



МЕЖДУ КОГНИТИВНОСТЬЮ И НЕЙРОПАТИЯМИ: НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЭФФЕКТОВ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ ГИППОКАМПА И ПРЕФРОНТАЛЬНОГО НЕОКОРТЕКСА ПО НОРМИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОГРАММАМ МОЗГА

Н.Н. Каркищенко*, В.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, Л.А. Табоюкова,
О.В. Алимкина, М.М. Борисова

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Сравнительный анализ по всему диапазону нормированных электрограмм мозга (НЭМ) выявил избирательное влияние производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гиппокампе и лобном полюсе неокортекса. Обнаруживается значительная схожесть уровня активации этих областей мозга при действии глутамин и особенно габапентина. При этом для габапентина активность гиппокампа более сопоставима с таковой в передней супрасильвиевой извилине. Анализ НЭМ при действии прегабалина обнаруживает сходство гиппокампа и прореальной извилины, но с более выраженной активностью в диапазоне 1–10 Гц, а активность НЭМ в передней супрасильвиевой извилине ниже, чем в прореальной извилине. При действии фенибута активность гиппокампа выше по сравнению с префронтальной корой в диапазоне 30–40 Гц, а при действии аминалона — во всех анализируемых ритмах значительно выше, чем в префронтальной коре.

Установлено преимущественное влияние производных ГАМК на высокочастотные составляющие γ -ритмов НЭМ. Наиболее выраженные эффекты активации в γ -ритмах характерны для аминалона, наиболее выраженные эффекты депримации — для габапентина. Общая картина активности γ -ритма при введении глутамин, прегабалина и фенибута схожа и в целом близка к фоновому уровню. При этом эффекты глутамин и прегабалина в анализе НЭМ обнаруживают сходства в частотных диапазонах около 40–44 и 60–64 Гц; эффекты прегабалина, габапентина и фенибута — в частотном диапазоне около 52–62 Гц. Габапентин в высокочастотном γ -диапазоне отличают пики в области 44–50 Гц, прегабалин — 40–55 Гц, фенибут — 35–40 Гц, а аминалон не имеет совпадений с другими производными ГАМК и характеризуется экстремумом в γ -ритме на частоте около 41 Гц.

С помощью инструментальных методов оценки когнитивного поведения и математического анализа НЭМ установлена важнейшая роль в осуществлении эффектов глутамата и ГАМК. По-видимому, она принадлежит вставочным нейронам (корзинчатым клеткам) гиппокампа и префронтальной коре. Подтверждено, что ГАМК является основным медиатором вставочных нейронов в системной деятельности мозга.

Максимальные значения НЭМ при действии всех исследованных производных ГАМК совпадают с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами этих препаратов. Сравнительный анализ эффектов глутамата и всех исследованных ГАМК-средств обнаруживает его наибольшее сходство с фенибутом. Аминалон, являющийся синтетическим аналогом ГАМК, отличается от всех остальных исследованных препаратов наибольшей активацией общего уровня НЭМ. Эффекты нейровизуализации отражают свойства и характер влияния препаратов на когнитивные функции, интрацентральные отношения головного мозга и высшую нервную деятельность.

Изучены новые механизмы системного действия производных ГАМК. Полученные результаты подтверждают, что использование нормированных электрографических функций различных отделов головного мозга позволяют выявить определенные физиологические и патогенетические механизмы важнейших функций головного мозга и их нарушений. Активация ГАМК-ергической стресс-

лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспективных методов выбора путей профилактики и лечения заболеваний, связанных с нейрогенным и психогенным факторами.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), фармакологическая модуляция, когнитивные функции, нейровизуализация, электрограммы головного мозга (ЭГМ), нормированная ЭГМ (НЭМ), быстрое преобразование Фурье (БПФ), кошки, гиппокамп, фронтальная кора мозга

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Табоякова Л.А., Алимкина О.В., Борисова М.М. Между когнитивностью и нейропатиями: нейровизуализация эффектов ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса по нормированным электрограммам мозга. *Биомедицина*. 2020;16(2):12–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-12-38>

Поступила 20.02.2020

Принята после доработки 21.05.2020

Опубликована 10.06.2020

BETWEEN COGNITIVITY AND NEUROPATHIES: NEUROIMAGING OF THE EFFECTS OF GABAERGIC MODULATION OF THE HIPPOCAMPUS AND PREFRONTAL NEOCORTEXIS BY NORMALIZED BRAIN ELECTROGRAMS

**Nikolay N. Karkischenko*, Vladislav N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin,
Lidiya A. Taboyakova, Oksana V. Alimkina, Mariya M. Borisova**

*Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1*

A comparative analysis conducted across the entire range of normalized brain electrograms (NBE) revealed the selective effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) derivatives in the hippocampus and frontal pole of the neocortex. A significant similarity in the level of activation of these brain regions was revealed under the action of glutamine and, particularly, gabapentin. For gabapentin, the activity of the hippocampus is more comparable to that in the anterior suprasilvius gyrus. Under the action of pregabalin, NBE revealed a similarity between the hippocampus and the proreal gyrus, with a more pronounced activity being registered in the range of 1–10 Hz. The NBE activity in the anterior suprasilvian gyrus was lower than that in the proreal gyrus. Under the action of phenibut, the activity of the hippocampus was higher than that of the prefrontal cortex across the 30–40 Hz range; however, under the action of aminalol, this phenomenon was observed for all the analysed rhythms.

The predominant effect of GABA derivatives on the high-frequency components of the γ -rhythms of NBE was established. The most pronounced activation effects in γ -rhythms were characteristic of aminalol, while the most pronounced effects of deprimation were characteristic of gabapentin. The overall picture of the γ -rhythm activity was similar under the administration of glutamine, pregabalin and phenibut, as well as being generally close to the background level. The effects of glutamine and pregabalin in the analysis of NBE showed similarities across the frequency ranges of about 40–44 Hz and 60–64 Hz. The effects of pregabalin, gabapentin, and phenibut were similar across the frequency range of about 52–62 Hz. In the high-frequency γ -rhythms, gabapentin, pregabalin and phenibut were characterized by peaks in the range of 44–50 Hz, 40–55 Hz and 35–40 Hz, respectively. Aminalol showed no similarities with other GABA derivatives and was characterized by an extremum in the γ -rhythm at a frequency of about 41 Hz.

Using instrumental methods for assessing cognitive behaviour and the mathematical analysis of NBE, the significant role of the intercalary neurons (basket cells) of the hippocampus and prefrontal cortex in the implementation of glutamate and GABA effects was established. It was confirmed that GABA derivatives function as the main mediator of intercalary neurons in the systemic activity of the brain.

The maximum values of NBE under the action of all the GABA derivatives under study coincide with the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of these drugs. A comparative analysis of the effects of glutamate and all the studied GABA derivatives revealed the greatest similarity of the former with phenibut. Aminalton, being a synthetic analogue of GABA, differs from all other drugs under study by the highest activation of the general level of NBE. The effects of neuroimaging reflect the properties and nature of the effect of drugs on cognitive functions, intra-centre relations of the brain and higher nervous activity. New mechanisms of the systemic action of GABA derivatives were studied. The obtained results confirm that the normalized electrographic activity of various parts of the brain can be used to identify certain physiological and pathogenetic mechanisms of the most important functions of the brain and their disorders. Activation of the GABAergic stress-limiting system can be considered as one of the promising methods for the selection of approaches to preventing and treating diseases associated with neurogenic and psychogenic factors.

Keywords: gamma-aminobutyric acid (GABA), pharmacological modulation, cognitive functions, neuroimaging, brain electrograms, normalized brain electrograms, fast Fourier transform, cats, hippocampus, frontal cortex

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Borisova M.M. Between Cognitivity and Neuropathies: Neuroimaging of the Effects of GABAergic Modulation of the Hippocampus and Prefrontal Neocortex by Normalized Brain Electrograms. *Journal Biomed.* 2020;16(2):12–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-12-38>

Submitted 20.02.2020

Revised 21.05.2020

Published 10.06.2020

Введение

В предыдущих исследованиях по данной тематике [6, 7, 8, 9, 10] нами изучались поведенческие параметры, вокализация в ультразвуковом диапазоне и когнитивные функции животных в тестах «Открытое поле», «Тёмная/светлая камера», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и др. с применением медицинских средств, изменяющих нейромедиаторный пейзаж и позволяющих оценивать фармакомодулируемые психопатологии, а также связь объективных поведенческих реакций с информационными ментальными показателями. Показаны сходства и различия в получаемых с помощью комплекса указанных методологических подходов («Нейромодуль») результатах доклинического анализа фармакологических средств направленного действия.

Настоящая работа посвящена выяснению роли глутаминовой кислоты и ГАМК-ергических процессов в системной деятельности головного мозга с помощью

разработанного нами метода нормирования БПФ-функций электрограмм (НЭМ) гиппокампа и префронтального неокортекса кошек.

Глутаминовая кислота (L-Glutamine) — заменимая аминокислота (2-аминопентанамид-5-овая кислота), входящая в состав белков всех живых организмов. В химических синапсах глутамат запасается в пресинаптических пузырьках (везикулах). Нервный импульс активирует высвобождение иона глутаминовой кислоты из пресинаптического нейрона. На постсинаптическом нейроне ион глутаминовой кислоты связывается с постсинаптическими рецепторами — например, NMDA-рецепторами — и активирует их. Одна из форм приспособляемости синапсов, называемая долговременной потенциацией, имеет место в глутаматергических синапсах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга человека. Глутамат натрия участвует не только в классическом проведении нервного импульса от нейрона

к нейрону, но и в объёмной нейротрансмиссии, когда сигнал передаётся в соседние синапсы путём кумулятивного эффекта глутамата натрия, высвобожденного в соседних синапсах. В дополнение к этому глутамат играет важную роль в регуляции конусов роста и синаптогенеза в процессе развития головного мозга. Транспортёры глутамата натрия обнаружены на нейрональных мембранах и мембранах нейроглии.

