.C., Lynch G., Vanderklisch P.* et al. Positive Modulation of AMPA Receptors Increases Neurotrophin Expression by Hippocampal and Cortical Neurons // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 8–21.

17. *Lynch G., Kessler M., Rogers G.* et al. Psychological effects of a drug that facilitates brain AMPA receptors // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1996. — Vol. 11, N 1. — P. 13–19.

18. *Moriguchi S., Tanaka T., Tagashira H.* et al. Novel nootropic drug sunifiram improves cognitive deficits via CaM kinase II and protein kinase C activation in olfactory bulbectomized mice // *Hippocampus.* — 2013. — Vol. 23, N 10. — P. 942–951.

19. *Nakamura K., Tanaka Y.* Antidepressant-like effects of aniracetam in aged rats and its mode of action // *Psychopharmacology.* — 2001. — Vol. 158, N 2. — P. 205–212.

20. *O'Neill M.J., Murray T.K., Clay M.P.* et al. LY503430: pharmacology, pharmacokinetics, and effects in rodent models of Parkinson's disease // *CNS Drug Reviews.* — 2005. — Vol. 11, N 1. — P. 77–96.

21. *Quirk J., Nisenbaum E.* LY404187: a novel positive allosteric modulator of AMPA receptor // *CNSDrugRev.* — 2002. — Vol. 8, N 3. — P. 255–282.

22. *Simmons D.A., Mehta R.A., Lauterborn J.C.* et al. Brief ampakine treatments slow the progression of Huntington's disease phenotypes in R6/2 mice // *Neurobiol. Dis.* — 2011. — Vol. 41, N 2. — P. 436–444.

23. *Staubli U., Perez Y., Xu E.* et al. Centrally active modulators of glutamate receptor facilitate the induction of long-term potentiation in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91, N 23. — P. 11158–11162.

24. *Wezenberg E., Verkes R.J., Ruigt G.S.* et al. Acute effects of the ampakine farampator on memory and information processing in healthy elderly volunteers // *Neuropsychopharmacology.* — 2007. — Vol. 32, N 6. — P. 1272–1283.

25. *Zheng Y., Balabhadrapatruni S., Masumura C.* et al. Effects of the putative cognitive-enhancing ampakine, CX717, on attention and object recognition memory // *Curr Alzheimer Res.* — 2011. — Vol. 8, N 8. — P. 876–882.