УДК 615.214

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И СПЕКТР ЭФФЕКТОВ

© 2023 г. Т. А. Воронина*

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 23.11.2022 г.

После доработки 24.11.2022 г.

Принята к публикации 25.11.2022 г.

В обзоре представлены сведения о когнитивных дисфункциях, возникающих при различных заболеваниях и состояниях, и данные, касающиеся истории создания и особенностей действия ноотропов. В обзоре представлены механизмы действия и спектры фармакологических эффектов ноотропных препаратов из различных групп: препараты, влияющие на метаболизм мозга, на нейромедиаторные системы (холинергическую, глутаматергическую, ГАМК-ергическую и другие), церебральные вазодилататоры, нейропептиды и их аналоги, антиоксиданты, мембранопротекторы и другие. Рассмотрены свободнорадикальная и митохондриальная концепции старения и возможности применения ноотропов для коррекции когнитивных нарушений, возникающих при старении, деменциях и других нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: ноотропы, память, деменция, болезнь Альцгеймера, аутизм, болезнь Паркинсона, старение, пирацетам и аналоги, холинергические средства, антиоксиданты, мексидол, вазодилататоры

DOI: 10.31857/S102781332302019X, **EDN:** UDDQJG

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших функций центральной нервной системы, наряду с другими высшими функциями мозга (интеллект, праксис, гнозис, речь и др.), является память, которая фиксирует, сохраняет и использует информацию, и нарушение памяти является одним из наиболее часто встречаемых проявлений различных заболеваний. Различают кратковременную память, которая имеет ограниченный объем, долговременную память и процесс консолидации следа памяти, при котором возникают структурные интранейрональные изменения, обеспечивающие длительную сохранность памятного следа [1].

Нарушение памяти является обязательным признаком деменций различного генеза: сосудистые, атрофические, травматические, постэнцефалические, интоксикационные и др.) и деменция определяется как приобретенное в результате органического заболевания головного мозга диффузное нарушение высших мозговых функций, прежде всего памяти, приводящее к существенным затруднениям в повседневной жизни [1–3]. Распространенность деменций среди населения весьма значительна, особенно в пожилом возрасте: от 5 до 10% лиц старше 65 лет имеют деменцию [1]. Ам-

незия является основным клиническим проявлением Корсаковского синдрома у больных хроническим алкоголизмом, тогда как другие высшие мозговые функции (интеллект, праксис, гнозис, речь), у этих больных, как правило, не изменены [1]. Выраженными мнестическими расстройствами характеризуется болезнь Альцгеймера, при которой повышенная забывчивость на текущие события является ранним признаком заболевания, а затем появляются и другие когнитивные нарушения — апракто-агностический синдром, речевые нарушения по типу амнестической или сенсорной афазии, и развернутые стадии нарушения памяти характеризующиеся сочетанием фиксационной, антероградной и ретроградной амнезий [2–4]. При болезни Альцгеймера, в отличие от нарушений памяти при Корсаковском синдроме, поражаются все виды долговременной памяти: эпизодическая, семантическая, процедурная и непроизвольная и снижается объем и время удержания следа в оперативной памяти.

Когнитивные дефициты наблюдаются также и при других нейродегенеративных заболеваниях: болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, хореи Гентингтона, а также у детей, с такими патологиями как олигофрения, аутизм, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и др.) [1, 5]. Снижение памяти может наблюдаться у больных при различных неврологических, психиче-

* Адресат для корреспонденции: 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8, e-mail: voroninata38@gmail.com.

ских и соматических заболеваниях: нарушениях мозгового кровообращения, в том числе инсультах, при легочной, печеночной и почечной недостаточности, черепно-мозговой травме, онкологии мозга, астеническом синдроме, эпилепсии. Когнитивные нарушения сопровождаются длительной гипогликемией, выявляются при гипотиреозе, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и при различных интоксикациях, в том числе лекарственными средствами: центральными холинолитиками, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, препаратами бензодиазепинового ряда при длительном применении в больших дозах, наркотическими анальгетиками и некоторыми другими препаратами.

Нарушение когнитивных функций: сначала легкое, нерезкое ухудшение концентрации внимания, усвоения новой информации: имен, цифр, названий, вещей и извлечения из памяти старой информации сопровождается старением и наиболее часто возникает в возрастном промежутке от 40 до 65 лет и рассматривается как нормальное возрастное, а не патологическое, нарушение памяти [1, 6, 7]. Ослабление памяти при нормальном старении коррелирует с нарушением метаболизма мозга и церебрального кровообращения. Ухудшение памяти может наблюдаться у здоровых людей при стрессовых ситуациях, при переутомлении, вызванном чрезмерными физическими и умственными нагрузками, гормональными нарушениями, дефиците витаминов.

Для лечения различных когнитивных нарушений в клинической и амбулаторной практике применяют ноотропные препараты (в англоязычной литературе их еще называют *smart drugs* или *cognitive enhancers*), которые представляет собой одну из наиболее многочисленных групп лекарственных средств. Ноотропы можно определить как группу нейротропных препаратов, обладающих способностью улучшать память, восстанавливать нарушенную познавательную когнитивную функцию мозга, улучшать обучение и воспроизведение информации, стимулировать активное бодрствование и повышать устойчивость организма к неблагоприятным, экстремальным факторам [8–12]. Понятие ноотропное действие включает также влияние на нарушенные высшие корковые функции: уровень суждений, критического анализа, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, речи, внимания, повышение уровня бодрствования, ясности сознания. По определению ВОЗ, к группе ноотропных препаратов относятся “лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям”.

Термин “ноотропы” (греч. *noos* – “разум, мышление”; *tropes* – “направление”) был предложен бельгийскими учеными К. Giurgea и V. Scandia (фирма UCB) для обозначения нового класса препаратов, положительно влияющих на когнитивные, интегративные функции мозга [8–10]. Этими исследователями при поиске новых гипноседативных препаратов было показано, что соединение UCB-6215: 2-оксо-1-пирролидон-ацетамид (заключенная ГАМК), получившее в дальнейшем название пирацетам, улучшает в эксперименте транскортикальные вызванные потенциалы, а у больных наблюдается улучшение памяти без ожидаемого гипноседативного эффекта. Пирацетам (Ноотропил) является первым препаратом из группы ноотропов, который был ресинтезирован во многих странах мира под разными товарными названиями. По спектру фармакологических эффектов ноотропы существенно отличаются от других психотропных препаратов. И неслучайно вторая глава первой книги по ноотропам “*Nootropil*”, изданная фирмой UCB в 1980 году, была оригинально названа “*What nootropil is not*” (Что не вызывает ноотропил), в которой были представлены данные об отсутствии у ноотропила эффектов по тестам оценки известных психотропных веществ из различных групп.