Имеет обширные функции, включая окисление в клетках мозговой ткани; нейромедиаторную функцию; превращение в ГАМК с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы; участие в синтезе серотонина и гистидина. Оказывает активирующее, умеренное психостимулирующее и отчасти ноотропное действие. Участвует в когнитивных функциях ВНД (обучение и память). Обеспечивает приспособляемость синапсов, называемую долговременной потенциацией, в глутаматергических нейронах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга человека. В биохимической литературе вместо громоздкого полного названия часто используют более компактные конвенциональные обозначения: «глутамат», «Glu», «Глу» или «Е». Вне научной литературы термин «глутамат» также часто употребляется для обозначения широко распространённой пищевой добавки — глутамата натрия. В ЦНС находится порядка 10^6 глутаматергических нейронов. Тела нейронов лежат в коре головного мозга, обонятельной луковице, гиппокампе, чёрной субстанции, мозжечке. В спинном мозге — в первичных афферентах дорзальных корешков.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — один из базовых тормозных нейромедиаторов ЦНС, является аминокислотой (по химической структуре — 4-аминобутановая кислота) и образуется при декарбоксилировании глутамата. Данная аминокислота обнаружена во многих участках ЦНС: в сером веществе головного мозга,

лобных долях, подкорковых ядрах (хвостатое ядро и бледный шар), таламусе, гиппокампе, гипоталамусе, ретикулярной формации. ГАМК участвует в процессах, происходящих в нейронах спинного мозга, обонятельного тракта, сетчатки глаза, мозжечка. ГАМК как один из нейромедиаторов производит свой переход на пресинаптическом участке из цитоплазмы в везикулу частично при участии фермента $VGAT_1$ (vesicullo-granular amino acid transporter). Фермент $VGAT_1$, кроме участия в везикулярном транспорте ГАМК, задействован в везикулярном транспорте глицина — не менее важного тормозного нейромедиатора ЦНС. В синаптической щели после высвобождения из везикул ГАМК переносится нейрональными мессенджерами, такими как GAT_1 , GAT_2 , GAT_3 (granular amino acid transporter), которые находятся в нейронах и астроцитах [55, 86]. Воздействует ГАМК на специфические рецепторы, которые по своему характеру подразделяются на ионотропные рецепторы ($ГАМК_A$, $ГАМК_C$) и метаболотропные — $ГАМК_B$. Рецепторы $ГАМК_A$ реализуют немедленный синаптический ответ вследствие проницаемости своих каналов для ионов хлора и бикарбоната. В связи с этим активация рецепторов $ГАМК_A$ зависит от электрохимической активности ионов хлора и бикарбоната на постсинаптической мембране [36, 63].

ГАМК активирует энергетические процессы мозга, повышает дыхательную активность тканей, увеличивает утилизацию мозгом глюкозы, усиливает кровоснабжение в головном мозге. Ряд производных соединений от ГАМК (пираретам, аминалон, оксibuтират натрия или ГОМК) стимулируют созревание структур мозга и образование стойких связей между популяциями нейронов. Это способствует формированию памяти, что послужило поводом к использованию названных соединений в клинической практике для усоре-

ния восстановительных процессов после различных поражений мозга. Активация рецепторов ГАМК_A приводит к деполяризации нейронов. В структуре рецепторов ГАМК_A, кроме специфических сайтов для связывания вещества-агониста, имеется и ряд модуляторных неспецифических сайтов [15, 21, 22, 51, 53, 70]. Примером неспецифических сайтов могут быть бензодиазепиновые, при действии на которые увеличивается аффинность рецепторов ГАМК_A к агонистам, а также барбитуровые сайты рецепторов ГАМК_A — они увеличивают период, в течение которого ионные каналы данных рецепторов являются открытыми и проводимыми [21, 22, 53, 70, 86]. Кроме того, некоторые авторы выделяют еще такие неспецифические сайты ГАМК, как нейростероидные и этаноловые.

Рецепторы ГАМК_B являются метаболотропными и находятся как на пре-, так и на постсинаптических участках. На постсинаптическом уровне рецепторы ГАМК_B определяют «быстрый» ионотропный ответ путем длительной гиперполяризации. Пресинаптические рецепторы ГАМК_B при активации снижают высвобождение ГАМК в тормозных синапсах и высвобождение глутамата — в возбуждающих. Рецепторы ГАМК_C отличаются от рецепторов ГАМК_A по фармакологическому профилю, а именно данные рецепторы не чувствительны к бикикуллину, аллостерическим

модуляторам и ряду агонистов рецепторов ГАМК_A. Для рецепторов ГАМК_C есть свои специфические антагонисты; данные рецепторы находятся в процессе изучения [12, 53, 63].

Прегабалин (S[+]-3-изобутилгаба) является липофильным аналогом ГАМК, облегченная диффузия через ГЭБ достигается модификацией в 3'-положении. Снижение высвобождения главных медиаторов боли в перевозбужденном нейроне (субстанция Р, норадреналин, глутамат, ионы Ca²⁺, окись азота, нейрокинин-1, c-fos, онкогенный протеин и др.) достигается снижением вхождения Ca²⁺ во вставочный нейрон за счет высокоаффинного сродства прегабалина к α2-дельта-протеину потенциалзависимых кальциевых каналов ЦНС [60, 74, 81]. Эффективное современное средство в лечении нейропатической боли и тревожных расстройств. Противозепилептическое средство и антиконвульсант II поколения для лечения фокальных эпилептических припадков.

Габапентин является структурным аналогом ГАМК, в котором один из C-атомов ГАМК включён в структуру циклогексана, чем объясняется высокая биодоступность габапентина и его проникаемость через ГЭБ (рис. 1). Полагают, что механизм действия габапентина связан с положительной модуляцией ГАМК-ергической активности отчасти за счёт взаимодействия с потенциалзависимыми Ca²⁺ каналами [11, 35].

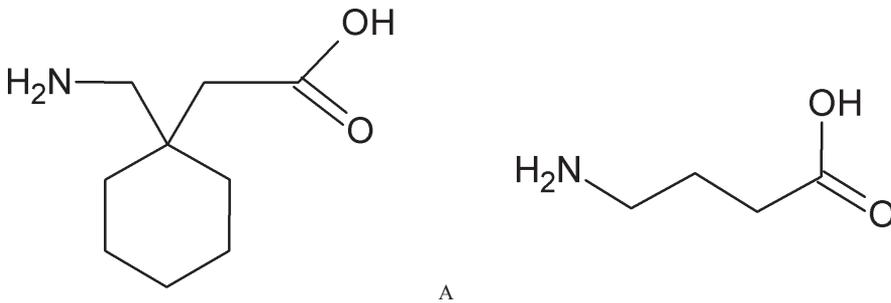


Рис. 1. Габапентин (А) и ГАМК (Б).
Fig. 1. Gabapentine (A) and GABA (B).

В связи с высокой безопасностью и незначительными побочными эффектами [85] габапентин широко используют в различных клинических исследованиях. Помимо прямого назначения в качестве антиконвульсанта, габапентин также применяют в лечении нейропатической боли, мигрени [38, 80] и синдрома беспокойных ног [42, 72]. Показано, что прием габапентина увеличивает уровень серотонина в крови, а его повышение в периферических структурах объясняется ростом его доступности вследствие удлинения третьей и четвертой фаз сна [68]. Обнаружена прямая зависимость между приемом габапентина и увеличением длительности медленной фазы сна [34], а также описаны случаи успешного применения габапентина в лечении хронической инсомнии [57].

В последнее время появляются работы, свидетельствующие об успешном применении габапентина в фармакотерапии алкоголизма [37, 57, 69]. Он положительно влияет на аффективные (обсессивно-компульсивные) расстройства, возникающие после отмены алкоголя, и увеличивает период воздержания от него [37]. В экспериментах на животных с использованием различных моделей алкоголизации показано, что габапентин уменьшает потребление алкоголя у крыс с выработанной алкогольной зависимостью, предотвращает и уменьшает анксиогенные и конвульсивные последствия абстинентного синдрома [61, 69].

Однако механизм центрального действия габапентина до конца не ясен, отсутствуют убедительные доказательства взаимодействия габапентина с ГАМК-рецепторами нейронов и другими звеньями ГАМК-ергической системы мозга, несмотря на отдельные указания на взаимодействие габапентина с ГАМК-рецепторами А- и В-типов [56, 76]. Большинство представленных результатов получены в опытах *in vitro*.

Сравнительная характеристика габапентина и прегабалина (Pfizer for Professionals)

показывает, что прегабалин обладает высокой биодоступностью (>90%), линейной фармакокинетикой, не зависящей, в отличие от габапентина, от введенной дозы. Оба препарата считаются умеренными по своей эффективности противоэпилептическими средствами и антиконвульсантами II поколения, но явились новым современным этапом в лечении нейропатической боли, причинами которой являются в т. ч. диабетическая, алкогольная, постгерпетическая, тригеминальная, дискогенная, демиелинизирующая невралгия, поражения ЦНС при СПИДе, рассеянном склерозе, сирингомиелии, опухолях, нейросифилисе, дефиците витамина В₁₂, компрессионной радикулопатии и др. [39].

Наряду с этим габапентин и прегабалин сохранили свое реальное место в качестве дополнительного противоэпилептического средства, антиконвульсанта для лечения фокальных эпилептических приступов, а также в комплексной терапии генерализованных тревожных расстройств.

Аминофенилмасляная кислота — производное глутаминовой кислоты (гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид), активное в отношении А- и В-рецепторов ГАМК, а также рецепторов фенилэтиламина, не влияющее на холино- и адренорецепторы. Структурно схожа с баклофеном и габапентином. Анксиолитическое и ноотропное средство, обладающее прямым воздействием на ГАМК-ергические рецепторы, облегчает ГАМК-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС. Улучшает функциональное состояние мозга за счёт нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение, а также оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие. Нормализует сон, не оказывает противосудорожного действия, но усиливает действие противосудорожных препаратов. Удлиняет латентный период и укорачивает

продолжительность и выраженность нистагма. Уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в т. ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, раздражительность, эмоциональную лабильность), повышает умственную работоспособность. Улучшает психологические показатели и когнитивные функции (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций), улучшает состояние больных с двигательными и речевыми нарушениями, повышает интерес и инициативу (мотивация деятельности) без седации или возбуждения. При назначении после тяжёлых черепно-мозговых травм увеличивает количество митохондрий в перифокальных областях. При неврогенных поражениях сердца и желудка нормализует процессы перекисидации липидов. У людей пожилого возраста не вызывает загруженности и чрезмерной вялости, расслабляющее последствие чаще всего отсутствует. Улучшает микроциркуляцию в тканях глаза, уменьшает угнетающее влияние этанола на ЦНС. Препарат малотоксичен, не вызывает аллергического действия, не обладает тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами.

Необходимость исследований ПрГАМК *in vivo*

Биологически моделируемые эквиваленты болезней Паркинсона, Альцгеймера и др. также изучены в основном на полосках изолированного гиппокампа [28, 49, 50, 77]. Результаты этих исследований свидетельствуют о взаимосвязи нейродегенеративных процессов с активностью преимущественно высокочастотных β - и γ -ритмов, отражающих эффекты вставочных нейронов корковых (особенно гиппокампальных) структур мозга.

Большая часть исследований нейротрансмиттеров была также проведена на срезах гиппокампа при комнатной температуре. Диффузная нейротрансмиттерная передача *in vivo* проис-

ходит иным образом, поскольку морфологическая структура полностью сохранена, а оборот транспортеров в целом мозге значительно выше [16, 43, 82]. Это предопределило наши исследования на целостном мозге с хронически имплантированными электродами.

Целью работы явилось изучение центральных механизмов ГАМК-ергической модуляции фронтальной коры (передней супрасильвиевой и прореальной извилины) и гиппокампа кошек посредством нормирования с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ) функций электрограмм головного мозга.

Материалы и методы

Объектами исследований явились взрослые кошки обоего пола в возрасте более 3-х лет, не имеющие признаков чистопородности, массой тела 4–6 кг.

Кормление, содержание, карантин и обращение с животными соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя, санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [14] и подробно описаны в наших предыдущих работах по данной тематике [9, 10].

Вживление электродов в головной мозг животных производилось стереотаксическим путем в виде разработанных электродных конструкций [9, 10].

Анализ эффектов нейротропных средств

В работе исследовались:

Глутаминовая кислота (L-Glutamine) — аминокислота, входящая в состав белков всех живых организмов (заменяемая), в дозе 60 мг/кг (около 300 мг на кошку) внутривенно.

