

КАВИНТОН (ВИНПОЦЕТИН): НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В. П. ФИСЕНКО¹

Рассмотрены разные компоненты механизма действия кавинтона (винпоцетина). Показано, что блокада фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1 вызывает ослабление ремоделирования сосудов, восстановление когнитивных процессов и реологических свойств крови. Влияние на некоторые ионные каналы определяет возможность нейропротекторного действия препарата. Обсуждаются возможная эффективность кавинтона при болезни Паркинсона, сахарном диабете, атеросклерозе. Анализируются экспериментальные данные о противовоспалительном действии и анальгетическом эффекте кавинтона.

Ключевые слова: кавинтон (винпоцетин); фосфодиэстераза; ионные каналы; атеросклероз; сахарный диабет; факторы воспаления; болезнь Паркинсона.

CAVINTON (VINPOCETINE): NEW POSSIBILITIES FOR CLINICAL USE

V. P. FISENKO

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University The different components of Cavinton (Vinpocetine) mechanism of action are analyzed. Inhibition of PDE 1 is shown to be responsible for the attenuation of vessels remodeling, reactivation of cognitive functions and microrheological properties. Neuroprotective effects of cavinton (vinpocetine) are realized through some ion channel changes. The use of cavinton in experiments on rats with model of Parkinson's disease, diabetes, atherosclerosis is discussed. Results of anti-inflammatory and analgesic effects of cavinton (vinpocetine) are analyzed.

Keywords: cavinton (vinpocetine); phosphodiesterase 1; ion channels; atherosclerosis; diabetes; factors of inflammation; Parkinson's disease.

ВВЕДЕНИЕ

Кавинтон (МНН: Винпоцетин)² был внедрен в клиническую практику около 40 лет назад, но до сих пор остается объектом изучения из-за множества эффектов, природа которых остается трудно объяснимой. Принято считать, что указанное лекарственное средство обладает рядом значимых свойств, наличие которых сохраняет актуальность его применения и в настоящее время. Среди них:

- избирательное увеличение мозгового кровообращения без значительных изменений системной гемодинамики;
- повышение устойчивости головного мозга к гипоксии;
- улучшение когнитивных функций; снижение агрегации тромбоцитов; ослабление адгезии лейкоцитов; повышение пластичности эритроцитов; снижение ремоделирования гладкомышечных элементов сосудов; торможение процессов перекисного окисления липидов; нейропротекторное действие; противоэпилептический эффект; устранение тугоухости разного генеза; противовоспалительное действие.

Перечисленные эффекты кавинтона были детально проанализированы [1, 2], что позволило выдвинуть положение о том, что кавинтон обладает полимодальным механизмом действия, который обуславливает формирование разнообразных фармакологических эффектов препарата, причем в осуществление последних вовлечены фосфодиэ-

стераза (ФДЭ) 1, пресинаптические Na⁺-каналы, система факторов транскрипции, в частности, ядерный фактор-κВ (NF-κB — nucleus factor-κB), провоспалительные цитокины, реакции атерогенеза и т.д. [2].

Изучение принципов действия кавинтона

1. Кавинтон и ФДЭ 1

1. А. Кавинтон и ремоделирование гладкомышечных элементов сосудов

Известно, что ФДЭ являются регуляторами сигналов, осуществляемых циклическими нуклеотидами как в ЦНС, так и на периферии [61]. Более того, они являются мишенью для соединений, восстанавливающих когнитивные процессы [28, 66], ослабляющих проявления заболеваний дыхательных путей, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона [61], уменьшающих гипертрофию миокарда, эректильную дисфункцию, легочную гипертензию [7, 35]. Семейство ФДЭ насчитывает 11 форм, причем их делят на несколько групп в зависимости от субстратной специфичности. ФДЭ 4, ФДЭ 7, ФДЭ 8 избирательно превращают цАМФ в АМФ, ФДЭ 5, ФДЭ 6 и ФДЭ 9 — цГМФ в ГМФ, в то время как ФДЭ 1, ФДЭ 2, ФДЭ 3, ФДЭ 10 и ФДЭ 11 действуют как на цАМФ, так и на цГМФ с разными показателями аффинности. Таким образом, ФДЭ 1 относится к ферментам, обеспечивающим распад как цАМФ, так и цГМФ. Особенности регуляции активности ФДЭ 1, взаимодействия фермента с кальмодулином и Ca²⁺ были изложены ранее [1, 2]. Существуют 3 изоформы ФДЭ 1 (1A, 1B, 1C), которые широко представлены в организме человека и могут оказывать существенное влияние на деятельность ЦНС и сердечно-сосудистой системы, а также вовлекаются в регуляцию иммунных процессов [10]. Изоэнзимы ФДЭ

¹ ФГБУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Москва, Трубецкая ул., д. 8; тел. (495) 622-96-51; e-mail: vpfisenko@mail.ru.

² В процессе изложения сведений об эффектах препарата автор использует его торговое наименование кавинтон или международное непатентованное наименование винпоцетин в зависимости от того, что являлось субстратом для изучения.