Основным эффектом ноотропных препаратов является собственно ноотропное действие – влияние на процессы обучения и памяти, на нарушенные высшие корковые функции, задержку умственного развития. Наряду с этим, спектр фармакологических эффектов различных ноотропов может включать: психостимулирующий эффект – влияние на интеллектуальную и моторную заторможенность, апатию, психическую инертность; антиастенический эффект – влияние на психическую и физическую астению, вялость, слабость, истощаемость; адаптогенное действие – повышение переносимости к различным экстремальным экзогенным факторам; анксиолитический эффект – влияние на эмоциональную лабильность, раздражительность, беспокойство; противогипоксическое, нейропротекторное действие, способность улучшать мозговое кровообращение и некоторые другие эффекты [9–16]. Особенностью действия многих ноотропных препаратов является их способность облегчать межполушарную транскортикальную передачу в ЦНС, что вызывает улучшение как межполушарного, так и внутривнутришарного переноса информации [10, 12].

Ноотропные препараты имеют малую токсичность, незначительные побочные эффекты, как правило, не вызывают речевого и двигательного возбуждения, состояния беспокойства и тревоги, развития привыкания и пристрастия, истощения функциональных возможностей организма; они хорошо сочетаются с препаратами из других групп. Противопоказаниями к применению отдельных

ноотропов, с учетом состояния больного, являются: острая почечная недостаточность, сахарный диабет, нейроинфекции, эпилепсия, психическое возбуждение; терапия ноотропами не рекомендуется при стойком и значительном нарушении психической деятельности и интеллекта.

Группа ноотропных препаратов чрезвычайно разнообразна как по химическому строению, так и по механизмам действия. Описаны различные классификации веществ с ноотропным действием. Например, Kumar и соавторы (2016 г) выделяет 7 групп препаратов с ноотропным действием: рацетамы, ампакины, холинергические вещества, витамин группы В и их синтетические аналоги, вещества природного происхождения, пептиды и Smart вещества [14], а Malík, M., Tlustoš, P. (2022 г) классифицирует вещества с ноотропным действием на 4 группы: классические ноотропные препараты, вещества, повышающие метаболизм мозга, холинергические ноотропы и растения и их экстракты [15].

Предлагаемая в настоящем обзоре классификация гетерогенной группы ноотропных средств представляет собой вариант (с уточнениями и дополнениями) классификации ноотропов, разработанной нами ранее [11, 12], и основанной на представлениях о преимущественном компоненте механизма действия препарата. Следует учитывать, что отдельные ноотропные препараты являются политаргетными и реализуют эффект через включение нескольких компонентов механизма действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ НООТРОПНЫМ, НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

1. Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы) с преимущественным влиянием на метаболизм мозга: пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам, этирацетам, дипрацетам, ролзирацетам, небрацетам, нефирацетам, фенотропил (фенилпирацетам) и др.

2. Вещества, влияющие на холинергическую систему.

2.1. Вещества, вызывающие усиление синтеза ацетилхолина и его выброса: холин хлорид, лецитин, фосфотидилхолин, диметиламиноэтанол (деанол), меклофеноксат, центрофеноксин, пиритинол, ацетил-L-карнитин, цитихолин и др.

2.2. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: физостигмин, такрин, амиридин, донепезил, ривастигмин, галантамин, метрифонат и др.

3. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глутаминовая кислота, мемантин, глицин, милацемид, нооглютил, ампасе и др.

4. Вещества, влияющие на систему ГАМК: гамма-малон, пантогам, пикамилон, дигам, фенибут, оксибутират натрия, лития, кальция и др.

5. Нейропептиды и их аналоги: АКТГ, соматостатин, вазопрессин, ангиотензин-II, тиролиберин, нейропептид Y, субстанция P и их фрагменты и аналоги, церебролизин, кортексин, семакс, ноопепт (пептидный аналог пирацетама) и др.

6. Вазоактивные, нейропротекторные препараты: ницерголин, винкамин, винпоцетин, нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.

7. Антиоксиданты, антигипоксанты, мембраномодуляторы: мексидол, дибунол, убихинон, пиритинол, атеровит, альфа-токоферол, эмоксилин, селен, и др.

8. Витамины, их аналоги, нейростероиды, мелатонин и вещества растительного происхождения: витамины E, B6, B12, никотинамид, фолиаты, тиамин, альфа-липовая кислота, фолиевая кислота, ороговая кислота, янтарная кислота, гинго билоба, танакан, женьшень, лимонник и др.

С учетом преимущественного клинического эффекта ноотропные средства можно разделить на **препараты с доминирующим влиянием на мнестические функции:** пирролидоновые ноотропы, препараты, влияющие на холинергическую систему, вещества, влияющие на глутаматергическую систему, нейропептиды и их аналоги и **препараты, сочетающие выраженное нейропротекторное действие с ноотропным эффектом:** вазодилаторы, антагонисты кальция, антиоксиданты, мембранопротекторы и вещества, влияющие на систему ГАМК.

Дополнительно можно выделить:

Вещества, влияющие на процесс нейродегенерации при болезни Альцгеймера: вещества уменьшающие синтез и влияющие на агрегацию, деагрегацию и депонирование бета-амилоида и производящие очистку амилоидных бляшек, хелатирующие металлы, вещества, уменьшающие гиперфосфорилирование белка тау и блокаду тау-агрегации, увеличивающие уровень шаперонов, противовоспалительные средства, статины и др.

Препараты, используемые для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ): метилфенидат, атомоксетин, модафенил, фенибут, фенотропил и др.

Комбинированные препараты: фезам (пирацетам и циннаризин), винтотропил (пирацетам и винпоцетин), ороцетам (пирацетам и ороговая кислота), диапирам (пирацетам и диазепам), нейронал (пирацетам и янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин-мононуклеотид, пиритинол), инстенол (гексабидин, этамиван, этафиллин), цитофлавин (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин-мононуклеотид) и др.