Аминалон — синтетический аналог нейромедиатора ГАМК, в дозе 60 мг/кг (около 300 мг на кошку) внутривенно.

Прегабалин («Лирика») — липофильный аналог ГАМК, обладающий противосудорожным и антиконвульсантным действием, в дозе 10 мг/кг (около 50 мг на кошку) внутривенно.

Габапентин («Нейронтин») — антиконвульсант на центральном и периферическом уровне (противосудорожный препарат), в дозе 30 мг/кг (около 150 мг на кошку) внутривенно.

Аминофенилмасляная кислота («Фенибут») — ноотроп, обладающий транквилизирующим, психостимулирующим, антиагрегантным и антиоксидантным действием, в дозе 30 мг/кг (около 150 мг на кошку) внутривенно.

Анализируемые препараты вводились натощак в малых, субтерапевтических дозах, эквивалентных массе тела кошек, однократно, что позволяет выявить деликатные изменения в мозговых структурах-мишенях и их влияние на интрацентральные отношения головного мозга.

Регистрация и анализ параметров электрограмм осуществлялись с помощью разработанных в НЦБМТ ФМБА России инновационных технических средств и программного обеспечения [9, 10].

Выбор квазистационарных участков ЭГМ, алгоритмы нормирования данных ЭГМ и блок-схема используемого технического устройства представлены в работе [7].

Нейровизуализация психопатологических эквивалентов поведения и параметров ЭГМ

В основе метода сравнительного анализа **НЭМ** (нормирование электрограмм мозга) лежит оценка изменений в частотной области спектра ЭГ, снятых до и после воздействия исследуемых факторов. Метод позволяет увидеть возбуждение или депрессию активности исследуемых областей мозга в определенных ЭГ-ритмах.

Основой является преобразование отсчетов оцифрованного сигнала ЭГ $x(t)$ в амплитудный спектр $f(\omega)$ посредством преобразования Фурье. На практике нами применен вариант быстрого преобразования Фурье (БПФ), поскольку он обеспечивает высокую скорость работы программного комплекса.

$$X_{TN}(k) = \sum_{n=0}^M x(nT) \omega\left(\frac{n}{M}\right) e^{-2\pi i \frac{kn}{N}},$$

где $k=0, 1 \dots N-1$.

Графическое представление результатов в соответствии с фармакокинетикой препаратов

Поскольку изменения ритмических характеристик связаны в т. ч. со временем влияния на активность мозга и ВНД, мы сочли необходимым сопоставить временные изменения с фармакокинетическими параметрами тестируемых средств, при этом учитывались и их фармакодинамические показатели. На графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

Получаемые данные представлены на трёх графиках, нанесённых на круговую векторную диаграмму и отражающих средние значения:

- 1) фоновых измерений — синие линии;
- 2) воздействия (экспериментальных данных) — красные линии;
- 3) НЭМ нормированных данных (десятичный логарифм) — жёлтые линии.

На диаграмме отмечены:

- цифровое кодирование — частоты ЭГ (1–64 Гц);
- спектральные характеристики ЭГ (круговые сектора) — от 0 (внутренний сектор) до $\lg 10^n$ (внешний сектор);
- базисная линия нормирования — нами принята за единицу. Расположение кривой НЭМ внутри (ближе к внутреннему сектору диаграммы) свидетельствует о снижении мощности частот ЭГ при воздействии по сравнению с фоновыми данными, расположение снаружи (ближе к внешнему сектору) — о повышении мощности частот ЭГ по сравнению с фоном.

На диаграммах указаны все частоты ЭГ анализируемого диапазона, и для удобства восприятия материала специалистами, привыкшими к традиционной форме интерпретации ЭГ, мы разграничили частоты согласно принятой классификации на дельта- (δ , 1–4 Гц), тета- (θ , 5–8 Гц), альфа- (α , 9–12 Гц), сигма- (σ , 13–16 Гц), бета- (β , 17–30 Гц) и гамма- (γ , 31–64 Гц) диапазоны, хотя имеются и другие представления о границах диапазонов.

Выявление когнитивных функций

Когнитивные функции, которые по нашим собственным данным и сведениям зарубежной литературы [4, 5, 7, 65, 66] связаны с активностью высокочастотного γ -диапазона электрограмм мозга [28, 49, 50, 77], оценивались субъективно, визуально (путём фото- и видеорегистрации), с помощью инструментальных методов измерения элементарных проявлений и перцептивных циклов сложных поведенческих эквивалентов психомоторных реакций человека, а также аналитических параметров БПФ-преобразования электрограмм локальных зон головного мозга кошек.

Результаты и их обсуждение

Посредством регистрации и анализа ЭГ определены информативные параметры, свидетельствующие об изменении биоэлек-

трической активности мозга при действии исследуемых нейропсихотропных средств.

Результаты влияния глутаминовой кислоты (доза — 60 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 2–4.

Оказывает активирующее действие, связываясь на постсинаптическом нейроне с постсинаптическими рецепторами (например, NMDA-рецепторами). Участвует в когнитивных функциях ВВД. Одна из форм приспособляемости синапсов, называемая долговременной потенциацией, имеет место в глутаматергических синапсах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга человека. Транспортёры глутамата натрия обнаружены на нейрональных мембранах и мембранах нейроглии. Повышенное высвобождение глутамата (сниженный обратный захват) возникает при ишемическом каскаде, инсульте, боковом амиотрофическом склерозе, аутизме, умственной отсталости, болезни Альцгеймера.

Показано, что однократная доза глутамата оказывает преимущественно возбуждающее действие, которое прослеживается примерно через 1,5–2 ч после введения, достигает пиковых значений через 3–5 ч после введения и сохраняется в течение 6–8 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ на частотах 7, 22, 41 и 61 Гц, достигающие 130% по сравнению с фоновыми данными. Эффекты, детектируемые в передней супрасильвиевой извилине и гиппокампе, в целом схожи с вышеописанными, но более выражены в γ -диапазоне.

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты на частотах около 20, 42 и 62 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность гиппокампа и префронтального неокортекса соответствует исходным значениям.

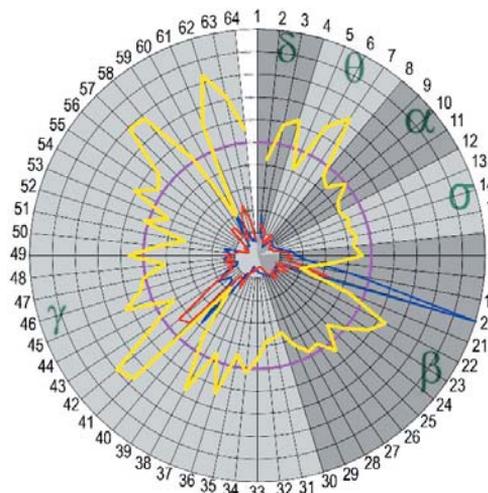


Рис. 2. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr (gyrus proreus — прореальная извилина) через 4 ч после введения глутамина. Синяя кривая — фоновые измерения, красная кривая — воздействие, желтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики ЭГМ.
Fig. 2. BE and NBE parameters in the Pr brain area — pro-real gyrus 4 h after the administration of glutamine. The blue curve is background measurements, the red curve is impact, the yellow curve is normalized EEG. The pink contour is the basic line of valuation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE.

Результаты влияния аминалона (доза — 60 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 5–7.

Аминалон — ноотропное средство, влияющее на метаболизм. Замещает дефицит естественного медиатора ГАМК с дальнейшим действием, аналогичным действию естественного тормозного нейромедиатора в ЦНС. Широко применяется в неврологии и в интенсивной терапии при черепно-мозговых травмах, нарушениях мозгового кровообращения, атеросклерозе церебральных сосудов, артериальной гипертензии, алкогольных энцефалопатиях и полиневритах [23].

Показано, что однократная доза аминалона оказывает возбуждающее действие, которое прослеживается примерно через 30 мин после введения, достигает пи-

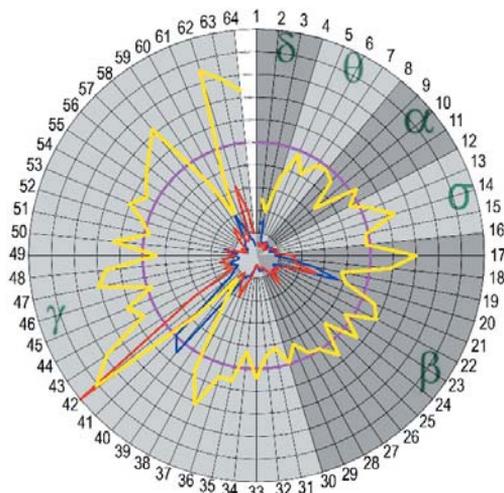


Рис. 3. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA (gyrus suprasylvius anterior; передняя супрасильвиева извилина) через 4 ч после введения глутамина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 3. BE and NBE parameters in the GSSA brain area — Gyrus suprasylvius anterior — front suprasilviev gyrus 4 h after the administration of glutamine. For all designations, refer to Fig. 2.

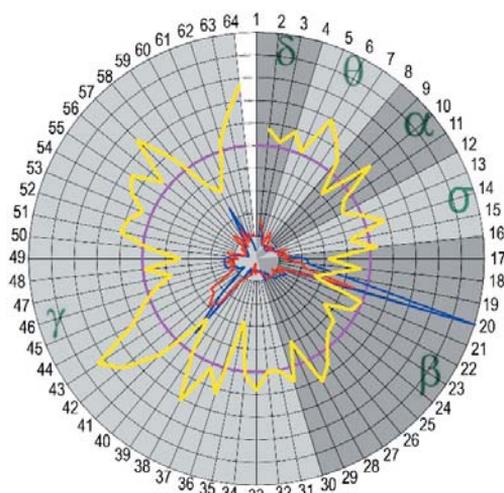


Рис. 4. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP (hippocampus, гиппокамп) через 4 ч после введения глутамина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 4. BE and NBE parameters in the HIP brain area — hippocampus 4 h after the administration of glutamine. For all designations, refer to Fig. 2.

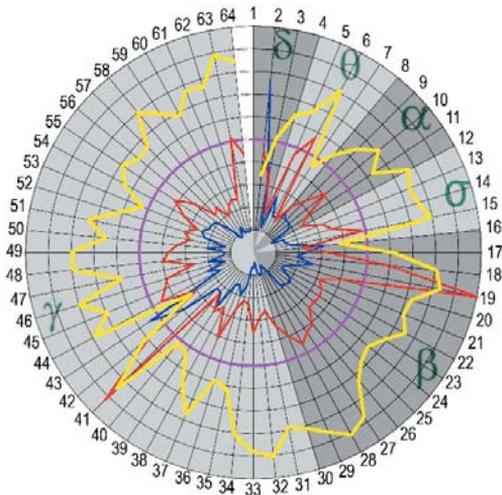


Рис. 5. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 1 ч после введения аминалона. Все обозначения — как на рис. 2.
Fig. 5. BE and NBE parameters in the Pr brain area 1 h after the administration of aminorone. For all designations, refer to Fig. 2.