1A и ФДЭ 1B обладают более высоким аффинитетом к цГМФ, чем к цАМФ, а для ФДЭ 1C характерны примерно одинаковые показатели сродства к цГМФ и цАМФ. ФДЭ 1A в больших количествах обнаружена в головном мозге и сперматозоидах, а также в почках, печени, гладкомышечных элементах (ГМЭ) сосудов, в поджелудочной и щитовидной железах. Отмечено возрастание активности ФДЭ 1A при формировании толерантности к нитроглицерину [2]. ФДЭ 1B выявлена в головном мозге, сердце, обонятельном эпителии и тестикулах. Эта изоформа существует в Т-лимфоцитах и является модулятором аллергических реакций за счет влияния на действие интерлейкина (ИЛ)-13. ФДЭ 1C – основной регулятор ГМЭ сосудов, особенно пораженных атеросклеротическим процессом. Кавинтон обладает способностью ингибировать ФДЭ 1, однако вопрос о специфичности этого препарата в отношении указанного фермента подвергается сомнению из-за его способности влиять на реакции воспаления, Na^+ каналы, а также на активность ФДЭ 5 и ФДЭ 7B [35]. Тем не менее, в экспериментах на крысах показано, что длительное введение ангиотензина II снижает биодоступность цГМФ за счет повышения активности ФДЭ 1 и существенно усиливает сократительные реакции ГМЭ аорты и средней брыжеечной артерии на α -адреномиметик фенилэфрин (мезатон). Винпоцетин уменьшал стимулирующее влияние мезатона на ГМЭ сосудов и восстанавливал биодоступность цГМФ [23]. Кроме того, этот препарат блокирует процессы формирования гипертрофии миокарда, вызванные катехоламинами, в экспериментах *in vitro* на культуре кардиомиоцитов и при перфузии *in vivo* [46]. Появились сведения о способности винпоцетина оказывать кардиопротективное действие. Исследования выполнены на крысах с применением изопроterenола, обладающего свойствами неизбирательного β -адреномиметика, который вызывает тяжелое повреждение миокарда, приводящее к формированию некроза [42]. Показано, что винпоцетин, подобно милринону (ингибитор ФДЭ 3), снижает в миокарде содержание лактат-дегидрогеназы, креатининкиназы МВ, уменьшает активность транспортной Na^+/K^+ -АТФ-азы, восстанавливает уровень глутатиона, измененные изопроterenолом. Отмечено уменьшение формирования отека, утолщения миофибрилл и развития некроза миокарда. Высказано предположение о том, что блокада ФДЭ 1 сопровождается формированием мембранного стабилизирующего и антиоксидантного эффектов, выраженность которых была сопоставима с таковыми для милринона [34]. Винпоцетин уменьшает сопротивление в сосудах головного мозга и увеличивает кровоток в последних, ослабляя гипоперфузию. Этот эффект также вовлечен в осуществление нейропротекторного действия препарата [56]. Важным элементом влияния винпоцетина на сосуды является его способность подавлять пролиферацию ГМЭ [50]. Этот компонент в действии данного препарата особенно интересен для объяснения принципов его влияния на ремоделирование (РМ) сосудов, ГМЭ которых в норме обладают способностью к сокращению и поддержанию сосудистого тонуса (“сократительные” ГМЭ). Повреждающие стимулы механической природы (ангиопластика, стентирование сосудов) и воздействия биологической природы (высокий уровень глюкозы в крови, липиды,

никотин табака, вирусы) способны обусловить формирование РМ. Одним из наиболее важных последствий подобного влияния являются изменения “сократительных” ГМЭ, которые приобретают свойства миофибробластоподобных клеток (“синтезирующие” ГМЭ), способных мигрировать, пролиферировать, захватывать липиды, высвобождать биологически активные вещества (БАВ), в том числе цитокины, хемокины, молекулы адгезии, участвующие в формировании воспаления, а также белки внеклеточного матрикса, вызывающие “утолщение” стенки сосудов. Кроме того, происходит активация и агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и инфильтрация ими ГМЭ. Все перечисленные факторы обеспечивают процесс РМ сосудов [15, 22]. Применение винпоцетина является одним из перспективных вариантов воздействия на реакции РМ. В пользу указанного предположения свидетельствует ряд фактов. Прежде всего, наличие ФДЭ 1 как в “сократительных”, так и в “синтезирующих” ГМЭ сосудов, причем в цитозоле “сократительных” и в ядре “синтезирующих” ГМЭ обнаружена ФДЭ 1A [50]. Во-вторых, участие этого фермента в процессах роста, выживаемости “синтезирующих” ГМЭ [32], а способность последних продуцировать внеклеточный матрикс регулируется ФДЭ 1C [15]. Между тем блокада ФДЭ 1C сопровождается изменением содержания коллагена I за счет увеличения активности лизосом и подавлением реакции РМ [12]. Таким образом, в процессе формирования РМ, по-видимому, могут принимать участие ФДЭ 1A и ФДЭ 1C за счет разных механизмов действия. Роль ФДЭ 1B в этом процессе, вероятно, ограничивается участием в усилении дифференцировки макрофагов, обусловленной гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором [15]. По-видимому, винпоцетин, являясь ингибитором всех известных изоформ ФДЭ 1 [10], может обеспечивать свою эффективность в отношении РМ сосудов благодаря влиянию на этот фермент. Дополнительным подтверждением эффективности указанного препарата в отношении РМ сосудов являются результаты экспериментальных исследований, выполненных на мышах и крысах [13, 71]. Показано, что через 14 дней после перевязки левой общей сонной артерии у мышей формируется гиперплазия *tunica intima* и *tunica media*, возникают резкое уменьшение просвета сонной артерии и признаки тромбоза в последней. Винпоцетин предотвращал перечисленные эффекты, связанные с перевязкой сонной артерии, а также оказывал тормозное влияние на спонтанное РМ в ГМЭ подкожной вены бедра. Кроме того, он уменьшал на 50% количество ГМЭ в сосуде. На культуре ГМЭ аорты крыс, обработанных фетальной бычьей сывороткой, выявлена возможность подавления винпоцетином способности ГМЭ к пролиферации, причем это лекарственное средство останавливало рост ГМЭ в G-1 фазе клеточного цикла. Винпоцетин уменьшал миграцию ГМЭ, стимулированную тромбоцитарным фактором роста (ТФР), ослаблял экспрессию коллагена I и фибринонектина, а также синтез внеклеточного матрикса, обусловленные ТФР, и образование реактивных соединений кислорода [13]. Сходные результаты получены при исследовании влияния винпоцетина на гиперплазию внутреннего слоя сонных артерий после повреждающего механического воздействия. В этом случае наблюдали ос-

лабление пролиферации ГМЭ и образования реактивных соединений кислорода [71]. Таким образом, наличие у винпоцетина способности подавлять РМ, очевидно. Однако указанный эффект связан не только с действием на ФДЭ 1, но и с влиянием препарата на процессы, реализуемые при участии определенных провоспалительных факторов (см. ниже).

