

Механизмы нейротоксического действия амфетаминоподобных психостимуляторов: роль оксида азота¹

БАШКАТОВА В.Г.

МАЛИКОВА Л.А.

ПАНЧЕНКО Л.Ф.

д.б.н., вед. н. с. ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва

к.б.н., ст. н. с. ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва

академик РАМН, профессор, рук. лаборатории биохимии ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва

Рассматриваются механизмы действия одного из важнейших классов современных лекарственных препаратов — психостимуляторов амфетаминового ряда, которые могут вызывать наркотическую зависимость. Проанализирована роль оксида азота (NO) в реализации их эффектов. Показано, что генерация NO и высвобождение нейротрансмиттера ацетилхолина в мозге крыс увеличиваются при введении амфетамина в нейротоксических дозах. Ингибитор нейрональной изоформы NO-синтазы устранял увеличение уровня NO и внеклеточной концентрации ацетилхолина, вызванное амфетамином.

В последние годы проблема наркотической зависимости приобрела особую актуальность и стала одной из главных медико-социальных проблем современной России. Политические события середины и конца 80-х годов XX века привели к проникновению на территорию нашей страны криминального бизнеса, связанного с незаконным оборотом наркотиков. Проблема наркомании в нашей стране стала особенно актуальной в 90-е годы. В 1991 г. впервые выявлено 4,4 тыс. человек [12] с диагнозом *наркомания*, определяемым действующей международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как синдром зависимости от наркотиков. По данным того же автора, заболеваемость наркоманией за 10 лет возросла в 14,8 раза, а уровень пагубного употребления — в 6,9 раза. Учитывая, что в процессе “наркотизации” наша страна повторяет путь развитых индустриальных стран, обращает на себя внимание тот факт, что в последние годы в этих странах все большее распространение получают амфетаминоподобные стимуляторы и эта проблема приобретает все большее социальное значение. Так, японские исследователи отмечают быстрый рост потребления метамфетамина и “экстази” [55] среди японской молодежи и рассматривают нынешнюю ситуацию как третью пандемию распространения метамфетамина (первые две были отмечены в Японии после 2-й мировой войны). В Таиланде в настоящее время метамфетамин вышел на первое место среди других наркотических веществ по числу употребляющих его жителей: это вещество используют как наркотическое средство почти 3,5 млн человек [60]. По данным американских исследователей [26], если после 1997 г. в США наблюдается стабилизация уровня потребления традиционных наркотических средств (марихуана, ЛСД, кокаин, героин и метамфетамин), то в этот же период в молодежной среде отмечается очень быстрый рост использования так называемых *club and recreation drugs* (клубных и развлекательных лекарств), к которым относятся “экстази” и GHB (гамма-гидроксibuтират). Подобная картина наблюдается и в ряде европейских стран [62].

Амфетаминовые психостимуляторы как фармакологические препараты

В перечень “О наркотических средствах и психотропных веществах”, являющийся в нашей стране юридиче-

ским основанием для признания той или иной субстанции наркотической, препараты амфетаминового ряда включены во все три списка [9]. По принятой в МКБ-10 характеристике психоактивных веществ (ПАВ) амфетамины выделены в группу F-15 (психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением ПАВ; другие стимуляторы). Как класс фармакологических соединений эти вещества относят к средствам, стимулирующим ЦНС, и включают в группу “психостимулирующих средств, оказывающих стимулирующее влияние на функции головного мозга и активирующих психическую и физическую деятельность организма” [15]. Несмотря на ограничения в использовании психомоторных стимуляторов, обусловленные риском развития зависимости и высокой нейротоксичностью этих препаратов, они до сих пор используются в медицинской практике для лечения астенических состояний, нарколепсии, гиперактивного синдрома с нарушением внимания у детей, а также для повышения умственной и физической работоспособности.

Известно, что различные стимуляторы человек использует с древнейших времен: для подавления чувства голода, снятия усталости, выполнения ритуальных обрядов использовались листья, сок, плоды таких растений, как кока, эфедр, мате, кофе, кола и т.д. С развитием естественных наук стимулирующие вещества были выделены в чистом виде, многие — искусственно синтезированы и изучены их основные свойства. В наркологии наибольшее значение имеют следующие стимуляторы: кокаин, амфетамин и его производные, эфедрин, катин, катинон, кофеин.

К психомоторным стимуляторам, ранее широко применявшимся в медицинской практике, относятся производные фенилалкиламинов, а именно, рацемат амфетамина (фенамин), метамфетамин (первитин), метилфенилат (риталин), а также сидноамины (сиднокарб и сиднофен). Иногда к этому классу соединений применяют термин *допинг*, который стали использовать после злоупотребления некоторыми стимуляторами в спортивных состязаниях. П.Д.Шабанов в “Руководстве по наркологии” [22] высказывает мысль, что “допингом следует называть те средства, которые искусственно вызывают повышенную работоспособность и снимают чувство усталости, искусственно создают благоприятное для достижения спортивных целей физическое состояние, в связи с чем уполномоченными на то органами в установленном порядке

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (02-04-49452, 03-04-49050) и Российского гуманитарного научного фонда (01-06-00135а, 03-06-00085а).

признаны допингами и включены в соответствующий юридический документ". Таким образом, понятие *допинг* скорее правовое, чем фармакологическое.

Химические формулы фенилалкиламинов близки к эндогенным катехоламинам, например фенамин (d, l-1-Фенил-2-аминопропана сульфат) отличается от норадреналина отсутствием гидроксильных групп в кольце и боковой цепи и наличием метильной группы в боковой цепи. Фенилалкиламины, в отличие от катехоламинов, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и не разрушаются ферментами деградации адреналина и норадреналина.

Особое внимание, в последние годы, в ряду амфетаминоподобных психостимуляторов привлекает высокоактивный психотомиметик — 3,4-метилendioксиметамфетамин (синоним MDMA, "экстази"), находящийся все более широкое распространение в молодежной среде (особенно на дискотеках, часто в сочетании с алкогольными напитками) в качестве эйфоризирующего средства, вызывающего психическую и физическую зависимость.