Ниже представлены характеристики наиболее широко применяемых в России ноотропов, с ана-

лизом спектров их фармакологической активности и механизмов действия.

Ноотропы пирролидинового ряда. Согласно экспериментальным и клиническим данным, основными эффектами пирацетама и большинства его аналогов являются: ноотропный, противогипоксический и анксиолитический, а механизм реализации этих эффектов поликомпонентный, но, прежде всего, связан с влиянием на метаболические процессы и кровообращение головного мозга [10, 11, 17–19]. Показано, что пирацетам повышает синтез фосфолипидов, активирует аденилатциклазу, повышает уровень АТФ, усиливает утилизацию глюкозы в мозге, увеличивает проницаемость клеточных и митохондриальных мембран для посредников цикла Кребса, увеличивает синтез цитохрома b5 [20–22]. Пирацетам обладает антиоксидантным действием [23] и увеличивает плотность холинергических рецепторов [24, 25], взаимодействует с некоторыми нейропептидами (субстанция Р, вазопрессин, адреноркортicotропный гормон) [19]. Установлено, что пирацетам, активирует АМРА подтип глутаматных рецепторов, не влияет на NMDA–рецепторы нейронов, что приводит к увеличению выхода кальция из клетки [26, 27]. Пирацетам улучшает микроциркуляцию в ишемизированных зонах мозга, ингибирует агрегацию активированных тромбоцитов, оказывает защитное действие при экстремальных воздействиях на мозг, вызываемых гипоксией, интоксикациями, электрошоком [11, 19, 28, 29].

Фенилпирацетам – фенильный аналог пирацетама (торговые названия: фенотропил, карфедон, фонтурацетам) был разработан в Институте медико-биологических проблем как психостимулятор нового поколения, способный повышать психическую и физическую работоспособность космонавтов на различных этапах космических полетов. В эксперименте установлено, что фенилпирацетам улучшает обучение и память, оказывает антиамнестическое действие, активизирует оперантное поведение, обладает анксиолитическим, антиастеническим, противосудорожным действием, ослабляет седативное действие бензодиазепинов, повышает устойчивость к холоду, улучшает сон [29–31]. На модели ишемии мозга фенилпирацетам улучшает когнитивные функции, уменьшает проявления неврологического дефицита и превосходит по эффективности пирацетам [32, 33]. Показано, что фенилпирацетам не связывается с ГАМК-А, ГАМК-В и дофаминовыми рецепторами, серотониновым рецептором 5-НТ₂, но является модулятором синаптической передачи и связывается с $\alpha 4\beta 2$ никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами в коре головного мозга ($IC_{50} = 5.86$ мкМ) [34, 35].

Ноотропы с холинергическим механизмом действия. **Фосфатидилхолин** (лецитин) является одним из основных липидных компонентов клеточных мембран, и холин, высвобождаясь из лецитина, является предшественником синтеза ацетилхолина [36]. Показано, что введение фосфатидилхолина мышам (в условиях модели деменции) или больным с когнитивными дисфункциями и деменцией увеличивает концентрацию ацетилхолина в головном мозге и улучшает память [37–39]. **Ацетил-L-карнитин** является источником предшественников ацетилхолина и оказывает отчетливый ноотропный эффект [40]. **Деанол** (диметиламиноэтанол, ДМАЕ) является предшественником холина и обладает также выраженным антиоксидантным действием [18, 41]. В эксперименте деанол улучшает обучение и память, ослабляет амнезию, вызванную скополамином [42, 43]. Деанол является вторым структурным компонентом меклофеноксата, который, также, как и деанол, увеличивает уровень холина в мозге, обладает антиоксидантным действием, улучшает память, снижает уровни провоспалительных медиаторов и уменьшает повреждение нейронов при ишемии мозга [18, 44]. **Пиритинол** (состоит из двух молекул витамина В6 через дисульфидный мостик) улучшает обучение и память, в том числе у старых животных и человека, повышает активность холинацетилтрансферазы, что способствует накоплению холина в холинергических нейронах, увеличивает в мозге уровень ацетилхолина, обладает антиоксидантным действием [45–48].

Ноотропы с ГАМК-ергическим механизмом действия. **Пантогам** (D-изомер гомопантотеновой кислоты) и **пантогам актив** (рацетам гопантеновая/D-, L-гопантеновая кислота) – оригинальные отечественные ноотропные препараты, спектр фармакологических эффектов которых, кроме ноотропного эффекта, включает нейропротекторный, противогипоксический, противосудорожный, анксиолитический, антиастенический, вегетостабилизирующий эффекты [49–51]. Показана способность пантгама и пантогама актива, улучшать процессы обучения и памяти, оказывать антиамнестическое и противогипоксическое действие, ослаблять судороги, вызванные коразолом и бемегридом [52, 53]. Механизм действия препаратов определяется наличием в его структуре ГАМК и связан, прежде всего, с прямым влиянием на ГАМК-В рецептор и улучшением метаболизма ГАМК [54]. Пантогам повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах. Пантгам и пантогам актив нашли широкое применение в клинической практике, в том числе у детей с первых дней жизни.

Нейропептиды и их аналоги. **Семакс**, разработанный на основе фрагмента адреноркортicotропного гормона – АКТГ(4–10), в Институте

молекулярной генетики РАН и на кафедре физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ является одним из первых отечественных лекарственных средств пептидной природы [55, 56]. В эксперименте показано, что семакс стимулирует процессы обучения, ослабляет амнезию, вызванную различными воздействиями, нормализует кровообращение мозга, обладает антигипоксическим и анксиолитическим действием [56–59]. Семакс снижает уровень глутаматной эксайтотоксичности и оксидативного стресса, увеличивает сопряжение окисления и фосфорилирования в митохондриях, что в условиях дефицита кислорода сохраняет высокий уровень образования АТФ, повышает содержание в мозговой ткани нейротрофических факторов [55–57, 60]. В практической медицине семакс показал эффективность в лечении ишемического инсульта, хронических церебро-васкулярных заболеваний, черепно-мозговой травмы, хореи Гентингтона, различных форм интеллектуально-мнестических и астено-невротических расстройств, мигрени и невралгии тройничного нерва [61, 62].