1. Б. Кавинтон и когнитивные функции

С блокадой ФДЭ связывают возможность восстановления когнитивных функций, нарушенных при дегенеративных заболеваниях головного мозга, психических изменениях, сопровождающих соматические заболевания, а также у пожилых, страдающих нарушениями памяти и внимания [35, 58]. Как известно, основным механизмом, поддерживающим память, является нейропластичность, включающая в себя синаптическую и внесинаптическую пластичность, а также структурную пластичность. Нейропластичность зависит как от прочности и размеров синапсов, изменений возбудимости аксонов, дендритов и нейронов, так и синаптогенеза, нейрогенеза и апоптоза нейронов [63, 66]. Одним из важных элементов нейропластичности служит долговременная потенция, осуществляемая за счет разных механизмов [28]. Один из них формируется при участии возбуждающих аминокислот (ВАК) и рецепторов ВАК, а другой реализуется при участии CREB (cAMP response element binding protein), являющегося транскрипционным фактором, обеспечивающим экспрессию генов разных нейротрофинов (3,4) нейротропного фактора мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF), фактора роста нервов (growth nerve factor – NGF), а также фактора роста эндотелия сосудов и ряда других БАВ [33, 40]. Вероятность вовлечения винпоцетина в указанный процесс чрезвычайно высока [16]. Блокируя ФДЭ 1, этот препарат повышает внутриклеточное содержание цАМФ и цГМФ, последующее их связывание с протеинкиназой А и протеинкиназой G, соответственно. Имеются данные о том, что существует возможность перекрестной активации протеинкиназ указанными циклическими нуклеотидами [35]. Активированные протеинкиназы фосфорилируют такие субстраты, как ионные каналы, сократительные белки и различные транскрипционные факторы, к которым относится CREB. CREB является индуцируемым фактором, в составе которого выделена область Ser 133, с которой способны связываться многие киназы и активировать сам CREB [43]. Активированный CREB увеличивает синаптическую пластичность, рост и развитие нейронов [65], а также формирование нейротрофинов 3 и 4, BDNF, NGF, оказывающих протективное действие. Весьма важным является то, что цАМФ обуславливает повышение активности обменных протеинов (exchange proteins activated by cAMP – EPAC), которые проявляют свое действие самостоятельно и/или в содружестве с протеинкиназой А. EPAC преобразуют различные клеточные эффекты цАМФ в отношении обучения, процессов памяти, роста аксонов и регенерации [49], а также антиапоптотическое действие самостоятельно или в содружестве с протеинкиназой А [25, 61]. Возможно, что винпоцетин, увеличивая уровень цАМФ/цГМФ, способствует фосфорилированию рецепторов AMPA (α-amino-3-hydroxy-

5-methyl-4-iso- xazolpropionic acid) которые могут двигаться в- и из синаптической мембраны, создавая, таким образом, условия для повышения функциональной активности рецепторов NMDA (N-methyl-D-aspartate). Возникает деполаризация постсинаптической мембраны, приводящая к освобождению рецепторов NMDA от блокирующего действия Mg^{2+} , что обуславливает возрастание синаптической активности [44]. Существуют убедительные доказательства способности винпоцетина восстанавливать нейропластичность, ослабленную при фетальном алкогольном синдроме у мышей [45, 21, 35]. В этом случае эффективность этого препарата связана, по-видимому, с восстановлением уровня цАМФ, активным фосфорилированием CREB в коре головного мозга и гиппокампе и с последующей нормализацией двигательной активности [37, 53]. Вероятно, подобное действие винпоцетина обуславливает восстановление пространственной памяти и ослабление явлений окислительного стресса у крыс на модели спорадической деменции [19]. При сосудистой деменции, вызванной перевязкой сонных артерий у мышей, винпоцетин восстанавливал процессы памяти и обучения, ограничивал формирование окислительного стресса [26]. Этот препарат улучшал когнитивные процессы, связанные с травмой мозга и неконтролируемым приемом средств, вызывающих лекарственную зависимость за счет устранения гипоперфузии и формирующегося окислительного стресса [9]. Важным подтверждением наличия у винпоцетина способности восстанавливать память являются результаты экспериментов на крысах в условиях водного лабиринтного теста. В качестве средства, оказывающего отрицательное влияние на процессы памяти, применяли м-холиноблокатор скополамин. Винпоцетин снижал тормозное действие скополамина на поведение крыс в указанных экспериментальных условиях. Кроме того, для этого препарата характерна способность ослаблять влияние скополамина на кислород-зависимые процессы в префронтальной коре головного мозга, выявленная в условиях магнитно-резонансного сканирования животных [29]. Существуют также многочисленные морфологические свидетельства способности винпоцетина улучшать нейропластичность. Одно из них связано с влиянием препарата на процесс формирования шипов дендритов в пирамидных клетках коры головного мозга крыс [2].

1. В. Кавинтон и болезнь Паркинсона

Как известно, явления паркинсонизма обусловлены нарушениями взаимодействия разных структур экстрапирамидной системы. Повышение активности ФДЭ 1 и снижение содержания циклических нуклеотидов в полосатом теле (ПТ) предполагает формирование разных проявлений болезни Паркинсона, относящейся к гипокинетическим двигательным расстройствам [61, 67], а также вероятность наличия противопаркинсонической активности у винпоцетина. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что указанный препарат способен влиять на высвобождение дофамина (ДА) и диоксифенилуксусной кислоты из нервных окончаний ПТ [69], а также результаты, полученные на модели паркинсонизма у крыс [72]. В последнем случае в качестве аналитического вещества использовали ротенон, который после подкожного введе-

ния вызывал брадикинезию, двигательные нарушения в тесте “открытое поле”, снижал уровень глутатиона и повышал количество малонового альдегида в ПТ. Кроме того, отмечены знаки нейрональной дегенерации в черном веществе (ЧВ) головного мозга и резкое уменьшение ДА в ПТ. Винпоцетин устранял дефицит поведения, восстанавливал уровень ДА в ПТ, ослаблял проявления дегенерации нейронов ЧВ. На фоне препарата отмечали нормализацию концентрации глутатиона и малонового альдегида в ПТ. Сходные результаты получены на модели паркинсонизма, вызванного 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МРТР), который вводили билатерально в ЧВ крыс [62]. МРТР вызывает дефицит поведения, снижает уровень циклических нуклеотидов и ДА, повышает образование маркеров окислительного стресса. Винпоцетин дозозависимым образом восстанавливал поведение животных, увеличивал содержание циклических нуклеотидов в экстрапирамидной системе, ослаблял явления окислительного стресса и уменьшал “знаки” воспаления в ПТ. Вероятно, что эффективность препарата связана с несколькими причинами. Одна из них может быть обусловлена тем, что нормализация содержания цАМФ, являющегося мощным индуктором скорости транскрипции гена тирозингидроксилазы и экспрессии мРНК этого фермента, приводит к увеличению синтеза ДА и устранению нарушений поведения. Другая возможная причина связана с активацией протеинкиназ, которые увеличивают фосфорилирование CREB и образование BDNF, что обеспечивает восстановление ДА-ергической передачи в ПТ. Кроме того, нельзя исключить ингибирования соединением МРТР транспорта электронов в митохондриях, что приводит к избыточной продукции реактивных соединений кислорода и азота, которые вызывают гибель ДА-ергических нейронов, уменьшают активность антиоксидантных ферментов и увеличивают способность микроглиальных элементов, обладающих функцией макрофагов, “запускать” реакцию воспаления. Доказано, что МРТР вызывает повышение содержания фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-1 β в ПТ. Вероятно, подобный набор свойств определяет эффективность винпоцетина при паркинсонизме [62]. Важно отметить, что известные противопаркинсонические средства (селегелин и амантадин) обладают свойствами ингибитора ФДЭ 1, что, несомненно, вносит свой вклад в достижение конечного эффекта при применении этих препаратов [61]. Для винпоцетина также характерна способность ослаблять поведенческие изменения, восстанавливать нейромедиаторный баланс в ПТ, тормозить апоптоз ДА-ергических нейронов и нервных окончаний в головном мозге крыс при необратимой блокаде активности сукцинатдегидрогеназы и окислительном стрессе, вызванных 3-нитропропионовой кислотой, которую относят к митохондриальным токсинам [31].