Следует отметить, что зависимость от приема стимуляторов развивается достаточно быстро: через 2—3 недели при нерегулярном пероральном приеме и после 3—5 внутривенных инъекций [20]. Психическая зависимость опережает синдром измененной реактивности [22].

Специфическая активность психостимуляторов в первую очередь состоит в быстром изменении функциональных показателей деятельности головного мозга, а именно улучшении процессов высшей нервной деятельности, в том числе изменений памяти и обучения, восприятия и внимания, эмоционально-мотивационной реактивности и физической работоспособности. В основе же физиологического действия психомоторных стимуляторов лежат комплексные сдвиги в сопряженной деятельности коры большого мозга, являющейся, безусловно, главным объектом лекарственного вмешательства. Сложная нейрохимическая природа психостимуляции, по-видимому, может объясняться вовлечением в этот эффект различных нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов [2,46].

Эффекты амфетамина и других психостимуляторов на нейромедиаторные системы мозга

В настоящее время показано, что ведущую роль в механизме действия амфетамина и ряда других психомоторных стимуляторов играет активация дофаминергических систем мозга. Установлено, что поведенческие эффекты амфетаминных психостимуляторов связаны с усилением последними дофаминергической нейротрансдачи в нигростриатной, мезолимбической и мезокортикальной областях мозга [61]. Предполагается, что такая активация обусловлена повышением внеклеточной концентрации дофамина в соответствующих структурах мозга [86]. Выявлено, что амфетамин и его аналоги увеличивают внеклеточное содержание дофамина путем обращения механизма его обратного захвата, опустошения его везикулярного пула, ингибирования моноаминоксидазы [56,86]. Достаточно давно известно, что психостимуляторы способны потенцировать и серотонинергическую нейротрансдачу [80]. Следует подчеркнуть, что влияние на серотонинергическую систему психостимуляторов выражено в целом слабее, чем на дофаминергическую и наблюдается при использовании более высоких доз препаратов. К тому же эти эффекты по-разному выражены в спектре активности отдельных стимуляторов, при этом особенно ярко они

проявляются у п-хлораналогов амфетамина, а также у сиднокарба [1,17]. Показано, что MDMA ("экстази"), в отличие от других соединений этой группы, оказывает высокоселективное действие, в первую очередь, на серотонинергические нейроны нигростриатной системы [67, 79].

В настоящее время установлено, что в механизме действия амфетаминов принимают участие также и глутаматергические системы мозга [83,88]. Так, показано, что введение амфетамина приводит к усилению высвобождения глутамата в области ядер верхней покрышки, причем этот эффект предотвращается антагонистами не только дофаминовых, но и NMDA-подтипа глутаматных рецепторов [64, 89]. Обнаружено также, что введение диэтилопирина (МК-801) или других антагонистов NMDA-подтипа глутаматных рецепторов препятствует развитию поведенческих эффектов, вызванных действием амфетамина [58, 84], метамфетамина и кокаина [90]. В ряде работ показано, что применение МК-801 на фоне введения амфетамина приводит к уменьшению накопления внеклеточного дофамина [70], а также таких нейротрансмиттеров, как ацетилхолин, аспартат и ГАМК [59]. Эти и другие данные подтверждают предположение о том, что в механизмы действия психостимуляторов вовлекаются многие нейротрансмиттерные системы, включая норадренергическую [45], холинергическую [29, 32, 38], ГАМК-ергическую [40] и другие [68].

После идентификации большого семейства так называемых генов раннего ответа (с-FOS, с-Jun, Frl и другие), активация транскрипции которых в мозге осуществляется срочно в ситуациях, требующих напряжения психической деятельности, было выдвинуто предположение об участии этих генов в механизме действия психостимуляторов. Недавно эта гипотеза получила экспериментальное подтверждение. Так, методом гибридизации *in situ* было показано, что амфетамин, сиднокарб, MDMA и другие психостимуляторы способны повышать содержание мРНК транскрипционного фактора с-Fos в различных участках полосатого тела, ядра амигдалы и стриатуме [29, 37, 47, 53].

Нейротоксические эффекты амфетаминов

Известно, что высокие дозы или повторяющиеся инъекции препаратов амфетаминного ряда вызывают значительные токсические эффекты, в том числе истощение запасов дофамина и серотонина, уменьшения числа мест связывания дофамина — дофаминового транспортера [75, 80]. В настоящее время накоплено значительное число данных, свидетельствующих о нейротоксическом воздействии структурных аналогов амфетамина на моноаминергические нейроны головного мозга [80]. Этот вопрос достаточно детально рассмотрен в ряде обзоров, в том числе в недавнем обзоре Э.Б. Арушаняна [2]. Установлено, что в механизме дофаминергической нейротоксичности, обусловленной воздействием амфетамина и метамфетамина, важную роль играет усиление процесса высвобождения данного медиатора из нервных окончаний [57, 92]. Известно, что повреждение этих нейронов лежит в основе таких важнейших патологий ЦНС, как болезнь Паркинсона, шизофрения и некоторых других, однако патофизиологические механизмы этих заболеваний до настоящего времени остаются во многом невыясненными. Злоупотребление метамфетаминном, "экстази" и другими психомоторными стимуляторами может сопровож-

даться развитием острого психоза, характерного для проявления шизофрении, что позволяет рассматривать острое отравление этими веществами как одну из моделей психотического психоза.

В последние годы показано, что важную роль в развитии нейротоксического повреждения мозга на нейротоксическом уровне играют свободные радикалы [50, 87].