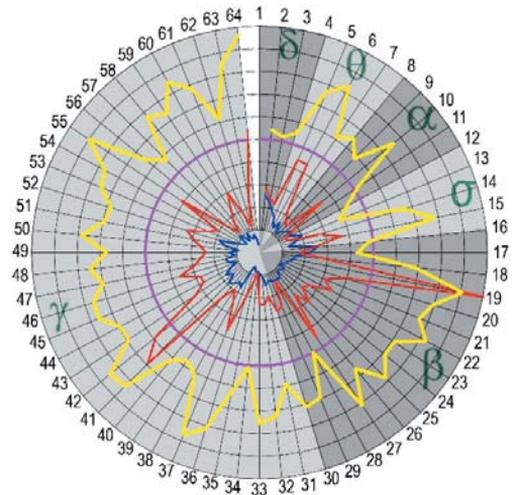


Рис. 6. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 1 ч после введения аминалона. Все обозначения — как на рис. 2.
Fig. 6. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 1 h after the administration of aminorone. For all designations, refer to Fig. 2.

ковых значений через 1–1,5 ч после введения и сохраняется в течение 6–8 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в частотных диапазонах 2–6, 7–15, 17–41 и 43–64 Гц, достигающие 80% по сравнению с фоновыми данными. Эффекты, детектируемые в передней супрасильвиевой извилине, в целом схожи с вышеописанными, а в области гиппокампа обнаруживается тотальная активация ритмов (на 100–200%).

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты на частотах около 20, 40 и 55 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность фронтальной коры мозга соответствует исходным значениям, а в гиппокампе сохраняются эффекты активации.

При этом аналогичные результаты были получены ранее и в нашей работе, про-

ведённой на крысах [8] и посвящённой анализу их вокализации в ультразвуковом, ки-

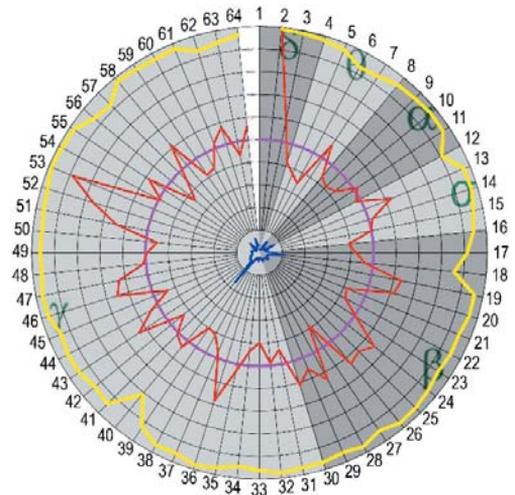


Рис. 7. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 1 ч после введения аминалона. Все обозначения — как на рис. 2.
Fig. 7. BE and NBE parameters in the HIP brain area 1 h after the administration of aminorone. For all designations, refer to Fig. 2.

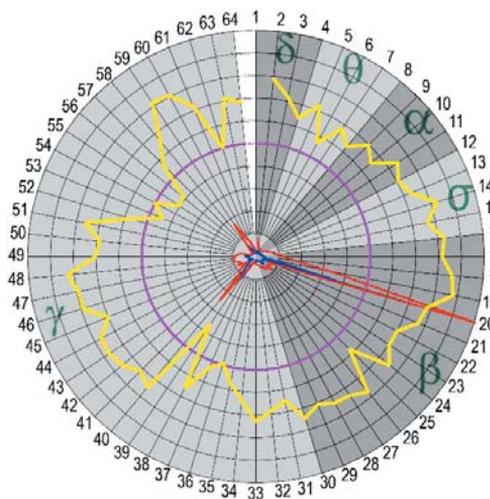


Рис. 8. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 3 ч после введения прегабалина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 8. BE and NBE parameters in the Pr brain area 3 h after the administration of pregabalin. For all designations, refer to Fig. 2.

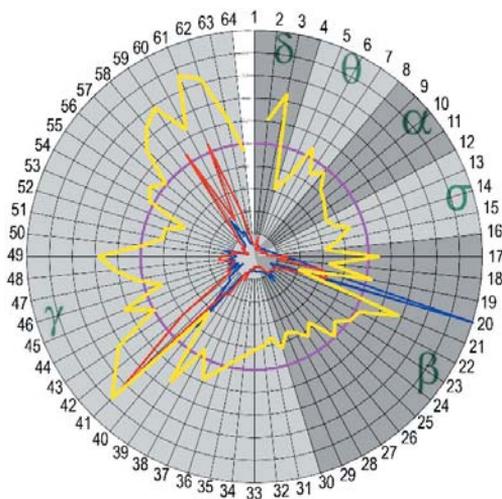


Рис. 9. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 3 ч после введения прегабалина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 9. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 3 h after the administration of pregabalin. For all designations, refer to Fig. 2.

логерцовом, диапазоне (УЗВ) и спонтанной поведенческой активности при воздействии однократной дозы аминалона. Было показано, что накопление ГАМК выражается аналогично ацетилхолину, т. е. повышается спектральная плотность мощности низкочастотных (15–30 кГц) и высокочастотных (80–100 кГц) УЗВ-колебаний в первые часы после введения, снижаются все формы двигательной активности, кроме того, через 2 ч после введения препарата отмечалось снижение спектральной мощности в диапазоне 36–45 кГц.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max} = 60$ мин (в плазме), через 24 ч в плазме крови следы вещества не обнаруживаются) и отражают характер влияния препарата на цикл сна — бодрствования, когнитивные функции и ВНД животных и человека. Активация ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспективных методов в профилактике

и лечения заболеваний, связанных с нейрогенным фактором [13].

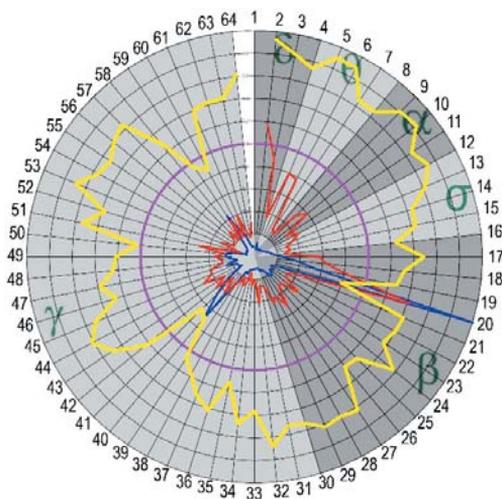


Рис. 10. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 3 ч после введения прегабалина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 10. BE and NBE parameters in the HIP brain area 3 h after the administration of pregabalin. For all designations, refer to Fig. 2.

Результаты влияния прегабалина (доза — 10 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 8–10.

Прегабалин — липофильный аналог ГАМК, обладает сродством к $\alpha 2$ -дельта-протеину потенциалзависимых кальциевых каналов ЦНС и высокой биодоступностью (>90%). Эффективное современное средство в лечении тревожных расстройств, **нейропатической боли** (диабетическая, алкогольная, постгерпетическая, демиелинизирующая невралгия, рассеянный склероз, сирингомиелия, авитаминоз В₁₂ и др.), фибромиалгии, травмах головного мозга. Противосудорожное средство и антиконвульсант II поколения для лечения фокальных эпилептических приступов.

Показано, что однократная доза прегабалина оказывает преимущественно возбуждающее действие, которое прослеживается примерно через 1,5–2 ч после введения, достигает пиковых значений через 2,5–3 ч после введения и сохраняется в течение 5–6 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в частотных диапазонах 39–40 и 56–60 Гц, достигающие 80% по сравнению с фоновыми данными. Эффекты, детектируемые в передней супрасильвиевой извилине, в целом близки к фоновым значениям, однако наблюдаются существенные всплески НЭМ в частотных диапазонах 4–6, 21, 41 и 53–61 Гц, достигающие 150% по сравнению с фоновыми данными. В области гиппокампа обнаруживается наиболее выраженная, практически тотальная активация ритмов (на 100–200%).

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты в области около 20, 40–50 и 50–55 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность фронтальной коры мозга чуть выше исход-

ных значений, а в гиппокампе сохраняются эффекты активации.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами (C_{max} = 1–3 ч; $T_{1/2}$ = 6–7 ч) и отражают анксиолитические, седативные, обезболивающие эффекты, а также влияние препарата на когнитивные функции и ВВД животных и человека.

Результаты влияния габапентина (доза — 30 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 11–13.

По строению габапентин схож с ГАМК, однако механизм его действия не связан с прямым воздействием на рецепторы ГАМК и выяснен не полностью. В терапевтических концентрациях габапентин усиливает образование ГАМК, но не связывается с ГАМК-рецепторами, бензодиазепиновыми, NMDA и глициновыми. При повышении синтеза ГАМК в ЦНС и увеличении ее концентрации в цитоплазме нейронов происходит повышение количества плазменного серотонина, при этом одновременно препарат подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, взаимодействуя с высокоспецифичными белковыми мишенями в неокортексе. Противосудорожное и анальгетическое действие препарата основано на устранении глутаматзависимой гибели нейрональных клеток путем ингибирования синтеза глутамата. В ходе метаболизма габапентин не связывается с плазменными протеинами, непосредственно проникает через ГЭБ. Широко применяется в неврологии для лечения эпилепсии и нейропатической боли [1, 33].

Через 3–4 ч после однократного введения тестируемого препарата на ЭГ в области префронтального неокортекса и гиппокампа наблюдается его пиковое действие в виде преимущественной депримации ритмов. При этом прослеживаются элементы активации в высоких частотах (20–30 Гц и 40–60 Гц), относящихся к β - и γ -диапазону.

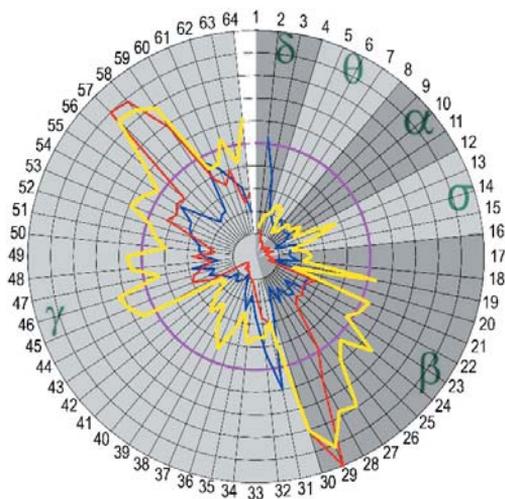


Рис. 11. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 4 ч после введения габапентина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 11. BE and NBE parameters in the Pr brain area 4 h after the administration of gabapentine. For all designations, refer to Fig. 2.

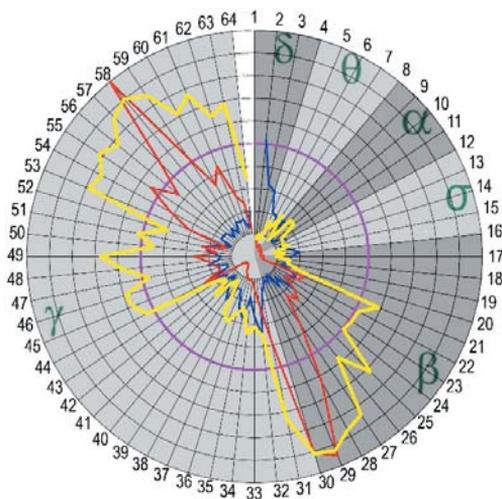


Рис. 12. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 4 ч после введения габапентина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 12. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 4 h after the administration of gabapentine. For all designations, refer to Fig. 2.