1. Г. Кавинтон и реологические свойства крови

Вязкость крови (ВК) и изменения деформируемости эритроцитов (ДЭ) являются факторами, участвующими в обеспечении нормального кровотока в разных органах, в том числе в головном мозге. У пациентов, страдающих заболеваниями, обусловленными нарушениями мозгового

кровотока, отмечают повышение ВК, возникают повреждение эндотелия сосудов, гипертрофия сосудистой стенки, увеличивается агрегация тромбоцитов, формируются признаки воспаления, возникают изменения ДЭ. Указанные факторы в сочетании с повышением уровня фибриногена и гематокрита, агрегацией эритроцитов способствуют гипоперфузии головного мозга. Винпоцетин снижает ВК, уровень фибриногена, агрегацию эритроцитов и восстанавливает ДЭ [8]. Указанное действие препарата может быть обусловлено несколькими причинами. Винпоцетин, ингибируя ФДЭ 1, представленную в эритроцитах [57], повышает их ДЭ, в связи с чем улучшается движение в капиллярах [3, 47, 48]. Подобная закономерность позволяет предположить, что ФДЭ 1 является частью клеточной регуляторной системы, которая вовлечена в процессы, контролирующие реологические механизмы, реализуемые с участием эритроцитов. Не исключена возможность участия винпоцетина в регуляции реологических свойств крови за счет блокады Na^+ -зависимых Ca^{2+} -каналов, представленных в мембране эритроцитов [47]. Вполне реальной представляется возможность восстановления винпоцетином реологических свойств крови за счет антиоксидантного действия, осуществляемого посредством удаления свободных радикалов и блокады перекисного окисления липидов в мембране эритроцитов. Угнетающий эффект препарата в отношении агрегации тромбоцитов, вероятно, опосредуется процессами, сходными с теми, которые вовлечены в антиагрегантный эффект дипиридамола. Не исключена возможность модификации кавинтоном простаноидного контроля процесса агрегации тромбоцитов [5].

1. Д. Кавинтон и сахарный диабет

Влияние ФДЭ и ее ингибиторов на течение сахарного диабета (СД) посвящено незначительное количество работ. Однако наличие ФДЭ 1 в островковом аппарате поджелудочной железы, способность избирательного ингибитора 8 ММ-IBMX (8-метоксиметилизобутилметилксантин) увеличивать секрецию инсулина, вызванную глюкозой, у животных [27, 30] послужили поводом для изучения эффективности винпоцетина при экспериментальном СД, вызванном стрептозотоцином у крыс, который увеличивает уровень глюкозы и уменьшает концентрацию инсулина, С-пептида в крови и снижает содержание гликогена в печени. Показано, что винпоцетин уменьшает концентрацию глюкозы в крови. Гипогликемический эффект препарата обусловлен возрастанием содержания инсулина и С-пептида в крови. Кроме того, винпоцетин способствовал синтезу гликогена в печени. Силденафил (ингибитор ФДЭ 5) обладал сходными свойствами, но его эффективность была значительно ниже, чем выявленная у винпоцетина [20]. Представленные данные вступают в противоречие с результатами, полученными ранее [71], согласно которым винпоцетин на подобной модели экспериментального СД не влиял на содержание глюкозы, гликированного гемоглобина в крови крыс. По-видимому, причиной является то, что в последнем случае эффективность препарата оценивали в дозе, которая была значительно меньше, чем в экспериментах [20]. Таким образом, способность винпоцетина блокировать активность ФДЭ 1 играет важную роль в

формировании целого ряда эффектов препаратов, обуславливающих важность его применения при разных патологических процессах, формирующихся в ЦНС.

2. Кавинтон и ионные каналы

Способность кавинтона блокировать пресинаптические Na^+ -каналы многократно обсуждалась [1, 11, 56]. Это действие препарата обеспечивает его нейропротекторный эффект при нарушениях мозгового кровообращения, которые приводят к усилению высвобождения глутамата, активации соответствующих рецепторов. Результатом этих процессов является активное движение Na^+ и Ca^{2+} в клетку. Повышенное внутриклеточное содержание этих ионов обуславливает повреждение нейронов. Избыточное количество Ca^{2+} активирует Ca^{2+} -зависимые ферменты, участвующие в формировании окислительного стресса. Кавинтон, избирательно ингибируя Na^+ -каналы, тормозит накопление Ca^{2+} в клетках и развитие названных процессов. Блокада Na^+ -каналов является, по-видимому, причиной развития противоэпилептического действия препарата. Подобно другим лекарственным средствам этой группы, он в большей степени ингибирует высвобождение ^3H -глутамата из изолированных нервных окончаний гиппокампа, обусловленное стимуляцией Na^+ -каналов, чем активацией Ca^{2+} -каналов [64]. Вместе с тем показано, что тонико-клонические судороги у крыс, вызванные 4-аминопиридином, коразолом или пилокарпином, сопровождаются увеличением экспрессии ИЛ-1 ФНО- α в гиппокампе. Винпоцетин, как и карбамазепин, предотвращал развитие судорог, обусловленных перечисленными веществами и ослаблял экспрессию названных цитокинов. Полагают, что противосудорожное действие винпоцетина связано не только с влиянием на проницаемость Na^+ , но и на процессы воспаления в головном мозге [24]. Обнаружено участие Ca^{2+} -каналов в действии названного препарата на сетчатку глаза [51]. Винпоцетин в условиях ишемии снижает проникновение Ca^{2+} в ганглионарные и амакриновые клетки, вызванное воздействием NMDA. Этот эффект препарата выявлен и в условиях нормы, что позволило высказать предположение о том, что винпоцетин оказывает стимулирующее влияние на процесс формирования механизмов, защищающих клеточные популяции сетчатки от ишемического воздействия [51]. В конечном итоге, подобные процессы в сочетании со стабилизацией метаболизма, вызванной винпоцетином, могут обусловить эффективность препарата при ишемии сетчатки [52]. Дополнительные данные о влиянии винпоцетина на Ca^{2+} -каналы были представлены ранее [1]. Изложенные сведения позволяют предположить, что блокада ионных каналов, характерная для действия этого препарата, вносит существенный вклад в осуществление его комплексного эффекта в отношении ЦНС.