Роль окислительного стресса в механизме действия психостимуляторов

В настоящее время считается, что окислительный стресс является универсальным механизмом клеточных повреждений, приводящих к развитию разнообразных патологических состояний, включая запрограммированную гибель клеток — апоптоз [20]. В клетках и тканях нервной системы, на которые в основном и направлено действие психостимуляторов, существует повышенная опасность возникновения окислительного стресса. В структурах мозга это обусловлено высокой интенсивностью окислительного метаболизма (мозг человека поглощает в среднем 30% поступающего при дыхании кислорода) [11]; высоким содержанием липидов (более 50% сухого вещества мозга), являющихся субстратом радикальных процессов; участием свободных радикалов в нейрорегуляции; повышенным содержанием связанных ионов железа, высвобождение которых может индуцировать свободнорадикальное окисление [49]. Основными мишенями повреждающего действия свободных радикалов являются фосфолипиды, образующие бислойную клеточную мембрану. В результате такого взаимодействия происходит образование липидных алкильных радикалов, которые практически мгновенно реагируют с находящимся в среде окисленным кислородом, образуя активные пероксильные радикалы. В силу того, что свободные радикалы имеют на внешней орбитали неспаренный электрон, они активно стремятся отнять недостающий электрон от других молекул (липидов, белков, нуклеиновых кислот), что придает им повышенную реакционную способность и делает их особенно «патогенными» [6,81]. С другой стороны, распространенное в литературе мнение о том, что свободнорадикальные процессы связаны исключительно с развитием патологических состояний, представляется не совсем верным. В частности, известно, что супероксидный радикал O_2^- вносит весомый вклад в бактерицидное действие фагоцитов [13].

Показано, что в организме существует сложная многоуровневая система защиты (включающая как ферментативный, так и неферментативный компоненты), которая в нормальных физиологических условиях сводит к минимуму опасность неконтролируемого протекания свободнорадикальных процессов в клетке. Тем не менее, в настоящее время уже не вызывает сомнения, что нарушения даже в отдельных звеньях отлаженной защитной системы при развитии патологических состояний могут приводить к тяжелым, а зачастую, непоправимым, последствиям [10, 14].

В настоящее время имеются многочисленные данные, доказывающие, что свободные радикалы могут играть важную роль в механизмах возникновения и развития целого ряда заболеваний, включая патологии ЦНС, и ряд исследователей предлагает даже ввести специальный термин *свободнорадикальные патологии* [10,13].

В середине 90-х годов было показано, что супероксидные и гидроксильные радикалы могут образовываться в мозге при введении психостимуляторов амфетамина или

метамфетамина [51, 87, 91]. Обнаружено, что повторные инъекции метамфетамина сопровождаются выраженным подъемом уровня маркеров окислительного стресса, включая увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов, в ряде структур мозга мышей [48].

Структурные особенности молекулы дофамина определяют его высокий окислительный потенциал: при энзиматической дегградации, а также при аутоокислении дофамина в качестве побочных продуктов в значительном количестве накапливаются реактивные формы кислорода. Увеличение содержания дофамина во внеклеточном пространстве при систематическом введении производных амфетамина рассматривается в качестве одной из основных причин усиления генерации гидроксильных радикалов *in vivo* [85]. Эти же свойства дофамина по сравнению с другими катехоламинами определяют высокую вероятность формирования его реактивных метаболитов. Дофамин превращается в электрон-дефицитный дофамин-хинон, который инициирует цепь реакций, протекающих по типу окислительного стресса, что сопровождается цито- и генотоксическим повреждением нейронов [31]. Показано, что при использовании токсической дозы метамфетамина накопление дофамина в межклеточном пространстве предшествует повышению уровня гидроксильных радикалов [75].

В настоящее время установлено, что реактивные формы кислорода могут взаимодействовать с нитроксильными радикалами, вызывая образование высокотоксичных продуктов, в частности пероксинитрита, что ведет к повреждению и гибели нейронов [39].

Участие оксида азота в механизмах действия амфетаминоподобных психостимуляторов

Открытие оксида азота (NO) как полифункционального физиологического регулятора явилось одним из значительных достижений биологии последнего десятилетия [33,71]. В настоящее время показано, что такой радикал как NO, выполняет функции вторичного посредника, по крайней мере, в трех системах: сердечно-сосудистой, иммунной и нервной.

Работами последних лет выявлено, что NO принимает участие в формировании нейрональной памяти, в частности инициации феномена длительной потенциации в гиппокампе (long term potentiation), оказывает модулирующее влияние на процессы синаптической нейротрансмиссии [3, 71, 76].

Роль NO как биологического мессенджера определяется, прежде всего, его физико-химическими свойствами. Этот высоколабильный короткоживущий радикал принято считать первым представителем нового семейства сигнальных молекул со свойствами нейротрансмисмиттера [8,39,72]. В отличие от традиционных нейротрансмисмиттеров, NO не резервируется в синаптических везикулах нервных окончаний и высвобождается в синаптическую щель путем свободной диффузии, а не по механизму экзоцитоза. Молекула NO синтезируется в ответ на физиологическую потребность (on demand) ферментом NO-синтазой (NOS) из его метаболического предшественника аминокислоты L-аргинина. Именно синтез NO является, по-видимому, ключевым звеном в регуляции функциональной активности этого мессенджера. Описано несколько изоформ NOS: конститутивная (cNOS) — кальций-кальмодулин-зависимая, постоянно присутствующая преимущественно в нервных и эндотелиальных

клетках, и индуцибельная (iNOS) — локализованная в макрофагах, клетках эндотелия, гепатоцитах, гладких мышцах [33]. По преимущественной локализации в тканях принято выделять нейрональную (nNOS), эндотелиальную (eNOS) и макрофагальную (macNOS) NO-синтазы. Первые две являются преимущественно конститутивными, последняя функционирует как индуцибельная форма NOS. Предполагается, что клинически перспективными могут оказаться именно ингибиторы с высокой специфичностью по отношению к отдельным изоформам NOS. Так, к настоящему времени достаточно подробно описана группа селективных ингибиторов нейрональной NO-синтазы — производные 7-нитроиндазола [25,72,82].

Механизмы биосинтеза NO стали за последние годы предметом детального изучения. Хотя NO может продуцироваться почти всеми тканями организма, в нормальных условиях наибольшее количество NOS содержится в мозге. Отростки нейронов, содержащих NOS, столь широко разветвлены, что практически все нейроны центральной нервной системы располагаются в пределах нескольких микрометров от источника NO [33].