Ноопепт (этиловый эфир *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина) – непептидный прообраз пирацетама, синтезирован и изучен в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. В экспериментальных исследованиях показано, что ноопепт обладает ноотропными и противогипоксическими свойствами и превосходит по активности пирацетам [63]. Ноотропный эффект препарата может быть связан с образованием в процессе его метаболизма циклопролилглицина, аналогичного по структуре эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью. Изучение первичных взаимодействий ноопепта более чем со 100 известными рецепторными образованиями, выполненное компанией CEREP (Франция) не привело к ожидаемому выявлению первичных мишеней [64]. Показано, что ноопепт обладает холинопозитивным эффектом [65], усиливает экспрессию нейротрофинов NGF BDNF [66] и селективно увеличивает ДНК-связывающую активность HIF-1 (фактор, индуцирующий гипоксию). Эти данные, с учетом функциональной значимости генов, активируемых этим фактором транскрипции, позволяют рассматривать HIF-1 позитивный эффект в качестве первичного механизма действия ноопепта [64].

Вазоактивные, нейропротекторные препараты. **Ницерголин** (алкалоид спорыньи) оказывает ноотропное и нейропротекторное действие, улучшает холинергическую нейропередачу [67], защищает нейроны от токсичности β -амилоида [68], является антагонистом $\alpha 1$ -адренорецепторов [69], ингибирует агрегацию тромбоцитов, способствует увеличению утилизацию кислорода и глюкозы, обладает антиоксидантными свойствами [70]. **Винпоцетин** – полусинтетическое производное алкалоида винка-

мина, который содержится в *Vinca minor* (барвинок) обладает ноотропным и нейропротекторным действием. Винпоцетин является блокатором вольтаж зависимых натриевых каналов [71, 72], селективным ингибитором Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой циклической нуклеотидфосфодиэстеразы 1-го типа, повышает уровень в мозге АТФ, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает вязкость крови, увеличивает мозговой кровоток, увеличивает потребление глюкозы и кислорода тканями головного мозга [73–76].

Антиоксиданты, антигипоксанты, мембранопротекторы способны улучшать процессы обучения и памяти, в том числе при заболеваниях, сопровождающихся нейродегенерацией. Показано, что ноотроп **центрофеноксин** сначала расщепляется на парахлорофеноксисукусную кислоту и диметиламиноэтанол (ДМАЭ), который встраивается в клеточную мембрану нервных клеток в виде фосфатидил ДМАЭ, остается там длительное время и является сильным ингибитором ОН свободных радикалов [77]. В условиях патологии (старение, стресс) он увеличивает текучесть мембраны, защищает мембранные липиды от действия свободных радикалов, уменьшает концентрацию внутриклеточного K^+ и увеличивает содержание воды в клетке, т.е. уменьшает вызванные патологией сдвиги [77]. Мембранотропными, антиоксидантными и противогипоксическими свойствами обладает и созданный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова **мексидол** (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат), спектр фармакологической активности которого включает ноотропное, нейропротекторное, анксиолитическое, антидепрессивное, противосудорожное, антиалкогольное и некоторые другие эффекты [78–81]. В эксперименте показано, что мексидол обладает выраженным антиамнестическим эффектом в жестких тестах амнезии, вызванных проведением максимального электрошока или депривацией парадоксальной фазы сна, не уступает по эффективности в этих тестах ноотропам центрофеноксину и клерегилу и превосходит как по антиамнестической активности, так и по эффективности пирацетам: доза мексидола, оказывающая антиамнестическое действие, в 2 раза меньше, а эффект выше, чем у пирацетам [78, 79, 82, 83].

Мексидол как в эксперименте, так и в клинике, оказывает выраженное нейропротекторное действие, в том числе при ишемическом и геморрагическом инсультах, улучшает мозговое кровообращение. В эксперименте показано, что мексидол у крыс с геморрагическим инсультом улучшает нарушенные процессы обучения и памяти, повышает выживаемость животных, уменьшает проявления неврологических дефицитов, что сопровождается нормализацией концентраций ТБК-активных продуктов в крови и гомогенатах коры головного мозга

крыс и свидетельствует об участии антиоксидантных механизмов в реализации ноотропного и нейропротекторного эффектов мексидола [84].

В клинической практике мексидол показал эффективность при лечении легких и умеренных когнитивных нарушений, наблюдаемых у больных врачами в широкой терапевтической практике [85], при лечении когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, в том числе при инсультах [86–89], при додементных когнитивных расстройствах [90, 91], а также в комплексной терапии болезни Альцгеймера [92], болезни Паркинсона [93–96], рассеянного склероза [97, 98].

Установлено, что вещества, обладающие антиоксидантной и антигипоксической активностью (альфа-токоферол, мелатонин, хелатные агенты, аскорбиновая кислота, мексидол, гидрохлорида цистеины, янтарная кислота и некоторые другие) способны не только улучшать когнитивные функции, но и увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных [99–104].

Широкое применение ноотропы получили при нарушениях когнитивных функций, возникающих при старении и нейродегенеративных заболеваниях, часто сопровождающих старение.

Современные концепции старения рассматривают окислительный стресс, с образованием активных форм кислорода (АФК), и митохондриальную дисфункцию в качестве ключевых причин последующей гибели клеток [104–109]. Согласно свободнорадикальной теории старения, возникающий при старении дисбаланс оксидантных и антиоксидантных систем приводит к генерации АФК, прежде всего, в митохондриях клеток, что вызывает множественное повреждение различных макромолекул и структур: ДНК, хроматина, белков, липидов, мембран, коллагена, нарушает регуляцию внутриклеточного уровня кальция и др, что приводит к окислительному стрессу, который запускает каскад апоптоза, приводящий к программируемой гибели клеток и способствует возникновению возрастных патологических процессов и нейродегенеративных заболеваний [104, 106, 107, 110–113].