3. Кавинтон и воспаление

3.1. Общие принципы противовоспалительного действия кавинтона

В последнее время широко обсуждается участие NF- κB в формировании реакции воспаления и ряда метаболических нарушений [54]. NF- κB относят к факторам транскрип-

ции, вовлекаемым в регуляцию ряда эндогенных провоспалительных веществ, включая цитокины, хемокины, молекулы адгезии и т.д. NF- κB существует в обычных условиях в цитоплазме как мультипротеиновый комплекс, сопряженный с активирующим протеином (AP-activator protein) и тормозным протеином (I κB -inhibitor- κB), деятельность которого находится под контролем I κB -киназы. Липосахариды микробных клеток и ФНО- α активируют I κB -киназы (α - и β -), что приводит к фосфорилированию I κB и последующей его деградации. Свободный NF- κB перемещается в ядро клетки и активирует транскрипции генов многих провоспалительных веществ. Результаты исследований [32], проведенных на разных типах клеток *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что винпоцетин обладает противовоспалительным эффектом, который не связан ни с угнетающим влиянием препарата на активность ФДЭ 1, ни с влиянием на состояние ионных каналов. Наблюдали ослабление активации NF- κB , вызванной ФНО- α , и последующее индуцирование образования провоспалительных БАВ в разных клеточных популяциях, включая ГМЭ сосудов, эндотелиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки. Винпоцетин ингибирует адгезию моноцитов и процессы хемотаксиса и ослабляет высвобождение ФНО- α , ИЛ-1 β и макрофагального воспалительного протеина-2. Указанные эффекты препарата обусловлены тормозным воздействием на I κB -киназы, что приводит к подавлению формирования воспаления с участием NF- κB [32, 43]. Нельзя исключить возможность торможения винпоцетином и активности AP [74]. По-видимому, эффективность винпоцетина при ишемических повреждениях головного мозга, которые сопровождаются возрастанием экспрессии NF- κB и ФНО- α , связана с угнетающим влиянием препарата на эти БАВ [70]. Наличие противовоспалительных свойств у винпоцетина доказано результатами исследований *in vitro* на культуре олигодендроглиальных клеток-предшественников, выделенных из нейронов коры головного мозга новорожденных крыс [68]. Показано, что указанный препарат оказывает негативное влияние на дифференцировку таких клеток, ослабляя процесс их созревания. Эффект сопровождается усилением активности эндогенных ингибиторов дифференцировки клеток-предшественников и отсутствием изменений содержания цАМФ и цГМФ в этих клетках. Действие винпоцетина было сходным с эффектом специфических ингибиторов I κB -киназ в отношении клеток-предшественников. Полученные данные имеют большое практическое значение, так как при рассеянном склерозе в период ремиссии ограниченная степень восстановления миелина регулируется олигодендроглиальными клетками-предшественниками, и ослабление винпоцетином созревания этих клеток может стать одним из компонентов лечения указанного заболевания. Весьма интересные данные получены при оценке эффективности винпоцетина в условиях возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая является одной из основных причин нарушения зрения. Внеклеточные отложения (друзы) являются маркером ВМД и содержат белковые и липидные компоненты, способные участвовать в формировании воспалительной реакции. Одним из таких компонентов является

амилоид- β (А β), участие которого в воспалении связано с активацией инфламмасомы NLRP3, которая усиливает продукцию цитокинов. Введение А β в стекловидное тело крыс приводит к активации системы NF- κ B. Винпоцетин при системном применении угнетает перемещение NF- κ B в ядро, уменьшает экспрессию и активацию NLRP3, каспазы-1, ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α в пигментном эпителии. Препарат снижал уровень цитокинов и в стекловидном теле. По-видимому, блокада системы NF- κ B, наблюдаемая при применении винпоцетина, может быть эффективным способом профилактики и лечения ВМД [41].

Результаты исследований, выполненных в последние годы, показали, что избыточная продукция муцина (MUC) приводит к нарушениям процессов мукоцилиарного клиренса из-за повышения вязкости слизи как в дыхательных путях, так и в среднем ухе. Принято считать, что существуют 12 генов MUC, экспрессия которых обнаружена в разных отделах дыхательной системы и среднем ухе при воздействии неблагоприятных, в том числе микробных факторов. Между тем, *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) является одним из наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей, вызывающих пневмонии, синуситы, средний отит, а MUC5AC играет важную роль в патогенезе среднего отита, вызванного бактериальным воздействием [36]. Чрезмерное образование MUC5AC в среднем ухе может быть одной из причин формирования тугоухости [55]. Очевидно, что в подобной ситуации существует потребность в лекарственных средствах, подавляющих продукцию слизи, которые можно назначать в сочетании с другими препаратами, применяемыми при среднем отите. Наличие у винпоцетина противовоспалительных свойств и редко встречающиеся побочные эффекты послужили поводом для исследования эффективности этого препарата при среднем отите бактериального (*S.pneumoniae*) происхождения [39]. На культуре эпителиальных клеток среднего уха человека *in vitro* показано, что винпоцетин подавляет экспрессию MUC5AC, индуцированную разными штаммами указанного бактериального возбудителя. Сходное действие препарата обнаружено в опытах на мышах. Важно отметить, что винпоцетин восстанавливал порог звукового восприятия, оцениваемый по величине ответов ствола головного мозга мышей, сниженный патогенным возбудителем. Установлено, что *S.pneumoniae* вызывает гиперпродукцию MUC5AC за счет активации одного из сигнальных путей митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), реализуемых при участии киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK). Эффект винпоцетина осуществляется за счет индукции митоген-активируемой протеинкиназы фосфатазы-1 (МКР-1), которая деактивирует систему МАРК ERK. Представленные данные являются еще одной иллюстрацией наличия у винпоцетина противовоспалительных свойств.

3.2. Кавинтон и метаболические нарушения

Известно, что NF- κ B принимает участие в процессе формирования атеросклеротического повреждения сосудов, регулируя активацию эндотелиальных клеток, экспрессию молекул адгезии и трансэндотелиальной миграции, а также БАВ, определяющих образование атероскле-

ротической бляшки. Атерогенез усиливают липопротеины низкой плотности (ЛПНП), окисленные ЛПНП (оЛПНП), ФНО- α , ИЛ-1, реактивные соединения кислорода, а также некоторые другие БАВ [54].