Связь NO с нейромедиаторной функцией глутамата послужила основанием для детального изучения возможной роли NO в механизмах таких патологических состояний, как судорожные расстройства, ишемия мозга, острый ишемический инсульт. В ряде исследований, в том числе проведенных нашим научным коллективом, установлено, что NO вовлечен в генез патологических состояний, обусловленных нейротоксическим эффектом глутамата [3, 28, 30, 35, 72].

Интерес к возможной роли NO как нейронального мессенджера возник после того, как стало известно, что гранулярные клетки мозжечка в ответ на воздействие агонистов глутаматных рецепторов *in vitro* способны продуцировать NO [39, 43]. Известно, что в определенных условиях возбуждающий нейротрансмиттер глутамат и его структурные аналоги, способные специфически связываться с различными подтипами глутаматных рецепторов, могут проявлять нейротоксическое действие путем гиперактивации рецепторноканальных комплексов, ведущее к повреждению, дегенерации и гибели нейронов [66]. Показано, что стимуляция NMDA-подтипа глутаматных рецепторов избыточным количеством глутамата ведет к развитию каскада реакций, включая нарастание внутриклеточной концентрации кальция, активацию гуанилатциклазы, усиление синтеза цГМФ, перекисного окисления липидов и, в конечном итоге, гибель нейронов с развитием устойчивых нарушений деятельности мозга [65]. Данное явление, получившее название *глутаматной нейротоксичности* [36], лежит в основе ряда распространенных нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, важнейшими из которых являются ишемия, инсульт, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз и ряд других.

В исследованиях, проведенных нашим научным коллективом, было впервые детально исследовано участие нейронального мессенджера NO в механизмах патологических состояний, в основе которых лежит явление глутаматной нейротоксичности. С использованием широкого набора экспериментальных моделей (коразоловые судороги, припадки, вызванные тиосемикарбазидом, максимальным электрошоком, судороги, обусловленные активацией NMDA-подтипа глутаматных рецепторов, а также генетически обусловленные аудиогенные конвульсии) обнаружено, что эпилептиформные припадки различной

природы сопровождаются выраженным усилением генерации оксида азота, измеряемого методом электронного парамагнитного резонанса, а также значительным увеличением интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге крыс [3, 5, 18]. Установлено, что ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин значительно уменьшает интенсивность судорог разного генеза, полностью предупреждая усиление генерации NO, но не оказывает заметного влияния на повышенный в этих условиях уровень процессов ПОЛ [7, 21]. На модели фокальной ишемии мозга обнаружено повышение содержания NO в коре не только ишемизированного, но контралатерального полушария. В условиях моделирования неполной глобальной ишемии выявлена высокая степень корреляции между развитием неврологического дефицита и содержанием NO в мозге [28]. Проведенные исследования позволили получить новые данные о механизмах патологических состояний ЦНС, обусловленных нейротоксическим действием глутамата, и предложить новые подходы к разработке корректирующей терапии указанных состояний.

Все большую актуальность в настоящее время приобретает проблема изучения дофаминергической нейротоксичности, которая лежит в основе таких патологий ЦНС, как болезнь Паркинсона, психозы, лекарственная зависимость и некоторых других. Вместе с тем, результаты исследований, посвященных участю NO в патогенезе состояний, связанных с нейротоксическим действием дофаминергических веществ, в том числе психомоторных стимуляторов, во многом противоречивы, а имеющиеся в этой области данные недостаточны. Установлено, что ингибиторы NO-синтазы L-нитро-аргинин и 7-нитроиндазол оказывают защитный эффект при моделировании метамфетаминовой нейротоксичности [25]. Вместе с тем, показано, что ингибитор NO-синтазы — метиловый эфир L-нитро-аргинина, вызывая ослабление стереотипного поведения, не снижает повышенный уровень дофамина, обусловленный введением метамфетамина [24]. Полученные данные позволили авторам предположить, что указанные эффекты ингибитора NO-синтазы могут осуществляться путем модулирования активности постсинаптических дофаминовых рецепторов. Не исключено, что различия в полученных результатах могут объясняться неодинаковыми условиями проведения экспериментов, использованием разных методических подходов, доз, линий экспериментальных животных. Короткая продолжительность жизни NO, исчисляемая несколькими секундами, до недавнего времени служила препятствием для определения NO в ткани с помощью обычных биохимических методов. В наших исследованиях, целью которых явилось изучение возможного участия NO в патофизиологических механизмах нейротоксических эффектов амфетамина, был использован разработанный А.Ф.Ваниным с сотрудниками [69] прямой количественный метод, позволяющий оценивать скорость генерации NO по включению последнего в комплексы с двухвалентным железом и селективной ловушкой нитроксильных радикалов — диэтилдитиокарбаматом, в результате чего образуются парамагнитные моонитрозильные комплексы железа. По интенсивности ЭПР-сигнала оценивали количество этих комплексов в образце биологической ткани, тем самым, определяли количество NO [3,16].

Для оценки нейротоксического потенциала психостимуляторов в нашей работе была использована схема четырехкратного (субхронического) с интервалом в 2 часа вве-

дения d,l-амфетамина в дозе 5 мг/кг, внутривенно. Известно, что такая схема введения препаратов в дозах, вызывающих выраженный психостимулирующий эффект при однократном введении, но не приводящих к повреждению нейронов, широко применяется в экспериментальных исследованиях [25,75,80].

В контрольной группе животных, получавших только изотонический раствор, содержание NO составило $1,72 \pm 0,3$ нмоль/г в коре и $2,05 \pm 0,4$ нмоль/г в стриатуме. Через 25 мин после последней (4-й) инъекции амфетамина обнаружено более чем двукратное увеличение генерации NO в коре и стриатуме мозга ($4,17 \pm 0,65$ и $4,79 \pm 0,88$ соответственно). Эти данные находятся в соответствии с результатами других исследователей, измеряющих NO другими косвенными методами [63]. Одним из возможных механизмов нейротоксического действия NO может являться, по-видимому, реакция NO с реактивными формами кислорода, особенно с супероксид-анионом O_2^- , приводящая к образованию высокотоксичного продукта пероксинитрита [34, 78]. Работами последних лет выявлено, что метамфетамин вызывает усиление образования в мозге 3-нитротирозина, который может рассматриваться как биомаркер пероксинитрита. При этом обнаружена корреляция между уровнем 3-нитротирозина и усилением высвобождения дофамина из стриатума при введении метамфетамина в нейротоксических концентрациях [52].