Разница обнаруженных эффектов с фоновыми данными достигает более 100%.

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает угнетение частотных диапазонов 1–20, 30–40 и 60–65 Гц по сравнению с фоновыми данными и наиболее яркие активирующие эффекты на графически противоположно представленных частотах около 30 и 60 Гц.

Обнаруженные результаты согласуются с ранее полученными в работе [58], посвящённой анализу ЭЭГ-активности после терапии габапентином в сигналах отведений С3А1 и С4А2 с использованием спектрального анализа ЭЭГ в диапазонах d1 (0,515 Гц), d2 (1,530 Гц), q (3,080 Гц), a (8,012 Гц), s (12,14 Гц), b1 (14,20 Гц), b2 (20,32 Гц) и q (32,64 Гц). Осуществляя обработку ЭЭГ также методом БПФ в спектральных окнах данных диапазонов фрагментами по 4 с с пошаговым (0,25 Гц) прохождением всей базы данных, подсчитывали абсолютные значения и их процентное соотношение. При действии габапенти-

на в первой стадии сна показано увеличение интенсивности в диапазоне s- и q-ритмов

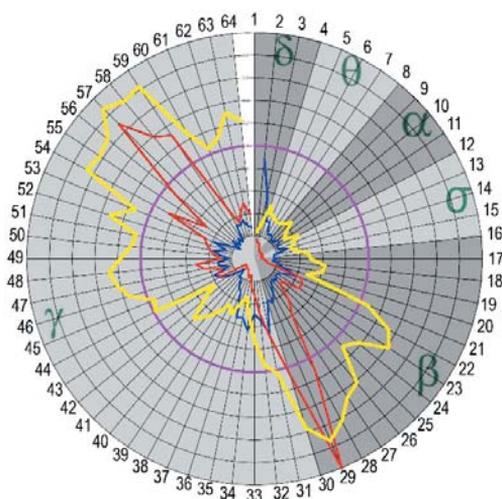


Рис. 13. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 4 ч после введения габапентина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 13. BE and NBE parameters in the HIP brain area 4 h after the administration of gabapentine. For all designations, refer to Fig. 2.

($t=3,37$, $p<0,005$ и $t=2,67$, $p<0,05$ соответственно) и ее уменьшение в диапазоне s ритма во второй и третьей стадиях ($t=2,45$, $p<0,05$ и $t=2,23$, $p<0,05$ соответственно). Т.е. на фоне его приема зафиксировано удлинение медленной фазы сна с увеличением активности парасимпатической нервной системы. На основании полученных данных сделан вывод о возможности рассмотрения габапентина, способствующего поддержанию сна путем повышения его эффективности и снижения частоты спонтанных пробуждений, в качестве дополнительной терапии первичной инсомнии.

Данные эффекты сохраняются на протяжении 1–1,5 ч. Спустя сутки после введения регистрируемая НЭМ анализируемых областей мозга соответствует фоновым значениям до эксперимента.

Таким образом, действие габапентина проявляется через несколько часов введения, что согласуется с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max}=2-4$ ч, $T_{1/2}=5-7$ ч). Повышение γ -активности вставочных нейронов свидетельствует о торможении пирамидных клеток, в связи с чем препарат характеризуется противотревожным, антидепрессивным, противоэпилептическим, обезболивающим и проч. эффектами, улучшает консолидацию памяти и когнитивные функции.

Результаты влияния фенибута (доза — 30 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 14–16.

Улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение, способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон, оказывает противосудорожное действие. Уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в т. ч. головную боль, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность). Повышает умственную работоспособность, улучшает

психологические показатели (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций) без седативного действия и возбуждения. При применении после тяжелых черепно-мозговых травм и неврогенных поражений сердца увеличивает количество митохондрий в перифокальных областях, нормализует процессы перекисидации липидов и улучшает течение биоэнергетических процессов в головном мозге. Не влияет на холино- и адренорецепторы.

Однократная доза фенибута оказывает преимущественно возбуждающее действие, которое прослеживается и достигает пиковых значений примерно через 30–40 мин после введения и сохраняется в течение 4–6 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в частотном диапазоне 32–40 Гц, достигающие 120% по сравнению с фоновыми данными. В передней супрасильвовой извилине отмечаются эпизоды активации в диапазонах 20–26, 36–40 и 56–61 Гц. Активация гиппокампа — в широкой частотной полосе 18–64 Гц. Наблюдаемые изменения указывают на преимущественное влияние препарата на активность γ -диапазона.

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты на частотах около 20, 41 и 60–61 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность гиппокампа и префронтального неокортекса соответствует исходным значениям.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max}=1-1,5$ ч, через 6 ч обнаруживается в мозге) и отражают характер влияния препарата на цикл сна—бодрствования, когнитивные функции и ВНД животных и человека.

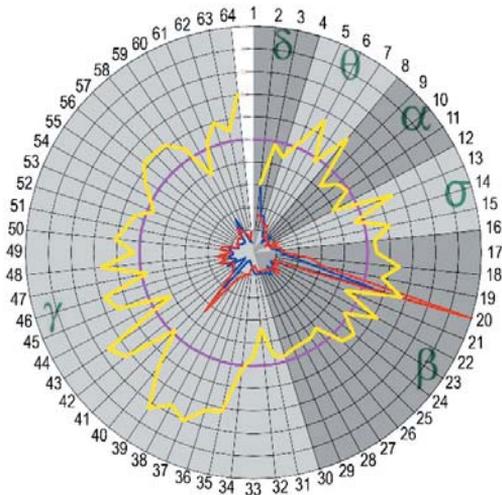


Рис. 14. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 30 мин после введения фенибутума. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 14. BE and NBE parameters in the Pr brain area 30 min after the administration of phenybutum. For all designations, refer to Fig. 2.

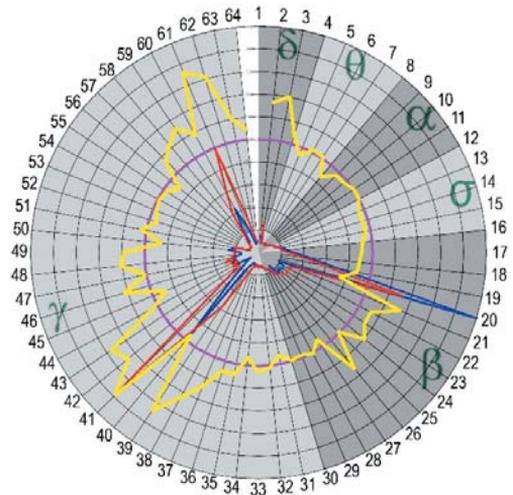


Рис. 15. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 30 мин после введения фенибутума. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 15. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 30 min after the administration of phenybutum. For all designations, refer to Fig. 2.

Когнитивные механизмы производных γ -аминомасляной кислоты (ПрГАМК)

Помимо детоксикационной способности глутамина, поглощения избыточного аммиака, он активно проявляет себя в улучшении очень многих звеньев функционирования мозга, улучшении длительной и кратковременной памяти, гармонизации когнитивных процессов, регуляции оси между глутаминовой и γ -аминомасляной кислотами. Эта ось обеспечивает, без сомнения, главнейшие витальные функции от низших беспозвоночных организмов, живущих без зачатков нервных элементов, а значит синапсов и рецепторов к глутамину и ГАМК, до человека.

Суперактивация глутаматных рецепторов (более 10-ти типов), например токсинами, вызывает мощное возбуждение мозга, судорожные состояния. Кратковременная память формируется за счет появления молекул магния на NMDA-рецепторах или их ухода, связанного с забыванием. Долговременная память формируется

через другие рецепторы глутамата, с которых сигналы с помощью транспортного

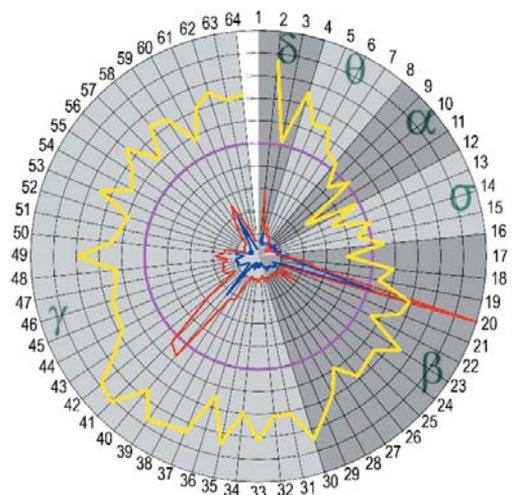


Рис. 16. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 30 мин после введения фенибутума. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 16. BE and NBE parameters in the HIP brain area 30 min after the administration of phenybutum. For all designations, refer to Fig. 2.

белка GLT1 поступают на ядерную ДНК, чем запускают синтез новых глутамат-рецепторов, встраивающихся в синапсы. Этот процесс длится часами и с необходимостью повторов. Кетамин, ксилазин [6] и мексантин (Акагинол), взаимодействующие с NMDA-рецепторами, понижая тотальный уровень возбуждения, эпилептиков, влияют на ситуации нейродегенерации и болезни Альцгеймера.

Вставочные нейроны и их роль в эффектах ПрГАМК

Важнейшую роль в осуществлении эффектов глутамата и ГАМК играют вставочные нейроны (корзинчатые клетки) гиппокампа и префронтальной коры, отвечающие за формирование памяти, когнитивных процессов, галлюциногенного и психоделического эффектов, обсессивно-компульсивных и нейропатических состояний [6].

Корзинчатые нейроны — тормозные ГАМК-ергические нейроны мозжечка и других отделов головного мозга, включая гиппокамп. Гиппокамп — часть лимбической системы, содержащей быстроразряжающиеся корзинчатые нейроны. В области *Cornu Ammonis 3* (CA3) они ингибируют взаимно пирамидальные клетки, т. е. корзинчатые нейроны являются тормозными. Корзинчатые (вставочные) нейроны составляют 5–10% общего числа нейронов в неокортексе.

ГАМК является главным медиатором вставочных нейронов [17, 64, 84], в т. ч. в процессах формирования ранней памяти [48]. Большая часть (до 90%) аксональных окончаний в гиппокампе не образует синаптических контактов, а медиаторы играют роль в диффузной или несинаптической передаче [84]. Внеклеточное пространство, составляющее 20–25% в объеме головного мозга, является важнейшим каналом, через который осуществляется внесинаптическая, или диффузная, нейротрансмиссия.

Принципы организации нейротрансмиссии, роль гиппокампа и префронтальной неокортекса в эффектах ПрГАМК

Катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин и др. нейротрансмиттеры активируют соответствующие им рецепторы двумя способами: специфическим синаптическим или более древним — внесинаптическим (диффузным).

Современные иммуноцитохимические и электрофизиологические исследования показали, что расположение рецепторов глутамата и ГАМК, а также эффект их активации не ограничиваются лишь локальным постсинаптическим участком [46, 75, 82]. Внесинаптические рецепторы данных аминокислот могут находиться практически во всех компартментах клеток: на соме, дендритах и аксоне.