Согласно митохондриальной теории в основе старения лежит прогрессирующая дисфункция митохондрий в различных тканях организма: митохондрии изменяют свою структуру, снижается скорость транспорта электронов, ограничивается энергопродуктирующая функция, нарушается баланс оксидантных и антиоксидантных систем, происходят мутации митохондриальной ДНК, что служит основой для развития нейродегенеративных процессов и формирования возрастной патологии, в том числе нарушения памяти [104–105, 114–116]. Возрастные нарушения дыхания митохондрий и высокая частота мутаций в мтДНК вы-

являются не только при старении, но и у лиц с нейродегенеративными заболеваниями (болезнями Альцгеймера и Паркинсона, деменцией, хореей Хантингтона, а также при миопатиях скелетных и сердечной мышц, двигательных расстройствах и др.) [116, 117].

Таким образом, при нарушениях, в том числе когнитивных, возникающих при старении и нейродегенеративных заболеваниях, обосновано применение лекарственных средств, обладающих ноотропным, антиоксидантным, антигипоксическим действием и оказывающих позитивное влияние на митохондриальную дисфункцию. Одним из таких препаратов является 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат (мексидол). Показано, что у старых животных при длительном курсовом применении (2 курса по 2 мес.) мексидол восстанавливает когнитивные и моторно-неврологические дефициты и увеличивает продолжительность жизни [118, 119].

Ноотропное и нейропротекторное действие мексидола, в том числе при старении и нейродегенеративных заболеваниях, определяется его базисным политаргетным механизмом действия. Мексидол обладает противогипоксическим действием, способностью улучшать энергетический статус клетки и восстанавливать процессы в цикле Кребса [120, 121], подавлять аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН₂-зависимое перекисное окисление липидов [80, 83, 122]. повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижать активность индуцибельной NO-синтазы и связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [123]. Показана способность 2-этил-6-метил-3-оксипиридина увеличивать содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и сфингомиелина в синапсомембранных мембранах головного мозга [83, 124], что имеет существенное значение для процессов памяти, поскольку известно, что от повышения содержания фосфатидилсерина зависят активность Ca⁺⁺, K⁺-АТФ-азы, а повышение содержания фосфатидилинозита приводит к увеличению сродства ацетилхолинового рецептора к ацетилхолину. Таким образом, компонентами механизма реализации ноотропного действия мексидола следует считать его антиоксидантные и мембраномодулирующие эффекты, приводящие к структурно-функциональным изменениям в биомембране и к оптимизации функционирования ацетилхолиновых рецепторов, имеющих первостепенное значение для улучшения синаптической передачи и процессов памяти.

Недавно получены данные о способности мексидола индуцировать церебральный митохондриогенез и устранять митохондриальную дисфункцию как у молодых, так и у старых крыс [125]. Показано, что после курсового введения мексидола в коре головного мозга крыс наблюда-

ется дозозависимая индукция сукцинатного рецептора SUCNR1 и белков-маркеров биогенеза митохондрий: транскрипционного ко-активатора PGC-1 α , транскрипционных факторов (NRF1, TFAM), каталитических субъединиц дыхательных ферментов (NDUFB2, SDHA, cyt b, COX2) и АТФ-синтазы (ATP5A [125]. Активация сукцинатного рецептора вызывает эффекты, направленные на преодоление энергетического дисбаланса и вызывает активацию эритропоэза и ангиогенеза, стимуляцию сердечной деятельности и др. [126, 127]. Митохондриальный биогенез и сукцинатный рецептор рассматриваются в настоящее время как важные патогенетически обоснованные мишени в исследовании старения и нейродегенеративных заболеваний и поиска средств, обладающих нейропротекторным и ноотропным действием [128–131].

Таким образом, эффекты мексидола при когнитивных дисфункциях, в том числе возникающих при старении и нейродегенеративных заболеваниях, определяют оба фрагмента его структуры, каждая из которых оказывает влияние на ключевые патогенетические звенья процесса нейродегенерации: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин оказывает антиоксидантное и мембранопротекторное действие, а сукцинат, прежде всего, восстанавливает нарушения при митохондриальной дисфункции.

Применение мексидола оказалось эффективным при лечении когнитивных нарушений, моторно-двигательных расстройств, головокружения, астении, тревоги у пациентов старших возрастных групп с хронической церебральной патологией [132, 133], в том числе с дисциркуляторной энцефалопатией [134], а также у пациентов пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы и артериальной гипертензией [135, 136].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, группа ноотропных препаратов чрезвычайно разнообразна как по химическому строению, так и по спектрам фармакологических эффектов и механизмам действия. Различные ноотропы, кроме собственно ноотропного (влияние на обучение и память) действия, могут оказывать психостимулирующий, антиастенический, анксиолитический, адаптогенный эффекты, нейропротективное, антигипоксическое действие, способны улучшать мозговое кровообращение и оказывать некоторые другие эффекты.

На основании анализа имеющихся на настоящий момент данных о действии отдельных препаратов можно выделить следующие основные компоненты механизма реализации ноотропного эффекта: влияние на нейромедиаторные системы: холинергическую и глутаматергическую системы, а также ГАМК, дофаминергическую, адренергиче-

скую и серотонинергическую системы; повышение биоэнергетики головного мозга (активация аденилат циклазы, повышение синтеза АТФ и цАМФ); антиоксидантное действие (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления); мембраностабилизирующее действие: регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация структуры клеточных мембран; влияние на церебральный митохондриогенез и митохондриальную дисфункцию; активация пластических процессов в ЦНС (усиление синтеза РНК, ДНК и протеинов – улучшение образования информационных макромолекул; улучшение микроциркуляции (расширение мозговых сосудов, снижение агрегации тромбоцитов и др.); повышение устойчивости к дефициту кислорода, увеличение поступления глюкозы через мембраны нейронов и улучшение ее утилизации; влияние на ионные каналы (кальциевый, натриевый и др.); влияние на на хелаторы металлов; влияние на факторы роста нервов; влияние на моноклональные антитела, взаимодействующие с бета-амилоидом и tau белком и некоторые другие компоненты механизма.