Участие NO-синтазы в механизмах повреждающего действия NO подтверждается также тем, что трансгенные мыши, дефицитные по нейрональной NO-синтазе, проявляют устойчивость к введению метамфетамина в токсических дозах [54]. Эти данные позволили нам сделать предположение, что именно нейрональная изоформа фермента может вносить наиболее существенный вклад в наблюдаемое при моделировании амфетаминовой нейротоксичности усиление генерации NO. Для проверки этого положения использовали подход, основанный на ингибировании фермента NO-синтазы. Нами были использованы два ингибитора этого фермента: неспецифический N-нитро-L-аргинин и селективный — 7-нитроиндазол, избирательно ингибирующий нейрональную изоформу NO-синтазы, которые вводили внутривенно за 1 час до первой инъекции амфетамина. Было обнаружено, что при введении N-нитро-L-аргинина в дозе 100 мг/кг на фоне амфетамина уровень NO в коре ($2,55 \pm 0,5$) и стриатуме ($2,73 \pm 0,6$) был достоверно ниже по сравнению с таковым в группе животных, получавших только изотонический раствор и амфетамин ($4,17 \pm 0,65$ и $4,79 \pm 0,88$ соответственно). Следует отметить, что введение 7-нитроиндазола (50 мг/кг) полностью предупреждало усиление генерации NO, вызываемое амфетамином, в изучавшихся структурах мозга ($2,15 \pm 0,52$ и $2,38 \pm 0,47$ соответственно).

Согласно нашему предположению, дофаминергические нейротоксины, к числу которых относятся и амфетиноподобные психостимуляторы, вызывают каскад нейрорхимических изменений как на молекулярном, так и на клеточном уровне, затрагивающих не только моноаминергические системы мозга, но также и другие нейротрансмиттерные системы и приводящих к усилению свободнорадикальных процессов и увеличению образования NO. В ряде исследований последнего времени, в том числе выполненных нашей группой совместно с лабораторией фармакологии и токсикологии Университета г. Инсбрука, было показано, что NO является мощным модуля-

тором высвобождения различных нейромедиаторов при введении высоких доз амфетамина. Ряд авторов отмечает снижение содержания дофамина у мышей, получавших метамфетамин 4 раза по 10 мг/кг при предварительном введении 7-нитроиндазола [23,42,74]. В то же время, при той же схеме введения препарата не выявлено эффекта этого ингибитора на повышенный под влиянием метамфетамина уровень серотонина [23]. В наших работах при изучении высвобождения из Nucleus accumbens ацетилхолина, измеряемого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, показано, что введение ингибиторов NO-синтазы (L-нитроаргинина или 7 нитроиндазола) за 30 мин до первой инъекции амфетамина предотвращает усиление выхода этого нейротрансмиттера, обусловленное субхроническим введением амфетамина [5,27]. Эти данные позволяют утверждать, что индуцированная амфетамином стимуляция холинергической нейротрансдачи модулируется в основном через нейрональную NO-синтазу.

В пользу этого утверждения свидетельствуют данные Deng X. and Cadet J. [41], которые, используя биохимические и иммуноцитохимические методы, показали, что метамфетамин в нейротоксической дозе может вызывать значительное увеличение количества клеток, экспрессирующих нейрональную NO-синтазу в стриатуме и гиппокампе мозга. В то же время, авторы этой работы отмечают, что подобного увеличения не было обнаружено в отношении клеток, экспрессирующих индуцибельную NO-синтазу в исследованных структурах мозга. Суммируя эти результаты с имеющимися данными о трансгенных мышцах, дефицитных по нейрональной NO-синтазе, и об эффектах ингибиторов различных форм NO-синтазы, а также полученные нами результаты по измерению уровня NO, можно сформулировать положение о ведущей его роли, продуцируемой именно нейрональной NO-синтазой, в токсических эффектах амфетиноподобных психостимуляторов.

Резюмируя полученные нами результаты и литературные данные, можно заключить, что показатели уровня NO в мозге крыс могут рассматриваться в качестве маркеров нейротоксического эффекта амфетамина. Молекулярные механизмы, лежащие в основе наблюдаемой генерации NO, требуют дальнейшего и более детального изучения. Полученные нами данные расширяют существующие представления о механизмах нейротоксического эффекта психомоторных стимуляторов и могут быть использованы для разработки новых стратегий терапии заболеваний, связанных со злоупотреблением амфетиноподобными стимуляторами.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б., Батулин В.А. Роль серотонинергического компонента в эффектах фенамина и сиднокарба на поведение избегания у крыс // Фармакол. токсикол. — 1981. — Т. 44. — С. 660—663.
2. Арушанян Э.Б. Нейрохимическая природа лекарственной психостимуляции: взгляд на проблему четверть века спустя. // Эксперим. и клин. Фармакол. — 2003. — Т. 66. — С. 72—80.
3. Башкатова В.Г., Косачева Е.С., Микоян В.Д. и др. Прямое определение оксида азота методом ЭПР в мозгу крыс при судорогах различной природы // ДАН. — 1996. — Т. 348, № 1. — С. 119—121.
4. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата // Биохимия. — 1998. — Т. 6, № 7. — С. 1020—1028.