Глутамат и ГАМК являются основными нейротрансмиттерами синаптического возбуждения в гиппокампе, которые способны высвободиться во внесинаптическое пространство за счет обратного захвата, глиального экзоцитоза, при осмотическом шоке и спilloвере (растекании из синаптической щели) и активировать внесинаптические рецепторы [46, 47, 54]. Было показано, что для активации внесинаптических ГАМК_v-рецепторов на пирамидных клетках поля CA3 гиппокампа необходимо одновременное возбуждение нескольких интернейронов [73].

Помимо глутамата и ГАМК, которые способны передавать различные типы информации в нейронной сети, в гиппокампе обнаружен ряд различных по химической природе нейротрансмиттеров, оказывающих на них модулирующее влияние, не вовлекаясь непосредственно в синаптическое возбуждение или торможение [27, 30, 52, 83].

Механизм терапевтического эффекта ПрГАМК должен быть существенно пересмотрен. Открывается перспектива создания лекарств, специфически влияющих на системы ГАМК-ергической диффузной

нейропередачи. Перспективными выглядят исследования по изучению роли диффузной нейропередачи в гиппокампе для различных процессов ВНД.

ПрГАМК в системной деятельности мозга и их практическое применение

Расшифровка ГАМК-ергического тормозного механизма в ЦНС, физиологических аспектов ГАМК-ергического каскада реакций, а также регуляция и модуляция данного процесса с помощью лекарственных средств является актуальной задачей биомедицины, особенно применительно к неврологии, психиатрии, наркологии и смежным медицинским областям.

Основными лекарственными средствами, применяемыми на сегодняшний день в указанных отраслях, являются бензодиазепиновые препараты, имеющие ряд ограничений, связанных с их применением в амбулаторной практике, поскольку вызывают формирование лекарственной зависимости, снижают качество сна, ослабляют когнитивные функции, способствуют появлению бредовых состояний, ночных кошмаров, галлюцинаций [68], потенцируют действие алкоголя и обладают способностью увеличивать влечение к психоактивным веществам [31, 59, 67]. Столь широкий спектр ограничений определяет необходимость поиска новых, более эффективных и безопасных лекарств, а также методов визуализации и прогнозирования их действия.

Полинейропатии — особая область эффектов ПрГАМК

У глутамата есть ионотропные (открывают мембранную пору для ионов при действии лиганда) и *метаболические* типы рецепторов. К ионотропным относятся NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) и *каиновые* рецепторы. Каиновая кислота

содержится в красных водорослях и используется для моделирования эпилепсии и болезни Альцгеймера. Известно около десятка метаболитических и глутаматных рецепторов (mGluR), которые через GPCR-систему участвуют в процессах памяти, обучения, формирования и ощущения тревоги, восприятия боли. Глутамат через систему G-белков регулирует процессы *нейропластичности*, т. е. может образовывать или уничтожать новые связи нейронов. Сбои в нейрональных сетях, каналах их связей называются *коннектопатиями*. Это, относительно новое, название определяет суть многогранного коморбидного синдрома, объединяющего нейропатические боли разного генеза.

Нейропатический болевой коморбидный синдром превосходит распространенность любых иных хронических болей, при этом каждый пятый европеец страдает от них [2, 29]. Даже при несовершенных методах выявления нейропатических болей (постгерпетических, фантомных, диабетических и др.) они поражают до 8–10% населения Европы и Северной Америки [1, 40, 41]. Хронические боли в спине в 16% случаев обусловлены полинейропатией и составляют 53–55 случаев на 10 тыс. населения [41]. Рост распространенности диабетической переносимой нейропатии — с 2,6 до 4,0 на 10 тыс. населения за последние 5 лет [41].

Рекомендации по оценке нейропатической боли (Special Interest Group on Neuropathic Pain — New PSIG, 2011) отмечают нечувствительность или неспособность существующих методов выявлять истинную нейропатию, особенно в скрининговых исследованиях. Этой же группой экспертов, а также междисциплинарной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain — IASP) нейропатическая боль определяется как непосредственно возникающее вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы

проявление периферической и центральной нервной системы.

Термин «дисфункция» заменен на «заболевание», а акценты перенесены с приземленной оценки полинейропатии как повреждения периаксональной миелиновой оболочки, на нарушение работы центральных двигательных нейронов, а также нейропластичности высших отделов головного и спинного мозга [18, 79].

Нейропатическая боль обусловлена поражением периферических нервов, корешков задних рогов спинного мозга, глутаматных рецепторов, натриевых и кальциевых каналов, эффекторных нейротрансмиттеров боли, разрегулированностью ноцицептивных и антиноцицептивных систем. Это особенно проявляется при сахарном диабете, герпетической инфекции, рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции, синдроме Гийена — Барре, постинсультной боли, онкоассоциированной боли, после травматического повреждения спинного мозга.

При нейропатической боли каналы NMDA-рецепторов открыты, вследствие чего повышается нейрональная возбудимость, генная экспрессия, кальциевый инфлюкс и развивается аллодиния, нейрональная сенситизация и гипералгезия [24].

Заболеваемость полинейропатией составляет 2,4% от общего населения США. Из 14 млн больных диабетом 25% страдают нейропатией [78].

Европейская Федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies — EFNS) в 2006–2009 гг. кардинально пересмотрела подходы к лечению полинейропатий и категорически отвергла ранее распространенные препараты и схемы лечения с участием любой из групп НПВС. EFNS рекомендовала реально эффективные при нейропатиях опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты и особенно антиконвульсанты [1, 26, 41]. Ведущую роль в ряду антиконвульсан-

тов занял габапентин (1-аминометилциклогексануксусная кислота). Взаимодействует с субъединицами $\alpha 2$ (альфа-2-дельта) вольтажчувствительных кальциевых N-каналов. Антиноцицептивные эффекты габапентина могут включать торможение выброса в синапсе возбуждающих аминокислот [32]. Габапентин, по-видимому, ингибирует глутаматергическую синаптическую передачу в поверхностной пластине задних рогов спинного мозга. Это его пресинаптический механизм, в то время как постсинаптически он усиливает трансмиссию, опосредованную NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) в нейронах глубокой пластины задних рогов спинного мозга [32].

Габапентин усиливает синтез ГАМК, модулирует работу NMDA-рецепторов, снижает высвобождение моноаминов, уменьшает синтез и транспорт глутамата, снижает пороги возбуждения периферических нервов, чем обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при нейропатической боли [20].

ПрГАМК и наркомании

В наших предыдущих работах по данной тематике [4, 5, 6] для конструирования обсессивно-компульсивных расстройств и когнитивных изменений исследовались субтерапевтические дозы нейропсихоактивных препаратов в целостном мозге в условиях *in vivo* — кетамина, амфетамина, накома и др. В случае применения ПрГАМК, как и в предыдущих исследованиях, было показано, что нейровизуализация нормированных функций электрограмм при фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств отражает наиболее яркие преобразования в высокочастотных ритмах мозга, преимущественно относящихся к γ -диапазону.

В настоящее время прегабалин («Лирика») применяется в медицине как анальгетик,

противосудорожный препарат, демонстрирует достоверное уменьшение выраженности расстройств, ассоциированных с болевым синдромом: нарушений сна, тревоги и депрессивных расстройств [25], эффективность в отношении сопутствующих аффективных расстройств и инсомнии [71]. Также препарат используется наркологическими клиниками для устранения болезненных симптомов ломки. При этом увеличение дозы приводит к быстрому формированию аддикции, а также серьезным нарушениям в работе ЦНС и других жизненно важных систем из-за выраженных побочных эффектов — эйфории, заторможенности, спутанности сознания. При его сочетании с алкоголем нередки слуховые и зрительные галлюцинации [44]. К сожалению, трагические последствия злоупотребления «Лирики» не пугают людей, гонящихся за дешевым кайфом.

Рекомендованная доза «Лирики» колеблется от 25 до 300 мг/сут в зависимости от интенсивности болей и врачебных рекомендаций. Наркоманы же употребляют около 600 мг препарата за день, что и приводит к столь желанному состоянию эйфории. Зависимые описывают его действие как нечто среднее между алкогольным опьянением и действием героина. Многие, впервые попробовав прегабалин, отказываются от его применения из-за особенностей эффекта, но чаще всего препарат становится основным источником «вдохновения» для наркоманов, заменяя дорогостоящие и нелегальные ПАВ.

«Лирика» не относится к опиатам, а потому действие медикамента несколько отличается от героина и его синтетических аналогов. Наркотического эффекта после употребления 300–600 мг вещества приходится ждать долго — лишь через 2–3 ч человек ощущает долгожданную эйфорию. Ощущение абсолютного умиротворения, благополучия, которое дарит препарат, длится около 10 ч. При этом все ощущения

более «живые», чем при опиатном опьянении. Регулярное применение больших доз (600 мг и более) приводит к формированию физической зависимости. Через некоторое время без дозы человек ощущает себя абсолютно опустошенным, впадает в депрессию, полностью отдалается от окружающего мира. Несмотря на то что «Лирика» позиционируется как легкий наркотик, последствия его употребления крайне плачевны, а пережить ломку — синдром отмены препарата — практически невозможно без помощи специалистов. Постепенно зависимый человек начинает страдать от постоянной сонливости, хронической усталости, спутанности сознания, замедления процессов мышления, ухудшения памяти и внимания, тремора конечностей, постоянных сильных головных болей, постепенного снижения либидо вплоть до импотенции и фригидности, нарушений речи, затяжных депрессий, различных проблем со зрением, потливости, кожной сыпи. Со временем симптомы зависимости усугубляются. Регулярное употребление наркотика вызывает судороги, припадки, неконтролируемое психомоторное возбуждение, в итоге приводя к коме и смерти [45].

Детальные исследования показали, что прегабалин и габапентин существенно изменяют обсессивно-компульсивное поведение и когнитивные функции кошек. Сопоставляя эти проявления с электрографическими изменениями, следует подчеркнуть, что изменения в психопатологии животных сопровождалась выраженной активностью в высоком диапазоне γ -ритмов (до или более 60 Гц). Наряду с этим возникали отдельные элементы активации в диапазонах δ - и θ - ритмов. Со стороны системного поведения отмечалась глубокая седация, особенно у фенибута, и в наименьшей степени — у прегабалина. Мы также можем предположить, что в проявлениях обсессивно-компульсивных расстройств и когнитивных изменений принимают

участие вставочные нейроны гиппокампа и других отделов мозга.

Таким образом, сопоставление результатов фармакомодуляции с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами производных ГАМК при воспроизведении психопатологий позволяет находить оптимальные пути модификации поведения и их экстраполяции на человека, а также направленного поиска инновационных средств, влияющих на системное поведение и когнитивные функции человека.

Выводы

1. Установлено преимущественное влияние ПрГАМК на высокочастотные составляющие γ -ритмов НЭМ

Наиболее выраженные эффекты активации в γ -ритмах характерны для аминалона, наиболее выраженные эффекты депримации — для габапентина. Общая картина активности γ -ритма при введении глутамата, прегабалина и фенибута схожа и в целом близка к фоновому уровню. При этом эффекты глутамата и прегабалина в анализе НЭМ обнаруживают сходства в частотных диапазонах около 40–44 и 60–64 Гц; эффекты прегабалина, габапентина и фенибута — в частотном диапазоне около 52–62 Гц. Габапентин в высокочастотном γ -диапазоне отличает пики в области 44–50 Гц, прегабалин — 40–55 Гц, фенибут — 35–40 Гц, а аминалон не имеет совпадений с другими ПрГАМК и характеризуется экстремумом в γ -ритме на частоте около 41 Гц.