Ноотропы препараты являются одними из наиболее широко применяемых препаратов, как в амбулаторной, так и клинической практике. Основными показаниями для применения ноотропов являются: деменция различного генеза: сосудистые, атрофические, постэнцефалические, постинфекционные, нарушения памяти при старении, при инсультах, черепно-мозговых травмах, вегето-сосудистых дистониях. Ноотропы применяются при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, у детей: при болезни Дауна, аутизме, синдроме дефицита внимания, олигофрении. Ноотропы используются в комплексной терапии при атеросклерозе и гипертонической болезни, при различных интоксикациях (лекарственные, алкоголизм, наркомании и другие), при коматозных состояниях различной этиологии, при опухолях мозга, нейроинфекциях, астении, неврозах, депрессии, шизофрении, эпилепсии и других заболеваниях. Ноотропы применяются здоровыми людьми для улучшения умственной работоспособности в периоды повышенных нагрузок.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках темы ЕГИСУ НИОКР №122020100281-9 Государственного задания, ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. // Нарушения памяти. М.: ГэотарМед, 2003. 150 с.
2. Дамулин И.В. // Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М.: Наука, 2002. 85 с.
3. Taylor K. // The Fragile Brain: the Strange, Hopeful Science of Dementia. N.Y.: Oxford University Press, 2017. 320 p.
4. Moustafa A.A. Alzheimer's Disease. N.Y.: Academic Press, 2021. 238 p.
5. Захаров В.В., Ахутина Т.В. // Достижения в нейрорегериатрии / Ред. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. М.: Медицина, 1995. Ч. 1. С. 131–156.
6. Захаров В.В. // Неврол. журн. 2006. № 11. С. 27–32.
7. Локшина А.Б., Захаров В.В. // Неврол. журн. 2006. № 11. С. 57–64.
8. Giurgea C. // Actual. Pharm. 1972. V. 25. P. 115–156.
9. Giurgea C., Salama M. // Prog. Neuro-Psychopharmacol. 1977. V. 1. P. 235–247.
10. Воронина Т.А. // Фармакология ноотропов / Ред. Вальдман А.В. М.: Медицина, 1989. С. 91–98.
11. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л. // Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ФГБУ “НЦЭМСП” Минздравсоцразвития России, 2012. Гл. 17. С. 276–296.
12. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Экспер. и клин. фармакол. 1998. Т. 61. № 4. С. 3–6.
13. Weisman R. // Smart Drugs and Nootropics / Ed. Kindle B. Berlin: Springer-Verlag, 2015. 141 p.
14. Kumar K. Hari, Mitta Srija, Sandeep D.K., Ramisetty Davarika // J. Pharmaceutical Biology. 2016. V. 6. № 1. P. 14–19.
15. Malík M., Tlustoš P. // Nutrients. 2022. V. 14. № 336. P. 3–28.
16. Voronina T.A. // Alzheimer Disease. Therapeutic Strategies / Ed. Jacobini E. Boston: Birkhause, 1994. P. 265–269.
17. Сычев Д.А., Герасимова К.В., Отделенов В.А. // Российский медицин. журн. 2011. № 15. P. 957–964.
18. Wojszel Z.B. // Nootropics. NeuroPsychopharmacotherapy / Eds. Riederer P., Laux G., Nagatsu T., Le W., Riederer C. Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2020. P. 1–45.
19. Malykh A.G., Sadaie M.R. // Drugs. 2010. V. 70. № 3. P. 287–312.
20. Nickolson V.J., Wolthuis O.L. // Biochem. Pharmacol. 1976. V. 25. № 20. P. 2241–3344.
21. Grau M., Montero J.L., Balasch J. // Gen. Pharmacol. 1987. V. 18. № 2. P. 205–211.
22. Tacconi M.T., Wurtman R.J. // J. Neurol. 1986. № 43. P. 675–685.
23. Horvath B., Marton Z., Halmosi R. // Clin. Neuropharmacol. 2002. V. 25. № 1. P. 37–42.
24. Pepeu G., Spignoli G. // Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry. 1989. № 13. P. 77–79.
25. Pilch H., Muëller W.E. // Psychopharmacology (Berl.). 1988. V. 94. № 1. P. 74–78.
26. Copani A., Genazzani A., Aleppo G. // J. Neurochem. 1992. V. 58. № 4. P. 1199–204.
27. Pugsley T.A., Shih Y., Coughenour L. // Drug Dev. Res. 1983. № 3. P. 407–20.
28. Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Остроглядоев Е.С., Багметова В.В. // Рецетамы: методы синтеза и биологическая активность. СПб.: Астерион, 2016. 287 с.
29. Малых А.Г., Садаие М.Р. // Лекарственные средства. 2010. Т. 70. № 3. С. 287–312.
30. Звейнивец Л., Свальбе Б., Вайнберг Г., Гринберга С., Ворона М., Калвиньш И., Дамброва М. // Базовая и клин. фармакол. и токсикол. 2011. Т. 109. № 5. С. 407–412.
31. Бобков И.И., Морозов И.С., Глоzman О.М., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1983. Т. 95. № 4. С. 50–53.
32. Тюренков В., Багметов М.Н., Епишина В.В. // Экспер. и клин. фармакология. 2007. Т. 70. № 2. 24–29.
33. Савченко А.И., Захарова Н.С., Степанов В. // Ж. неврол. и психиатр. им С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 12. С. 22–26.
34. Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Капица И.Г., Воронина Т.А., Ковалев Г.И. // Нейрохимический ж. 2011. Т. 28. № 2. С. 130–141.
35. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А. // Нервные болезни. 2007. № 4. С. 22–26.
36. Canty D.J., Zeisel S.H. // Nutr. Rev. 1994. V. 52. P. 327–339.
37. Chung S.-Y.; Moriyama T., Uezu E., Uezu K., Hirata R., Yohena N., Masuda Y., Kokubu Y., Yamamoto S. // J. Nutr. 1995. V. 125. P. 1484–1489.
38. Higgins J.P.T., Flicker L. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. V. 3. P. CD001015.
39. Ladd S.L., Sommer S.A., LaBerge S., Toscano W. // Clin. Neuropharmacol. 1993. V. 16. P. 540–549.
40. White H.L., Scates P.W. // Neurochem. Res. 1990. № 15. P. 597–601.
41. Malanga G., Aguiar M.B., Martinez H.D., Puntarulo S. // Drug Metab. Lett. 2012. V. 6. P. 54–59.
42. Blin O., Audebert C., Pitel S., Kaladjian A., Casse-Perrot C., Zaim M., Micallef J., Tisne-Versailles J., Sokoloff P., Chopin P. // Psychopharmacology. 2009. V. 207. P. 201–212.
43. Levin E.D., Rose J.E., Abood L. // Pharmacol. Biochem. Behav. 1995. V. 51. P. 369–373.
44. Wood P.L., Péloquin A. // Neuropharmacology. 1982. V. 21. P. 349–354.
45. Singh A., Purohit V. // Ther. Perspect. 2019. V. 35. P. 278–282.
46. Toledano A., Bentura M.L. // J. Neural Transm. Gen. Sect. 1994. № 7. P. 195–209.