5. Башкатова В.Г., Микоян В.Д., Маликова Л.А., Раевский К.С. Участие оксида азота и процессов перекисного окисления липидов в патофизиологических механизмах аудиогенных судорог у крыс линии GER и мышей линии DBA/2 // БЭБМ. — 2003. — Т.136. — С. 7—10.
6. Болдырев А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге // Нейрохимия. — 1995. — Т. 12. — № 3. — С. 3—13.
7. Вишкова Г.Ю., Башкатова В.Г., Наркевич В.Б., Толордава И.А., Микоян В.Д., Раевский К.С. N-нитро-L-аргинин модулирует содержание оксида азота и процессы перекисного окисления липидов при модельных судорогах различной природы. // Психофармакол. и биохим. наркол. — 2002. — Т.2. — №1—2. — С. 198—202.
8. Гурин А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе // Успехи физиол. наук. — 1997. — Т.28. — С. 53—60.
9. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.Б. и др. Сравнительная характеристика основных групп психоактивных веществ. // Наркология. — 2002. — №5. — С. 8—27.
10. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М.: Издат. Института Биомед. Химии РАМН, 1995. — 272 с.
11. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. — М.: МАИК "Наука/Интерпериодика", 2001. — 343 с.
12. Киржанова В.В. Динамика заболеваемости наркологическими расстройствами в Российской Федерации в 1991—2001 гг. // Наркология. — 2002. — № 11. — С. 2—7.
13. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических процессах: Пособие для врачей. — М.: НИИ кардиологии, 2001. — 77 с.
14. Ланкин В.З. Ферментативное перекисное окисление липидов // Укр. биохимич. журнал. — 1984. — Т. 56, №3. — С. 317—331.
15. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1987. — Т. 1. — 624 с.
16. Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Оксид азота образуется через L-аргинин зависимый путь в мозге мышей in vivo. // Биофизика. — 1994. — Т. 39. — С. 915—918.
17. Мочула А. И., Кожевников В.А. Роль моноаминергического компонента в реализации эффекта сиднокарба при дифференцировке визуального стимула. Фармакол. Токсикол. — 1991. — Т. 54. — С. 7—9.
18. Наркевич В.Б., Вишкова Г.Ю., Микоян В.Д., Раевский К.С., Башкатова В.Г. Изучение влияния мексидола и альфа-токоферола на содержание оксида азота и уровень перекисного окисления липидов в мозге крыс в условиях модельной эпилепсии // Психофармакол. и биохим. наркол. — 2002. — Т.2. — №3—4. — С.298—302.
19. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В. Влияние способа моделирования морфинизма на активацию перекисного окисления липидов под действием морфина // Науч. вест. Тюменской мед. акад. — 2003. — № 1. — С. 80—81.
20. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., Цимбал Е.И. Клиника, диагностика и лечение эфедриновой токсикомании: Методические рекомендации. — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
21. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Вишкова Г.Ю. и др. Судороги, вызываемые введением N-метил-D,L-аспартата, сопровождаются усилением генерации оксида азота и процессов перекисного окисления в мозге крыс // Эксп. и клин. фармакол. — 1998. — Т.61, № 1. — С. 13—16.
22. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. — СПб.: Лань, 1999. — 253 с.
23. Abekawa T., Ohmori T., Koyama T. Effects of repeated administration of a high dose of methamphetamine on dopamine and glutamate release in rat striatum and nucleus accumbens // Brain Res. — 1994. — Vol. 643. — P. 276—281.
24. Abekawa T., Ohmori T., Koyama T. Effect of NO synthesis inhibition on striatal dopamine release and stereotyped behavior induced by a single administration of methamphetamine. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 21. — P. 831—838.
25. Ali S.F., Itzhak Y. Effects of 7-nitroindazole, an NOS inhibitor on methamphetamine-induced dopaminergic and serotonergic neurotoxicity in mice. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 844. — P. 122—130.
26. Banken J. Trends of drug abuse among youth in the United States. // Abstracts of International conference "Current Status of Dependence/Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse & Neurotoxicity", Kyoto, Japan. — 2003. — P. 74.
27. Bashkatova V., Kraus M., Prast H., Vanin A., Rayevsky K., Philippu A. Influence of NOS inhibitors on changes in ACH release and NO level in the brain elicited by amphetamine neurotoxicity // Neuroreport. — 1999. — Vol. 10. — P. 3155—3158.
28. Bashkatova V.G., Koshelev V.B., Fadyukova O.E., Alexeev A.A., Vanin A.F., Rayevsky K.S., Ashmarin I.P., Armstrong D.M. Novel synthetic analogue of ACTH 4-10 (Semax) but not glycine prevents the enhanced nitric oxide generation in cerebral cortex of rats with incomplete global ischemia. // Brain Res. — 2001. — Vol. 894. — N 1. — P. 145—149.
29. Bashkatova V., Mathieu-Kia A.M., Durand C., Penit-Soria J. Neurochemical changes and neurotoxic effects of an acute treatment with synocarb, a novel psychostimulant: comparison with D-amphetamine. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 965. — P.180—192.
30. Bashkatova V., Vitskova G., Narkevich V., Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. — 2003. — Vol. 27. — P.487—492.
31. Berman S.B., Zigmond M.J., Hastings T.G. Modification of dopamine transporter function: effect of reactive oxygen species and dopamine. // J. Neurochem. — 1996. — Vol. 67, N 2. — P. 593—600.
32. Bickerdike M.J., Abercrombie E.D. Enhanced acetylcholine release in striatum after chronic amphetamine is NMDA-dependent. // Neuroreport. — 1999. — Vol. 10. — P. 77—80.
33. Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide, a physiological messenger molecule // Ann.Rev.Biochem. — 1994. — Vol. 63. — P.175—195.
34. Cadet J. Free radicals and pathology of brain dopamine system. // Neurochem. Int. — 1998. — Vol. 32. — P. 117—131.
35. Chabrier P., Auguet M., Spinnnewyn B., Auvin S., Comet S., Demerle-Pallardy C., Guillemard-Favre C., Marin J.G., Pignol B., Gillaud-Roubert V., Roussillot-Charnet C., Schulz J., Viostat I., Bigg D. and Moncada S. BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation: a promising neuroprotective strategy. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10824—10829.
36. Choi D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system // Neuron. — 1988. — Vol. 1. — P. 623—634.
37. Cole R.L., Konradi C., Douglass J., Hyman S.E. Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. // Neuron. — 1995. — Vol. 14. — P. 813—23.
38. Damsma G., Robertson G.S., Tham C.S., Fibiger H.C. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of D1 and N-methyl-D-aspartate receptors. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1991. — Vol. 259. — P.1064—1072.
39. Dawson T.M., Dawson V.L. Nitric oxide: actions and pathological roles // Neuroscientist. — 1994. — P. 9—20.
40. Del Arco A., Castaneda T.R., Mora F. Amphetamine releases GABA in striatum of the freely moving rat: involvement of calcium and high affinity transporter mechanisms. // Neuropharmacol. — 1998. — Vol. 37. — P. 199—205.
41. Deng X., Cadet J. Methamphetamine administration causes overexpression of nNOS in the mouse striatum. // Brain Res. — 1999. — Vol. 851. — P.254—257.
42. Di Monte D.A., Royland J.E., Jakowec M.W., Langston J.W. Role of nitric oxide in methamphetamine neurotoxicity: protection by