2. Сравнительный анализ по всему диапазону НЭМ выявил избирательное влияние ПрГАМК в гиппокампе и лобном полюсе неокортекса

Анализ НЭМ в гиппокампе и префронтальном неокортексе обнаруживает значительную схожесть уровня активации этих областей мозга при действии глутамата и особенно габапентина. При этом

для габапентина активность гиппокампа более сопоставима с таковой в передней супрасильвиевой извилине. Анализ НЭМ при действии прегабалина обнаруживает сходство гиппокампа и прореальной извилины, но с более выраженной активностью в диапазоне 1–10 Гц, а активность НЭМ в передней супрасильвиевой извилине ниже, чем в прореальной извилине. При действии фенибута активность гиппокампа выше по сравнению с префронтальной корой в диапазоне 30–40 Гц, а при действии аминалона — во всех анализируемых ритмах значительно выше, чем в префронтальной коре.

3. Вставочные нейроны неокортекса и гиппокампа играют особую роль в эффектах ПрГАМК

С помощью инструментальных методов оценки когнитивного поведения и математического анализа НЭМ установлена важнейшая роль в осуществлении эффектов глутамата и ГАМК. По-видимому, особая роль в этих эффектах принадлежит вставочным нейронам (корзинчатым клеткам) гиппокампа и префронтальной коре. Как нами, так и другими авторами доказана их роль в модуляции памяти, когнитивных процессов, галлюциногенных и психоделических эффектах, обсессивно-компульсивных и нейропатических состояниях. Еще раз подтверждено, что ГАМК является основным медиатором вставочных нейронов в системной деятельности мозга.

4. Анализ НЭМ при действии глутамата и ПрГАМК позволяет визуализировать их эффекты сравнительно с фармакокинетикой и фармакодинамикой

Максимальные значения НЭМ при действии всех исследованных ПрГАМК совпадают с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами этих препаратов. Сравнительный анализ эффектов глутамата

и всех исследованных ГАМК-средств обну- руживает его наибольшее сходство с фени- бутом. Аминалон, являющийся синтетиче- ским аналогом ГАМК, отличается от всех остальных исследованных препаратов наи- большей активацией общего уровня НЭМ. Эффекты нейровизуализации всех иссле- дованных ПрГАМК согласуются между со- бой по параметрам максимальных концен- траций и периодов элиминации, отражают свойства и характер влияния препаратов на когнитивные функции, интрацентраль- ные отношения головного мозга и высшую нервную деятельность.

5. Изучены новые механизмы системного действия ПрГАМК

Полученные нами результаты подтвержда- ют, что использование нормированных элек- трографических функций различных отделов головного мозга позволяют выявить опреде- ленные физиологические и патогенетические механизмы важнейших функций головного мозга и их нарушений. Активация ГАМК- ергической стресс-лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспек- тивных методов выбора путей профилактики и лечения заболеваний, связанных с нейро- генным и психогенным факторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Баялиева А.Ж., Хусаинова И.И., Габитов Н.А., Филиппова Н.Е. Возможность упреждающей аналь- гезии габапентином при лапароскопических операциях в онкогинекологии. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):909–912. [Bayaliyeva A.Zh., Khusainova I.I., Gabitov N.A., Filippova N.Ye. Vozmozhnost' uprezhday- ushchey analgezii gabapentinom pri laparoskopiches- kikh operatsiyakh v onkoginekologii [The possibility of proactive analgesia with gabapentin during laparoscopic surgery in gynecological oncology]. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(6):909–912. (In Russian)].
2. Безшейко В.Г. Лечение пациентов с хронической ней- ропатической болью в общей медицинской практике. *Украинский медицинский журнал*. 2016;6(116):XI/XII. [Bezsheiko V.G. Lecheniye patsiyentov s khronicheskoy neyropaticheskoy bol'yu v obshchey meditsinskoj prak- tike [Treatment of patients with chronic neuropathic pain in general medical practice]. *Ukrainian Medical Journal*. 2016;6(116):XI/XII. (In Russian)].
3. Зорина И.И., Поletaева З.А. *Элементарное мыш- ление животных*. 1-е изд. М.: Аспект-Пресс, 2002. 319 с. [Zorina I.I., Poletayeva Z.A. *Elementarnoye myshleniye zhivotnykh [Elementary thinking of ani- mals]*. 1st ed. Moscow: Aspect-Press Publ., 2002. 319 p. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н. *Психонитропизм лекарст- венных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennykh sredstv [Psychunitropism of medicines]*. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
5. Каркищенко Н.Н. *Фармакология системной дея- тельности мозга*. Ростов: Ростиздат, 1975. 152 с. [Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemoj deyat- el'nosti mozga [Pharmacology of systemic activity of the brain]*. Rostov: Rostizdat Publ., 1975. 152 p. (In Russian)].
6. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В. О механизмах фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных рас- стройств кошек, распознаваемых методом нор- мирования БПФ-преобразуемых функций элек- трограмм фронтальной коры головного мозга и гиппокампа. *Биомедицина*. 2020;16(1):12–27. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V. O mekhanizmax farmakologicheskoy moduly- atsii obsessivno-kompul'sivnykh i kognitivnykh rasstroystv koshek, raspoznavaemykh metodom nor- мировaniya BPF-preobrazuyemykh funktsiy elektrogramm frontal'noy kory golovno- go mozga i gippokampa [Mechanisms of the Pharmacological Modulation of Obsessive-Compulsive and Cognitive Disorders in Cats Recognized by the Method of Nor- malizing FFT-Convertible Functions of Electrograms of the Frontal Cortex and Hippocampus]. *Journal Biomed*. 2020;16(1):12–27. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-1-12-27.
7. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализа- ции электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;1(15):12–34. [Karkischenko N.N., Kar- kischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Nejrovizualizatsiya effektov psihoaktivnykh sredstv posredstvom normalizatsii elektrogramm golovno- go mozga [Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms]. *Journal Biomed*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
8. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Сахаров Д.С., Алимкина О.В. Роль нейромед- диаторных систем мозга в генерации ультразву- ковой вокализации и её корреляции с пове-

- дением животных. *Биомедицина*. 2011;4:8–18. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Sakharov D.S., Alimkina O.V. Rol' neyromediatornykh sistem mozga v generatsii ul'trazvukovoy vokalizatsii i yevo korrelyatsii s povedeniyem zhivotnykh [The role of brain neurotransmitter systems in the generation of ultrasonic vocalization and its correlation with animal behavior]. *Journal Biomed*. 2011;4:8–18. (In Russian)].
9. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоjakова Л.А., Мокроусов М.И., Алимкина О.В. Конвергентная валидация интрацентраль-ных отношений головного мозга животных. *Биомедицина*. 2017;3:16–39. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Mokrousov M.I., Alimkina O.V. Konvergentnaya validatsiya intracental'nyh otnoshenij golovno-го mozga zhivotnykh [Convergent validation of intracenteral relationships of the brain of animals]. *Journal Biomed*. 2017;3:16–39. (In Russian)].
 10. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоjakова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек. *Биомедицина*. 2018;4:4–17. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V. Novye podhody k ocenke intracental'nyh otnoshenij po pokazatelyam operantnogo povedeniya i elektrogramm mozga koshek [New approaches to the assessment of intracenteral relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Journal Biomed*. 2018;4:4–17. (In Russian)].
 11. Колик Л.Г., Кожечкин С.Н. Влияние габапентина и этанола на электрическую активность нейронов коры головного мозга крыс Wistar. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;2:22–27. [Kolik L.G., Kozhechkin S.N. Vliyaniye gabapentina i etanola na elektricheskuyu aktivnost' neuronov kory golovno-го mozga kryс Wistar [The effect of gabapentin and ethanol on the electrical activity of neurons in the cerebral cortex Wistar rats]. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;2:22–27. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10011.
 12. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:22–30. [Mitrokhin K.V., Baranishin A.A. Klassifikatsiya i kratkoye opisaniye lekarstvennykh preparatov — analogov proizvodnykh gamma-aminomaslyanoy kisloty i toksicheskikh veshchestv, vliyayushchikh na GAMK-yergicheskuyu svyaz' [Classification and brief description of drugs — analogues of derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances that affect the GABAergic relationship]. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2018;6:22–30. (In Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806122.
 13. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Роль ГАМК-ергической системы в ограничении стрессорного повреждения миокарда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005;4(1):21–26. [Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. Rol' GAMK-yergicheskoy sistema v ogranichenii stressornogo povrezhdeniya miokarda [The role of the GABAergic system in limiting stress damage to the myocardium]. *Clinical Pharmacological Drug Therapy Reviews*. 2005;4(1):21–26. (In Russian)].
 14. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях* / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. [*Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]*. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
 15. Саульская Н.Б., Виноградова Е.В. Влияние активации и блокады ГАМК_A-рецепторов на активность нитрергической системы прилежащего ядра (*n. accumbens*). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(7):791–801. [Saul'skaya N.B., Vinogradova Ye.V. Vliyaniye aktivatsii i blokady GAMK_A-retseptorov na aktivnost' nitreргической sistema prilozhashchego yadra (*n. accumbens*). *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014;100(7):791–801. (In Russian)].
 16. Семьянов А.В. *Диффузная внесинаптическая нейротрансмиттерная передача посредством глутамата и ГАМК*. Институт неврологии, Лондон, Великобритания, 2004. [Sem'yanov A.V. *Diffuznaya vnesinapticheskaya neyroperedacha posredstvom glutamata i GAMK [Diffuse extrasynaptic neurotransmission via glutamate and GABA]*. Institute of Neurology, London, UK, 2004. (In Russian)].
 17. Умрюхин А.Е. Нейромедиаторные гиппокампальные механизмы стрессорного поведения и реакций избегания. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1. [Umryukhin A.Ye. Neyromediatornyye gippokampal'nyye mekhanizmy stressornogo povedeniya i reaktsiy izbeganiya [Neurotransmitter hippocampal mechanisms of stress behavior and avoidance reactions]. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2013;1. (In Russian)].
 18. Федорова О.А. Нейропатическая боль. Клиническая эффективность габапентина в качестве препарата 1-й линии. *Украинский медицинский журнал*. 2013;5(97):IX/X. [Fedorova O.A. Neyropaticheskaya bol'. Klinicheskaya effektivnost' gabapentina v kachestve preparata 1-y linii [Neuropathic pain. Clinical efficacy of gabapentin