47. *Martin K.J., Vyas S.* // Br. J. Pharmacol. 1987. V. 90. P. 561–565.
48. *Jiménez-Andrade G.Y., Reyes-García G., Sereno G., Ceballos-Reyes G., Vidal-Cantú G.C., Granados-Soto V.* // Eur. J. Pharmacol. 2008. V. 590. P. 170–176.
49. *Ковлер М.А., Авакумов В.М., Кругликова-Львова Р.П.* // Хим. Фарм. ж. 1980. № 9. С. 118–122.
50. *Воронина Т.А.* // Фармакол. Токсикол. 1991. Т. 54. № 2. С. 5–11.
51. *Воронина Т.А.* // Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры) / Ред. Мороз В.В. М.: Институт реаниматологии РАМН, 2005. С. 84–113.
52. *Воронина Т.А.* // Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования / Ред. Копелевич В.М. М.: Триада-фарм, 2009. С. 11–30.
53. *Воронина Т.А., Литвинова С.А.* // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 8. С. 132–139.
54. *Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Старикова Н.А.* // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 3. С. 39–43.
55. *Ашмарин И.П., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Мясоєдов Н.Ф.* // Фарматека. 1997. Т. 4. № 97. С. 32–33.
56. *Ашмарин И.П., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Мясоєдов Н.Ф.* // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 419–425.
57. *Левицкая Н.Г., Каменский А.А.* // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 1. С. 111–118.
58. *Воронина Т.А., Яснецов В.В.* // Экспер. и клин. фармакол. 2010. № 4. С. 2–7.
59. *Романова Г.А., Фирова Ф.А.* // Бюл. экспер. биол. и мед. 2006. Т. 142. № 12. С. 618–620.
60. *Мельникова Е.В.* Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. 44 с.
61. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чуканова Е.И.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 6. С. 34–39.
62. *Иванова Н.Е.* Результаты // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 2. С. 2–8.
63. *Фирова Ф.А.* Спектр нейропсихотропной активности оригинального замещенного пролилди-пептида ГВС-111 Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. Институт фармакологии РАМН, 1994, 23 с.
64. *Вахитова Ю.В., Садовников С.В., Борисевич С.С., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Середенин С.Б.* // Acta Naturae. 2016. Т. 8. № 1. С. 90–98.
65. *Островская Р.У., Мирзоев Т.Х., Фирова Ф.А., Трофимов С.С., Гудашева Т.А., Греченко Т.Н., Гутырчик Е.Ф., Баркова Е.Б.* // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 2. С. 11–14.
66. *Островская Р.У., Гудашева Т.А., Цаплина А.П., Вахитова Ю.В., Салимгареева М.Х., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б.* // Бюл. эксп. биол. мед. 2008. Т. 146. № 9. С. 309–312.
67. *Giardino L., Giuliani A., Battaglia A., Carfagna N., Aloe L.* // Neuroscience. 2002. V. 109. P. 487–497.
68. *Caraci F., Chisar M., Frasca G., Canonico P.L., Battaglia A., Calafiore M., Battaglia G., Bosco P., Nicoletti F., Copani A.* // Brain Res. 2005. V. 1047. P. 30–37.
69. *Heitz C., Descombes J., Miller R.C., Stoclet J.* // Eur. J. Pharmacol. 1986. V. 123. P. 279–285.
70. *Tanaka M., Yoshida T., Okamoto K., Hirai. S.* // Neurosci. Lett. 1998. V. 248. P. 68–72.
71. *Molnár P., Erdo S.L.* // Eur. J. Pharmacol. 1995. № 273. P. 303–306.
72. *Erdő S.L., Molnár P., Lakics V., Bence J.Z., Tömösközi Z.* // Eur. J. Pharmacol. 1996. V. 314. P. 69–73.
73. *Chiu P., Tetzloff G., Ahn H., Sybertz E.J.* // Am. J. Hypertens. 1988. № 1. P. 262–268.
74. *Kriegelstein J., Rischke R.* // Eur. J. Pharmacol. 1991. № 205. P. 7–10.
75. *Pačyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B.* // Pharmacol. Rep. 2011. V. 63. P. 618–628.
76. *Willson C.* // Vinpocetine. In Reference Module in Biomedical Sciences. Amsterdam: Elsevier, 2015. 235 p.
77. *Nagy Zs.* // Geriatrika, 1985. V. 1. № 8. P. 102–111.
78. *Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Тилекеева У.М., Дюмаев К.М.* // Бюл. экспер. биол. 1986. № 5. С. 513–516.
79. *Тилекеева У.М.* // Психотропные свойства производных 3-оксипиридина. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: НИИ фармакологии РАМН, 1986. 25 С.
80. *Воронина Т.А.* // Фарматека. 2009. № 6. С. 28–31.
81. *Воронина Т.А.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012. № 1. С. 86–90.
82. *Маркина Н.В.* // Фармакологическая коррекция поведенческих и электрофизиологических нарушений при депривации парадоксальной фазы сна у крыс. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: НИИ фармакологии РАМН, 1990. С. 32.
83. *Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д.* // Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / М.: Ин-та биомед. химии РАМН, 1995. С. 271.
84. *Воронина Т.А., Крайнева В.А., Золотов Н.Н., Котельникова С.О., Вальдман Е.А.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. № 8. С. 65–71.
85. *Шишкова В.Н.* // Терапевтич. архив. 2014. № 11. С. 128–134.
86. *Остроумова О.Д., Черняева М.С.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2018. № 9. С. 117–125.
87. *Боголепова А.Н.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. № 8. С. 133–139.
88. *Дамулин И.В.* // Фарматека. 2011. № 19. С. 22–30.