- 7-nitroindazole, an inhibitor of neuronal nitric oxide synthase. // *J. Neurochem.* — 1996. — Vol. 67. — P. 2443–2450.
43. Garthwaite J., Charles S.L., Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA-receptors suggests role as intercellular messenger in the brain // *Nature.* — 1988. — Vol. 336. — P. 385–388.
44. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. // *Trends in Neuroscience.* — 1991. — Vol. 14. — P. 60–67.
45. Geranton S.M., Heal D.J., Stanford S.C. Differences in the mechanisms that increase noradrenaline efflux after administration of d-amphetamine: a dual-probe microdialysis study in rat frontal cortex and hypothalamus. // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 139, N 8. — P. 1441–1448.
46. Gibb J.W., Johnson M., Hanson G.R. Neurochemical basis of neurotoxicity. // *Neurotoxicol.* — 1990. — Vol. 11. — P. 317–321.
47. Graybiel A.M., Moratalla R., Robertson H.A. Amphetamine and cocaine induce drug specific activation of the c-fos gene in striosomes-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. // *Proc. Natn. Acad. Sci. USA* — 1990. — Vol. 87. — P. 6912–6916.
48. Gluck M.R., Moy L.Y., Jayatilke E., Hogan K.A., Manzano L., Sonsalla P.K. Parallel increases in lipid and protein oxidative markers in several mouse brain regions after methamphetamine treatment. // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 79. — P. 152–160.
49. Halliwell B. Oxygen radicals: a common sense look at their nature and medical importance // *Med. Biol.* — 1984. — Vol. 62. — P. 71–77.
50. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts // *FASEB J.* — 1987. — N.1. — P. 358–364.
51. Huang N.K., Wan F.J., Tseng C.J., Tung C.S. Amphetamine induces hydroxyl radical formation in the striatum of rats. // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 61. — P. 2219–2229.
52. Imam S.Z., Islam F., Itzhak Y., Slikker W.Jr., Ali S.F. Prevention of dopaminergic neurotoxicity by targeting nitric oxide and peroxynitrite: implications for the prevention of methamphetamine-induced neurotoxic damage. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 914. — P. 157–171.
53. Imam S.Z., Itzhak Y., Cadet J.L., Islam F., Slikker W.Jr., Ali S.F. Methamphetamine-induced alteration in striatal p53 and bcl-2 expressions in mice. // *Mol. Brain Res.* — 2001. — Vol. 91. — P. 174–178.
54. Itzhak Y., Gandia C., Huang P.L., Ali S.F. Resistance of neuronal nitric oxide synthase-deficient mice to methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 284. — P. 1040–1047.
55. Jamamoto J. Recent trend of drug abuse in Japan. // Abstracts of International conference “Current Status of Dependence/Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse & Neurotoxicity”, Kyoto, Japan. — 2003. — P. 73.
56. Jones S.R., Gainetdinov R.R., Wightman R.M., Caron M.G. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. // *J. Neuroscience.* — 1998. — Vol. 18, N 6. — P. 1979–1986.
57. Jones S.R., Joseph J.D., Barak L.S., Caron M.G., Wightman R.M. Dopamine neuronal transport kinetics and effects of amphetamine. // *J. Neurochem.* — 1999. — Vol. 73. — P. 2406–2414.
58. Karcz-Kubicha M., Wedzony K., Zajackowski W., Danysz W.J. NMDA receptor antagonists acting at the glycineB site in rat models for antipsychotic-like activity. // *Neural. Transm.* — 1999. — Vol. 106. — P. 1189–1204.
59. Kraus M.M., Bashkatova V., Vanin A., Philippu A., Prast H. Dizocilpine inhibits amphetamine-induced formation of nitric oxide and amphetamine-induced release of amino acids and acetylcholine in the rat brain. // *Neurochem. Res.* — 2002. — Vol. 27, N 3. — P. 229–235.
60. Kulsudjarit K. Drug abuse in Thailand // Abstracts of International conference “Current Status of Dependence/Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse & Neurotoxicity”, Kyoto, Japan. — 2003. — P. 71.
61. Kuzcenski R. Biochemical action of amphetamine and stimulants. // Stimulants: neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives. /Eds. I.Cress. Raven Press, New York. — 1983. — P. 21–61.
62. Liechti M.E. “Ecstasy” (MDMA): pharmacology, toxicology, and treatment of acute intoxication. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2003. — Vol. 128. — P. 1361–1366.
63. Lin H.C., Kang B.H., Wong C.S., Mao S.P., Wan F.J. Systemic administration of D-amphetamine induced a delayed production of nitric oxide in the striatum of rats. // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 276. — P. 141–144.
64. Liste I., Munoz A., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. Fenfluramine-induced increase in preproenkephalin mRNA levels in the striatum: interaction between the serotonergic, glutamatergic, and dopaminergic systems. // *Synapse.* — 2000. — Vol. 35, N 3. — P. 182–91.
65. Manzoni O., Prezeau L., Marin P., Dehager S., Bockaert J., Fagni L. Nitric oxide-induced blockade of NMDA receptors. // *Neuron.* — 1992. — Vol. 8. — P. 653–662.
66. Meldrum B.S. Excitotoxicity in ischemia: An overview // *Cerebrovascular disease — 16th research Conference*, New York: Raven Press. — 1989. — P. 47–60.
67. Meyer J., Ali S.F. Serotonergic neurotoxicity of MDMA (Ecstasy) in the developing rat brain. // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 965. — P. 373–380.
68. Miele M., Mura M.A., Enrico P., Esposito G., Serra P.A., Migheli R., Zangani D., Miele E., Desole M.S. On the mechanism of d-amphetamine-induced changes in glutamate, ascorbic acid and uric acid release in the striatum of freely moving rats. // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 129. — P. 582–588.
69. Mikoyan V.D., Voevodskaya N.V., Kubrina L.N., Malenkova I.V., Vanin A. F. The influence of antioxidants and cycloheximide on the level of nitric oxide in the livers of mice in vivo. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1995. — Vol. 1269, N 1. — P. 19–24.
70. Mizoguchi H., Yokoo K., Yoshida M., Tanako T., Tanaka M. Amantadine increases the extracellular dopamine levels in the striatum by re-uptake inhibition and by N-methyl-D-aspartate antagonism // *Brain. Res.* — 1994. — Vol. 662. — P. 255–258.
71. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109–142.
72. Moncada S., Higgs A. The L-arginine - nitric oxide pathway // *New Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 27. — P. 2003–2011.
73. Mulsch A., Busse R., Mordvintsev P., Vanin A., Nielsen E., Scheel-Kruger J., Olesen S.P. Nitric oxide promotes seizure activity in kainate-treated rats. // *Neuroreport.* — 1994. — Vol. 5. — P. 2325–2328.
74. Nowak P., Brus R., Oswiecimska J. 7-Nitroindazole enhances amphetamine-evoked dopamine release in rat striatum. an in vivo microdialysis and voltammetric study // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 53. — P. 251–263.
75. O'Dell S.J., Weihmuller F.B., Marshall J.F. Multiple metamphetamine injections induce marked increases in extracellular striatal dopamine which correlate with subsequent neurotoxicity // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 564. — P. 256–260.
76. Prast H., Philippu A. Nitric oxide as a modulator of neuronal function. // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 64. — P. 51–68.
77. Prast H., Fischer H., Werner E. et al. Nitric oxide modulates the release of acetylcholine in the ventral striatum of the freely moving rat // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 352. — P. 67–73.
78. Ramassamy C., Gibré F., Pincemail J. et al. Modification of the synaptosomal dopamine uptake and release by two systems generating free radicals: ascorbic acid/Fe²⁺ and L-Arginine/NADPH // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1994. — Vol. 738. — P. 141–152.
79. Ricaurte G., Yuan J.U. McCann. 3,4-methylenedioxymethamphetamine, (“Ecstasy”)-induced serotonin neurotoxicity: Studies in animals // *Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 42. — P. 5–10.
80. Robinson T.E., Camp D.M. Long-lasting effects of escalating doses of d-amphetamine on brain monoamines, amphetamine-induced stereotyped behaviour and spontaneous nocturnal locomotion // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1987. — Vol. 26, N 4. — P. 821–827.