Винпоцетин ослабляет активацию NF- κ B в ГМЭ сосудов, макрофагах, клетках эндотелия, подавляет пролиферацию и миграцию ГМЭ [12, 13], что может ослаблять развитие атеросклероза сосудов. Кроме того, дополнительным подтверждением указанного положения являются результаты экспериментов, выполненных на мышах с генетическим дефектом апопротеина Е, получавших корм с большим содержанием холестерина. Показано, что винпоцетин угнетает захват, накопление оЛПНП в макрофагах, а также образование пенистых клеток. Кроме того, обнаружена возможность ослабления препаратом экспрессии лектин-подобного рецептора “уборщика”. Винпоцетин уменьшал экспрессию рецептора для оЛПНП – LOX-1, который “распознает” оЛПНП, что обеспечивает накопление холестерина в клетках в высоких концентрациях, причем уровень LOX-1 может увеличиваться под влиянием атерогенных стимулов в макрофагах и аорте [14]. На сходной экспериментальной модели показано, что угнетающее влияние винпоцетина на атерогенез обусловлено угнетением адгезии моноцитов, ослаблением явлений окислительного стресса и воспаления в сосудистой стенке, что связано с влиянием препарата на систему NF- κ B и не зависит от изменений активности ФДЭ 1 [75]. Таким образом, события, связанные с применением винпоцетина, имеют определенную последовательность. Данный препарат угнетает экспрессию молекул адгезии и селектинов (Е и Р) за счет угнетения комплекса NF- κ B в эндотелиальных клетках, что приводит к ослаблению “привлечения” и накопления лейкоцитов в формирующейся бляшке. Ингибируя образование моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в эндотелиальных клетках, винпоцетин нарушает процесс трансформации моноцитов в макрофаги, что, в дальнейшем, уменьшает возможную продукцию провоспалительных факторов макрофагами. Он ослабляет экспрессию факторов роста в эндотелиальных клетках, что ограничивает миграцию и пролиферацию ГМЭ сосудов. Последний процесс осуществляется и за счет блокады активности ERK 1 и 2, увеличенной ТФР, а также ингибирования 1 κ B-киназы. Важную роль в процессе ослабления формирования ишемического инсульта, обусловленного атеросклеротическим повреждением мозговых сосудов, наряду с перечисленными эффектами, играет способность винпоцетина блокировать Na⁺-каналы и уменьшать накопление Ca²⁺, которое приводит к повреждению нейронов и активации микроглии. Винпоцетин угнетает пролиферацию микроглии за счет воздействия на AP в системе NF- κ B [73]. Таким образом, для винпоцетина характерно антиатеросклеротическое действие.

Значительный интерес вызывают данные о способности винпоцетина оказывать тормозное влияние на процессы РМ сосудов при СД. Накопление ГМЭ в артериальной стенке обуславливает нарушение кровоснабжения в разных органах и тканях при СД. В экспериментах на крысах с экспериментальным СД показано, что введение шаровидного катетера в левую наружную сонную артерию (проце-

дура повторялась 3 раза с поворотом на 300) сопровождается формированием стеноза и активной пролиферацией ГМЭ. Винпоцетин ослаблял указанные изменения *in vivo*. Результаты опытов, выполненных *in vitro*, свидетельствуют о том, что этот препарат тормозит стимулирующее влияние глюкозы на пролиферацию и миграцию ГМЭ, уменьшает продукцию реактивных соединений кислорода, снижает экспрессию ядерного антигена пролиферирующей клетки, циклина D1, Bcl-2 (антиапоптотический белок). Винпоцетин подавлял активацию JNK 1/2, вызванную глюкозой. Этот препарат полностью устранял влияние глюкозы на P13/Akt систему, а также фосфорилирование IκB-α в ГМЭ [71]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что винпоцетин предотвращает РМ сосудов при СД за счет механизмов, отличных от ингибирования ФДЭ 1.

3.3. Кавинтон и анальгезия

Наличие у винпоцетина анальгетической активности было продемонстрировано на мышах в тестах “горячей пластины” и “корчей”. Анализ нейрохимических закономерностей формирования анальгетического эффекта препарата показал, что он обусловлен активацией аденозиновых рецепторов и не устраняется наллоксоном [6]. Кроме того, указанное лекарственное средство ингибирует ретроградный аксоноплазматический транспорт NGF, что приводит к формированию дегенеративной атрофии центральных чувствительных окончаний в задних рогах ипсилатеральных сегментов спинного мозга. Высказано предположение о том, что анальгетический эффект винпоцетина определяется взаимодействием этого препарата с такими мембранными белками, как сигнальные эндосомы и эндцитозрегулирующий протеин, которые вовлечены в ретроградный аксоноплазматический транспорт NGF, а также взаимодействием с глиальными элементами, участвующими в процессе модуляции боли на уровне спинного мозга [17, 18].

Активно обсуждается роль факторов воспаления в анальгетическом эффекте винпоцетина. Этот препарат ослаблял боль у мышей, вызванную уксусной кислотой, фенил-п-бензохиноном и формалином, а также гипералгезию, вызванную механическим и тепловым воздействием на фоне предварительного введения каррагинена. Винпоцетин ослаблял влияние каррагинена на миелопероксидазную активность в ткани подошвы задней лапы и на процессы удаления свободных радикалов из этих тканей и спинного мозга. Отмечено повышение уровня глутатиона, уменьшение содержания ИЛ-1α и ФНО-α и ослабление активации NF-κB в указанных структурах. Высказано предположение о том, что анальгетическое действие винпоцетина связано с влиянием на образование провоспалительных цитокинов и окислительного стресса как на периферии, так и в спинном мозге [59]. Дополнительным подтверждением участия противовоспалительной активности винпоцетина в анальгетическом действии являются результаты исследования, проведенного на мышах в условиях предварительного введения липополисахарида (ЛПС), полученного из грамотрицательных бактериальных клеток в ткани подошвы задней лапы. Подобная манипуляция обусловила гипералгезию на механическое и тепловое воз-

действие, а также увеличение миелопероксидазной активности в указанных тканях. Винпоцетин ослаблял перечисленные эффекты ЛПС, а также образование супероксидного аниона и нитрита, привлечение нейтрофилов и мононуклеарных клеток в очаг воспаления. Этот препарат уменьшал стимулирующее воздействие ЛПС (внутрибрюшинно) на образование ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-33 в полости брюшины. На макрофагах линии RAW 264.7 *in vitro* показано, что винпоцетин ослабляет активацию NF-κB и высвобождение как ФНО-α, так и ИЛ-33. Полученные данные позволили высказать предположение о том, что этот препарат обладает анальгетическими свойствами не за счет прямого влияния на ноцицепторы, а благодаря ослаблению участия факторов воспаления в формировании болевой реакции [60]. Таким образом, винпоцетин, по-видимому, обладает выраженным влиянием на метаболические нарушения и боль за счет противовоспалительного действия, связанного с выраженным эффектом в отношении факторов, участвующих в формировании реакции воспаления. Нельзя исключить и прямого антиатерогенного действия препарата при атеросклерозе.