89. *Кашин А.В.* // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. № 5. С. 34–36.
90. *Соколова Л.П.* // Методические рекомендации. Додементные когнитивные расстройства. Особенности нейрометаболизма и его коррекция / М.: Изд. ООО “АСТ 345”, 2016. 120 с.
91. *Соколова Л.П., Шмырев В.И.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2011. № 7. С. 80–83.
92. *Воробьева А.А., Васильев А.В.* // Рус. мед. журн. Неврология. 2009. Т. 17. № 6. С. 1–4.
93. *Катунина Е.А., Мальхина Е.А., Кузнецов Н.В., Авакян Г.Н., Гусев Е.И., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Барсков И.В.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2006. № 9. С. 22–28.
94. *Катунина Е.А.* // Рус. Мед. журн. Неврология. 2010. Т. 18. № 6. С. 1–3.
95. *Гашилова Ф.Ф.* // Бюл. экспер. биол. и мед. 2006. приложение 1. С. 17–21.
96. *Гашилова Ф.Ф.* // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. Приложение 1. С. 18–22.
97. *Попова М.М., Орлова Е.В., Пащенко М.А., Бойко А.Н.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2011. № 8. С. 68–71.
98. *Головкин В.И.* // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. Приложение 1. С. 23–33.
99. *Harman D.* // Exp. Gerontol. 1998. V. 33. P. 95–112. *Обухова Л.К., Эмануэль Н.М.* // Успехи химии. 1983. № 52. С. 353–372.
100. *Anisimov V.N., Zavarz Utaf J.Y., Zabezhinski M.A.* // J. Gerontol. Biol. Sci. 2001. V. 56A. P. 311–323.
101. *Zs-Nagy I., Harmon D., Kttani K.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. V. 717. P. 72–77.
102. *Газиев А.И., Ушакова Т.Е., Подлуцкий А.Я.* // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 80–84.
103. *Reiter R.J., Tan D.X., Allegra M.* // Neuroendocr. Lett. 2002. V. 23. Suppl. 1. P. 3–8.
104. *Анисимов В.Н.* // Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.
105. *Гомазков О.А.* // Успехи соврем. биологии. 2012. Т. 132. № 2. С. 141–154.
106. *Гомазков О.А.* // Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: ИКАР, 2011. 180 с.
107. *Skulachev V.P.* // Exp. Gerontol. 2001. V. 36. P. 995–1024.
108. *Ziiang Y., Herman B.* // Mech. Ageing Dev. 2002. V. 123. P. 245–260.
109. *Papa S., Skukitchev V.P.* // Molec. Cell. Biochem. 1997. V. 174. P. 305–319.
110. *Harman D.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. V. 717. P. 257–266.
111. *Эмануэль Н.М.* // Изв. АН СССР. Сер. Биол. 1975. № 4. С. 785–794.
112. *Колтовер В.К.* // Успехи геронтологии, 2000. № 4. С. 33–40.
113. *Cutler R.* // Age. 1995. V. 18. P. 91–96.
114. *Salvoti S., Bonafe M., Capri M.* // FEBS Lett. 2001. V. 492. P. 9–13.
115. *James A.M., Murphy M.P.* // J. Biomed. Svi. 2002. № 9. P. 475–487.
116. *Troen A.R.* // The Maunt. Sinai J. Med. 2003. № 70. P. 3–22.
117. *James A.M., Murphy M.P.* // J. Biomed. Svi. 2002. № 9. P. 475–487.
118. *Воронина Т.А., Кутепова О.А.* // Журн. высш. нервн. деят. 1988. Т. 38. № 6. С. 1126–1131.
119. *Воронина Т.А.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 4. С. 81–87.
120. *Лукьянова Л.Д.* // Патол. физиол. и экспер. терапия. 2011. № 1. С. 2–18.
121. *Лукьянова Л.Д.* // Сигнальные механизмы гипоксии. 2019. М.: Наука, 2019. 214 с.
122. *Бурлакова Е.Б., Кайране Ч.Б., Молочкина Е.М., Хохлов А.П.* // Вопросы мед. химии 1984. № 1. С. 66–72.
123. *Шулькин А.В.* // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 2. P. 35–39.
124. *Еременко А.В.* // Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1986. 22 с.
125. *Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 1. С. 62–69.
126. *Bratic A., Larsson N.-G.* // J. Clin. Invest. 2013. V. 123. № 3. P. 951–957.
127. *Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honore J.-C., Noueihed B., Zhou T., Nadeau-Vallee M., Hou X., Lavoie J.-C., Mitchell G., Mamer O.A., Chemtob S.* // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014. № 34. P. 285–293.
128. *Farshbaf J.M., Kiani-Esfahani A.* // Mitochondrion. 2018. № 42. P. 77–83.
129. *Uittenbogaard M., Chiaramello A.* // Curg. Pharm. Des. 2014. V. 20. № 35. P. 5574–5593.
130. *Ariza A.C., Deen M.P.T., Robben J.H.* // Front. Endocrinol. 2012. № 3. P. 1–8.
131. *Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н.* // Вестник Смоленской гос. Мед. академии. 2020. Т. 19. № 1. С. 5–12.
132. *Дума С.Н.* // Терапев. архив. 2013. № 12. С. 100–105.
133. *Дума С.Н.* // Неврол. нейропсихиат., психосомат. 2018. Т. 10. № 1. С. 55–59.
134. *Рубина С.С.* // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. приложение 1. С. 46–51.
135. *Одинцова Н.Ф.* // Фарматека. 2006. № 20. С. 79–85.
136. *Мартемьянова Е.Г.* // Кардиоваскуляр. терап. и профилак. 2018. Т. 17. № 2. С. 51–56.

Cognitive Impairment and Nootropic Drugs: Mechanism of Action and Spectrum of Effects

T. A. Voronina

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

The review provides information about the features of cognitive dysfunctions that occur in various diseases and conditions, and data on the history of the creation and characteristic features of nootropics. The review presents the mechanisms of action and the spectrum of pharmacological effects of nootropic drugs from various groups: drugs that affect brain metabolism, neurotransmitter systems (cholinergic, glutamatergic, gabaergic and others), cerebral vasodilators, neuropeptides and their analogues, antioxidants, membrane protectors and others. The free radical and mitochondrial concepts of aging and the possibility of using nootropics for the correction of cognitive impairments arising from aging, dementia and other neurodegenerative diseases are considered.

Keywords: nootropics, memory, dementia, Alzheimer's disease, autism, Parkinson's disease, aging, piracetam and analogues, cholinergic agents, antioxidants, mexidol, vasodilators