81. Siesjo B.K., Agardh C.D., Bengtsson F. Free radicals and brain damage // *Cerebrovasc. Brain Metab.Rev.* — 1989. — Vol. 1. — P. 165—211.
82. Schulz J.B., Matthews R.T., Muqit M.M., Browne S.E., Beal M.F. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. // *Neurochem.* — 1995. — Vol. 64, N 2. — P. 936—939.
83. Sonsalla P.K., Nicklas W.J., Heikkila R.E. Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity // *Science.* — 1989. — Vol. 243. — P. 398—400.
84. Sonsalla P.K., Dawn R.E., Heikkila R.E. Competitive and non-competitive antagonists at N-methyl-D-aspartate receptors protect against methamphetamine-induced dopaminergic damage in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 256. — P. 506—512.
85. Stokes A.H., Hastings T.G., Vrana K.E. Citotoxic and genotoxic potential of dopamine. // *J. Neurosci. Res.* — 1999. — Vol. 55, N 6. — P. 659—665.
86. Sulzer D., Rayport S. Amphetamine and other psychostimulants reduce pH gradients in midbrain dopaminergic neurons and chromaffin granules: a mechanism of action // *Neuron.* — 1990. — Vol. 5. — P. 797—808.
87. Wan F.J., Lin H.C., Lin Y.S., Tseng C.J. Intra-striatal infusion of D-amphetamine induces hydroxyl radical formation: inhibition by MK-801 pretreatment // *Neuropharmacol.* — 2000. — Vol. 39. — P. 419—426.
88. Wolf M.E., Khansa M.R. Repeated administration of MK-801 produces sensitization to its own locomotor stimulant effects but blocks sensitization to amphetamine // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 562. — P. 164—168.
89. Wolf M.E., Xue C.J. Amphetamine-induced glutamate efflux in the rat ventral tegmental area is prevented by MK-801, SCH 23390, and ibotenic acid lesions of the prefrontal cortex // *J. Neurochem.* — 1999. — Vol. 73, N 4. — P. 1529.
90. Wolf M.E. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants // *Prog. Neurobiol.* — 1998. — Vol. 54, № 6. — P. 679—720.
91. Yamamoto B.K., Zhu W. The effects of methamphetamine on the production of free radicals and oxidative stress // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 287. — P. 107—114.
92. Zetterstrom T., Sharp T., Ungerstedt U. Effect of neuroleptic drugs on striatal dopamine release and metabolism in the awake rat studied by intracerebral dialysis // *Eur. J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 106. — P. 27—31.

PSYCHOMOTOR STIMULANTS: MECHANISMS OF NEUROTOXIC EFFECT AND ROLE OF NITRIC OXIDE

BASHKATOVA V.G. Dr. Sci., Institute of pharmacology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
MALIKOVA L.A. Ph. D., Institute of pharmacology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
PANCHENKO L.F. Academician, RAMN. National Research Center of Addiction, Moscow, Russia

The paper concerns reviews a mechanisms of action of psychomotor stimulants such as amphetamine which can be considered as drugs of abuse. The involvement of nitric oxide (NO) was discussed. It was shown that NO generation and acetylcholine release in the rat brain are significantly increased after amphetamine administration. This effect was almost totally abolished by pretreatment with inhibitor of neuronal NO-synthase.