ВЫВОДЫ

Несмотря на широкое применение кавинтона (винпоцетина) в клинической практике, некоторые исследователи сохраняют определенную настороженность в отношении ряда эффектов этого препарата, включая влияние на мозговой кровоток при остром ишемическом инсульте, когнитивных расстройствах и деменции. Между тем, применение этого лекарственного средства обуславливает нормализацию мозгового кровообращения в очаге ишемии, снижает агрегацию тромбоцитов и увеличивает деформируемость эритроцитов, сопровождается “защитным” эффектом в отношении нейрональных образований при атеросклерозе, тугоухости, в том числе лекарственной [2]. Рассмотренные в настоящей работе новые данные о механизмах действия препарата иллюстрируют справедливость положения о плейотропных эффектах кавинтона. Некоторые из них имеют “каскадный” характер. Они должны стать объектом трансляционной медицины, основным положением которой является проведение клинических исследований, направленных на выяснение возможности расширения показаний к применению того или иного лекарственного вещества на основе полученных экспериментальных результатов.

Влияние кавинтона на РМ сосудов, гипертрофию миокарда, вызванных различными патогенными стимулами, на продукцию инсулина, ионные каналы, на формирование процессов, определяющих атерогенез, боль, обменные нарушения в сетчатке, обсужденные в данном обзоре литературы, требуют клинического подтверждения. Между тем, при положительном решении вопроса о проведении таких исследований весьма серьезной станет проблема выбора препарата для изучения. Дело в том, что в Российской Федерации разрешены для медицинского применения несколько лекарственных средств, имеющих наименование “Винпоцетин”. Прежде всего, кавинтон, производимый в Венгрии заводом “Гедеон Рихтер”, а также совместным российско-венгерским предприятием в России (Москов-

ская область), другими учреждениями как в нашей стране, так и в Республике Беларусь. Многие аналоги стали доступны в России после оценки их биоэквивалентности кавинтону. Однако данные о клинической эквивалентности этих препаратов отсутствуют, а результаты исследований, проведенных в Республике Беларусь на больных ишемическим инсультом, свидетельствуют о том, что кавинтон по терапевтической эффективности превосходит “белорусский” винпоцетин [4], хотя последний биоэквивалентен кавинтону.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Козловский, *Кавинтон в клинической практике*, Ме-дицинская Литература, Москва (2008).
2. В. И. Козловский, В. П. Фисенко, *Кавинтон (Винпоцетин): фармакологические эффекты, принципы действия и применение в клинической практике*, Контин-Принт, Москва (2014).
3. А. В. Муравьев, В. Б. Кошелев, О. Е. Фадюкова и соавт., *Ж. мемб. клет. биол.*, **28**(3), 174 - 180 (2011).
4. А. Е. Семак, М. Н. Дымковская, А. Е. Жарко и соавт., *Леч. дело*, №5, 7-14(2014).
5. М. М. Танашян, О. В. Лагода, *МРЖ*, **20**(29), 41 - 43 (2013).
6. О. М. Е. Abdel Salam, *Pharmacol. Rep.*, **58**(5), 680-691 (2006).
7. F. Ahmad, T. Murata, K. Shimizu, et al., *Oral Diseases*, **21**, e25 - e50 (2015).
8. H. M. Alkuraishy, A. L. Al-Gareeb, A. K. Albuhadilly, *Bio-Med. Res. Int.*, 2014, Article ID 324307, 8 P. (2014).
9. D. G. Amen, J. C. Wu, D. Taylor, et al., *J. Psychoactive Drugs*, **43**(1), 1 - 5 (2011).
10. M. F. Azevedo, F. R. Faucez, E. Bimpaki, et al., *Endocrine Rev.*, **35**(2), 195-233 (2014).
11. P. Bonoczk, B. Gulyas, V. Adam-Vizi, et al., *Brain Res. Bul.*, **53**(3), 245 - 254 (2000).
12. Y. Cai, C. L. Miller, D. J. Nagel, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31**(3), 616 - 623 (2011).
13. Y. Cai, W. E. Knight, S. Guo, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **343**(2), 479-488 (2012).
14. Y. Cai, J.-D. Li, C. Yan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **434**(3), 439-444 (2013).
15. S. Chan, C. Yan, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **11**(6), 720-724 (2011).
16. D. Coleston, I. Hindmarch, *Drug Develop. Res.*, **14**(3-4), 191 - 193 (2004).
17. B. Csillik, A. Michaly, B. Krisztin-Peva, et al., *Ann. Anat.*, **190**(2), 140- 145 (2008).
18. B. Csillik, A. Michaly, E. Knyihar-Csillik, *Ideggyogy Sz. (Hung.)*, **63**(5 - 6), 185 - 192 (2010).
19. R. Deshmukh, V. Sharma, S. Mehan, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **620**(1 - 3), 49 - 56 (2009).
20. A. S. El-Deeb, N. I. Eid, M. E. El-Sayed, *Bul. Faculty Pharmacy, Cairo University*, **52**(2), 179 - 189 (2014).
21. C. C. Filgueiras, T. E. Krahe, A. E. Medina, *Neurosci. Let.*, **473**(3), 202-207 (2010).
22. A. Forte, A. Delia Corte, M. De Feo, *Cardiovasc. Res.*, **88**(3), 395-405 (2010).
23. F. R. Gianchini, V. V. Lima, F. S. Carniero, *Hypertension*, **57**(3), 655-663 (2011).
24. C. D. Gomez, R. M. Buijs, M. Sitges, *J. Neurochem.*, **130**(6), 770-779 (2014).
25. M. Grandoch, S. S. Roscioni, M. Schmidt, *Brit. J. Pharmacol.*, **159**(2), 265-284 (2010).
26. S. Gupta, P. Singh, B. Sharma, *Cur. Neurovasc. Res.*, **12**(3), 240-252 (2015).
27. P. Han, J. Werber, M. Surana, et al., *J. Biol. Chem.*, **274**(32), 22337-22344 (1999).
28. P. R. A. Heckman, A. Blokland, J. Ramaekers, J. Prickaerts, *Neurobiol. Learning Memory*, **119**, 108 - 122 (2015).
29. N. Hegegus, J. Laszy, I. Gyertyan, et al., *J. Psychopharmacol.*, **29**(4), 447-455 (2015).
30. E. Heiman, H. A. Jones, S. Resjo, et al., *PLoS ONE*, **5**, e14191 (2010).
31. N. Herera-Mundo, M. Sitges, *J. Neurochem.*, **124**(2), 233 - 240 (2013).
32. K.-I. Jeon, X. Xu, T. Aizawa, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**(21), 9785-9800 (2013).
33. R. Jones, K. Morris, D. Nutt, Cognitive enhancers, in: *Drugs and the Future. Brain Science. Addiction and Society*, Nutt D., Robbins T. W., Stimson G. V. (eds.), Elsevier Inc., (2007), pp. 241 -283.
34. M. Kaleem, S. E. Haque, *J. Pharm. Res.*, **9**(7), 408-414 (2015).
35. T. Keravis, C. Lugnier, *Brit. J. Pharmacol.*, **165**(5), 1288-1305 (2012).
36. J. E. Kerschner, *Laryngoscope*, **117**(9), 1666 - 1676 (2007).
37. T. E. Krahe, W. Wang, A. E. Medina, *PLoS ONE*, **4**(8), e6643 (2009).
38. C. L. Lantz, W. Wang, A. E. Medina, *Int. Develop. Neurosci.*, **30**(5), 351 -357 (2012).
39. J.-Y. Lee, K. Komatsu, B.-C. Lee, et al., *J. Immunol.*, **194**(12), 5990-5998 (2015).
40. F. Li, J. Z. Tsien, *N. Engl. J. Med.*, **361**(3), 302 - 303 (2009).
41. R. T. Liu, A. Wang, E. To, et al., *Exp. Eye Res.*, **127**, 49 - 58 (2014).
42. Y. T. Liu, H. M. Jia, X. Chang, et al., *Mol. Biol. Syst.*, **9**, 2823-2834 (2013).
43. A. E. Medina, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**(22), 9921 -9922 (2010).
44. A. E. Medina, *Front. Neurosci.*, **5**(11), article 21, 5 p. (2011).
45. A. E. Medina, T. E. Krahe, A. S. Ramoa, *J. Neurosci.*, **26**(3), 1057- 1060 (2006).
46. C. L. Miller, M. Oikawa, Y. Cai, et al., *Circ. Res.*, **105**(10), 956 - 964 (2009).
47. A. Muravyov, I. Tikchomirova, *Adv Exp. Med. Biol.*, **740**, - 1038 (2012); [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 22453982](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453982).
48. A. Muravyov, I. Tikchomirova, *J. Cellul. Biotech.*, **1**(1), 45-51 (2015).
49. A. J. Murray, D. A. Shewan, *Mol. Cell Neurosci.*, **38**(4), 578 - 588 (2008).
50. D. J. Nagel, T. Aizawa, K.-I. Jeon, et al., *Circ. Res.*, **98**(6), 777 - 784 (2006).
51. L. Nivison-Smith, M. L. Acosta, S. Misra, et al., *Neurochem. Int.*, **66**, 1 - 14 (2014).
52. L. Nivison-Smith, B. J. O' Brien, M. Truong, et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **308**(9), 737 - 749 (2015).
53. F. Nunes, K. Ferreira-Rosa, M. dos S. Pereira, et al., *Drug Alcohol Depend.*, **119**(1 -2), 81 -87 (2011).
54. B. Pamukcu, G. Y. H. Lip, E. Stantsila, *Thromb. Res.*, **128**(2), 117- 123 (2011).
55. J. A. Park, A. S. Sharif, T. Shiomi, et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **304**(10), L701 - 707 (2013).
56. S. Patyar, A. Prakash, V. Modi, B. Medhi, *Pharmacol. Rep.*, **63**(3), 618-628 (2011).