- as a first-line drug]. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;5(97):IX/X. (In Russian).
19. Фокин Ю.В. Сравнительная оценка влияния психоактивных средств на гиппокампальные тета- и гамма-ритмы. *Биомедицина*. 2019;15(3):23–32. [Fokin Yu.V. Sravnitel'naya ocenka vliyaniya psichoaktivnykh sredstv na gippokampal'nye teta- i gamma-ritmy [Comparative evaluation of the influence of psychoactive medicines on hippocampal teta and gamma rhythms]. *Journal Biomed*. 2019;15(3):23–32. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-3-23-32.
20. Хелимский А.М., Бутенко Т.А., Дроздова И.П., Шилко И.Б. Опыт применения Тебантина® (габапентина) в лечении хронических дискогенных болевых синдромов шейного и поясничного остеохондроза. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2007;3:48–50. [Khelimskiy A.M., Butenko T.A., Drozdova I.P., Shilko I.B. Opyt primeneniya Tebantina® (gabapentina) v lechenii khronicheskikh diskogennykh bolevykh sindromov sheynogo i poynasichnogo osteokhondroza. [Experience with Tebantina® (gabapentin) in the treatment of chronic discogenic pain syndromes of cervical and lumbar osteochondrosis]. *Far Eastern Medical Journal*. 2007;3:48–50. (In Russian)].
21. Шабанов П.Д., Вислобоков П.Д., Шилов Г.Н., Булай П.М., Луговский А.П. Изменение внутриклеточных потенциалов и ионных токов нейронов моллюсков и активности Cl-каналов под влиянием некоторых тормозных аминокислот и новых литийсодержащих соединений на их основе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015;3(3):39–47. [Shabanov P.D., Vislobokov P.D., Shilov G.N., Bulay P.M., Lugovskiy A.P. Izmeneniye vnutrikletochnykh potentsialov i ionnykh tokov neyronov mollyuskov i aktivnosti Cl-kanalov pod vliyaniem nekotorykh tormoznykh aminokislot i novykh litiysoderzhashchikh soedineniy na ikh osnove. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2015;3(3):39–47. (In Russian)].
22. Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Шабанов П.Д. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):34–45. [Shilov G.N., Bubel' O.N., Shabanov P.D. Noviy podkhod k ponimaniyu struktury, funktsii i klassifikatsii GAMK-benzodiazepinovogo retseptornogo kompleksa, molekulyarnoy misheni dlya razrabotki novykh antikonvul'santov na baze tormoznykh aminokislot [A new approach to understanding the structure, function and classification of the GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids]. *Clinical Pharmacology and Drug Therapy Reviews*. 2016;14 (3):34–45. (In Russian)].
23. Щербаклова Т.Н., Озерова П.А. Изучение противоотечного действия действия фенибута и новых производных ГАМК. *Фармация и фармакология*, 2015;3(10):72–74. [Shcherbakova T.N., Ozerova P.A. Izucheniye protivootchnogo deystviya deystviya fenibuta i novykh proizvodnykh GAMK [The study of the decongestant action of phenibut and new derivatives of GABA]. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;3(10):72–74. (In Russian)].
24. Attal N., Cruccu G., Baron R., et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol*. 2010;17(9):1113–e88.
25. Banerjee M., Pal S., Bhattacharya B., et al. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J. Pharmacol*. 2013;45(4):334–338.
26. Baron R., Freynhagen R., Tolle T.R., et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010;150:420–427.
27. Baron R., Tolle T.R., Gockel U., et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009;146:34–40.
28. Bouron A. Modulation of spontaneous quantal release of neurotransmitters in the hippocampus. *Prog. Neurobiol*. 2001;63(6):613–635.
29. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci*. 1995;15(1, Pt 1):47–60.
30. Breivik H., Collet B., Vantafriida V., et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*. 2006;10:287–333.
31. Cherubini E., Conti F. Generating diversity at GABAergic synapses. *Trends Neurosci*. 2001;24(3):155–162.
32. Ciraulo D.A., Sands B.F., Shader R.I. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am. J. Psychiatry*. 1988;145(12):1501–1506. DOI: 10.1176/ajp.145.12.1501.
33. Coderre T.J., Kumar N., Lefebvre C.D., Yu J.S. Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J. Neurochem*. 2005;94(4):1131–1139.
34. Cooper T.E., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1:CD012188.
35. Foldvary Schaefer N., De Leon Sanchez I., Karafa M., et al. Gabapentin increases slow wave sleep in normal adults. *Epilepsia*. 2002;43:1493–1497.

36. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(1):25–33. DOI: 10.1007/s40122-017-0091-4.
37. Frucht S.J., Houghton W.C., Bordelon Y., Greene P.E., Louis E.D. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology.* 2012;65(12):1967–1969.
38. Furiere F.A., Nakamura-Palacios E.M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68(11):1691–1700.
39. Gordh T.E., Stubhaug A., Jensen T.S., et al. Gabapentin in traumatic nerveinjury pain: a randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover, multicenter study. *Pain.* 2008;138:255–266.
40. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017;8(17):3035–3041.
41. Haanpää M., Attal N., Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011;152(1):14–27.
42. Hall G.C., Morant S.V., Carrol D., et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Family Practice.* 2013;14:28.
43. Happe S., Klosch G., Saletu B., et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology.* 2001;57:1717–1719.
44. Hertz L., Peng L., Lai J.C. Functional studies in cultured astrocytes. *Methods.* 1998;16(3):293–310.
45. <https://tyubik.net/tabletki/733-chem-mozhno-zamenit-pregabalin-bez-receptov.html>
46. <https://zen.yandex.ru/media/id/5a5348c34bf161504f94b889/pregabalin-lirika-5a5610519d5cb33b8ecdd652>
47. Isaacson J.S. Spillover in the spotlight. *Curr. Biol.* 2000;10(13):R475–R477.
48. Isaacson J.S., Solis J.M., Nicoll R.A. Local and diffuse synaptic actions of GABA in the hippocampus. *Neuron.* 1993;10(2):165–175.
49. Ji J., Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus.* 2007;17(9):749–758.
50. Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol. Dis.* 2016;90:75–85. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.005.
51. Kann O., Huchzermeyer C., Kovács R., Wirtz S., Schuelke M. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria. *Brain.* 2011;134(2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.
52. Karila L., Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Testing and Analysis.* 2011;3(9):552–559.
53. Khakh B.S., Henderson G. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000;81(1–3):110–121.
54. Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABA_A receptors. *Progress in Neurobiology.* 2002;67:113–159.
55. Kullmann D.M. Spillover and synaptic cross talk mediated by glutamate and GABA in the mammalian brain. *Prog. Brain Res.* 2000;125:339–351.
56. Lalli G., Gschmeissner S., Schiavo G. Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons. *J. Cell Science.* 2003;116(22):4639–4350.
57. Lanneau C., Green A., Hirst W.D., et al. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2001;41(8):965–975.
58. Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., et al. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(8):897–906. DOI: 10.1177/1060028015585849.
59. Lo H.S., Yang C.M., et al. Терапевтическая эффективность габапентина при лечении первичной инсомнии. *Heiþonews.* 2010;3(22). <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-314/Терапевтическая-эффективность-gabapentina-pri-lechenii-pervichnoy-insomnii#gsc.tab=0>
60. Malcolm R., Myrick H., Roberts J., et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J. Gen. Intern. Med.* 2002;17(5):349–355.
61. Manjushree N., Chakraborty A., Shashidhar K., Marayanaswamy S. A review of the drug pregabalin. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2015;4(4). DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20150359.
62. Mason B.J., Quello S., Goodell V., et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):70–77. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11950.
63. Mason B.J., Quello S., Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2018;27(1):113–124. DOI: 10.1080/13543784.2018.1417383.
64. Matveeva E.D., Podrugina T.A., Tishkovskaya E.V., Tomilova L.G., Zefirov N.S. Novel Catalytic Three Component Synthesis (Kabachnick-Fields Reaction) of α -Aminophosphonates from Ketones. *Synlett.* 2003;15:2321–2324.
65. Myers K.M., Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron.* 2002;36(4):567–584.
66. Nilsson L.-G., Markowitsch H.J. *Cognitive Neuroscience of Memory.* Seattle: Hogrefe & Huber Publ., 1999. 57 p.
67. Polunina A.G., Davydov D.M. EEG Correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale. *Int. J. Neurosc.* 2006;116(10):1231–1248.
68. Poulos C.X., Zack M. Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behav. Pharmacol.* 2004;15(7):503–512.

69. Rao M.L., Clarenbach P., Vahlensieck M., et al. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J. Neural. Transm.* 1988;73:129–134.
70. Roberto M., Gilpin N.W., O'Dell L.E., et al. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J. Neurosci.* 2008;28(22):5762–5771. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0575-08.2008.
71. Rudolph U., Crestani F., Benke D., Brunig I. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature.* 1999;401:796–800.
72. Saldana M.T., Navarro A., Perez C., et al. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol. Int.* 2010;30(8):1005–1015.
73. Satija P., Ondo W.G. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs.* 2008;22:497–518.
74. Scanziani M. GABA spillover activates postsynaptic GABA(B) receptors to control rhythmic hippocampal activity. *Neuron.* 2000;25(3):673–681.
75. Sills G.J. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6(1):108–113.
76. Soltesz I., Nusser Z. Neurobiology. Background inhibition to the fore. *Nature.* 2001;409(6816):24–27.
77. Stefani A., Spadoni F., Giacomini P., et al. The effects of gabapentin on different ligand- and voltage-gated currents in isolated cortical neurons. *Epilepsy Res.* 2001;43(3):239–248.
78. Tort A.B., Kramer M.A., Thorn C., Gibson D.J., Kubota Y., Graybiel A.M., et al. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008;105(51):20517–20522. DOI: 10.1073/pnas.0810524105.
79. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2010;11(3):456–465.
80. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630–1635.
81. Tzellos T.G., Papazisis G., Amaniti E., et al. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinalcord injury: an evidencebased evaluation of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64:851–858.
82. Verma V., Singh J.A. Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and possible mechanisms. *Current Neuropharmacology.* 2014;12(1):44–56. DOI: 10.2174/1570159X1201140117162802.
83. Vizi E.S. Different temperature dependence of carrier-mediated (cytoplasmic) and stimulus-evoked (exocytotic) release of transmitter: a simple method to separate the two types of release. *Neurochem. Int.* 1998;33(4):359–366.
84. Vizi E.S. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 2000;52(1):63–89.
85. Vizi E.S., Kiss J.P. Neurochemistry and Pharmacology of the Major Hippocampal Transmitter Systems: Synaptic and Nonsynaptic Interactions. *Hippocampus.* 1998;8(6):566–607.
86. Wilton L.V., Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3100 patients in England. *Epilepsia.* 2002;43:983–992.
87. Woodward R.M., Polenzani L., Miledi R. Characterization of bicuculline/baclofen-insensitive (rho-like) gamma-aminobutyric acid receptors expressed in *Xenopus* oocytes. II. Pharmacology of gamma-aminobutyric acid_A and gamma-aminobutyric acid_B receptor agonists and antagonists. *Molecular Pharmacology.* 1993;43(4):609–625.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каркищенко Николай Николаевич*, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Фокин Юрий Владимирович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Yuriy V. Fokin, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Табоякова Лидия Александровна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: lida-vet@mail.ru

Lidiya A. Taboyakova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: lida-vet@mail.ru

Алимкина Оксана Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: alimkina@scbmt.ru

Oksana V. Alimkina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: alimkina@scbmt.ru

Борисова Мария Михайловна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: borisova_mm@mail.ru

Mariya M. Borisova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: borisova_mm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author