57. V. Petrov, R. Fagard, P. Lijnen, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **20**(5), 387 - 393 (1998).
58. O. A. H. Reneerkens, K. Rutten, H. W. M. Steinbusch, *Psychopharmacol.*, **202**(1 - 3), 419 - 433 (2009).
59. K. W. Ruiz-Miyazawa, A. C. Zarpelon, F. A. Pinho-Ribeiro, et al., *PLoS ONE*, **10**(3), e0118942 (2015).
60. K. W. Ruiz-Miyazawa, F. A. Pinho-Ribeiro, A. C. Zarpelon, et al., *Chem.-Biol. Interactions.*, **237**, 9- 17 (2015).
61. S. Sharma, K. Kumar, R. Deshmukh, P. L. Sharma, *Eur. J. Pharmacol.*, **714**(1 - 3), 486 - 497 (2013).
62. S. Sharma, R. Deshmukh, *Neurosci.*, **286**, 393 - 403 (2015).
63. A. J. Silva, *Memory J. Neurobiol.*, **54**, 224 - 237 (2003).
64. M. Sitges, B. M. Sanchez-Tafolla, B. I. Aldana, et al., *Epilepsy Res.*, **96**(3), 257-266 (2011).
65. S. A. Stern, C. M. Alberini, *WIREs Syst. Biol. Med.*, **5**(1), 37-53 (2013).
66. M.-K. Sun, T. J. Nelson, D. L. Alkon, *Trends Pharmacol. Sci.*, **36**(6), 384-394 (2015).
67. S. Threlfell, A. R. West, *Basal Ganglia*, **3**(3), 137 - 146 (2013).
68. K. J. Torres, P. Gottle, D. Kremer, et al., *Cell Physiol. Biochem.*, **30**(3), 711 -722 (2012).
69. F. Trejo, V. Nekrassov, M. Sitges, *Brain Res.*, **909**(1 -2), 59-67 (2001).
70. H. Wang, K. Zhang, L. Zhao, et al., *Neurosci. Lett.*, **566**, 247-251 (2014).
71. K. Wang, L. Wen, W. Peng, et al., *PLoS ONE*, **9**(5), e96894 (2014).
72. S. A. Zaitone, D. M. Abo-Elmatty, S. M. Elshazly, *Indian J. Pharmacol.*, **44**(6), 774 - 779 (2012).
73. L. Zhang, L. Yang, *Molecules*, **20**(1), 335 - 347 (2015).
74. Y.-Y. Zhao, J.-Z. Yu, Q.-Y. Li, et al., *Neuron Glia Biol.*, **7**(2 - 4), 187- 197 (2011).
75. J. Zhuang, W. Peng, H. Li, et al., *PLoS ONE*, **8** (12), e82509 (2013).

Данная статья впервые была опубликована в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология», 2015, том 78, №10. – С. 73-82.