

ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В. Н. Федоров¹✉, А. К. Петровский², В. П. Вдовиченко³, М. Н. Захарова², А. В. Аршинов²

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Россия

²Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

³Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Смертность от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в экономически развитых странах составляет около 12%, уступая лишь смертности от заболеваний сердца. Успешное лечение ЦВЗ предполагает комплексный подход к проблеме, учитывающий компенсацию сердечно-сосудистых нарушений (атеросклероз, артериальная гипертензия, реологические свойства крови и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и применение нейротропных средств. Для практического врача использование нейротропных средств осложняется отсутствием внятной классификации, отражающей их место и значимость в лечении ЦВЗ. Предложено и обосновано разделение нейротропных средств на четыре группы, исходя из преимущественного механизма воздействия на патологический процесс: нейропротекторы, нейрометаболики, ноотропы и нейротрофические средства (прямые активаторы синтеза нейротрофинов головного мозга). Препараты последней группы относятся к классу аналогов регуляторных пептидов и во многом объединяют положительные свойства лекарственных средств из остальных групп: они обладают свойствами первичных и вторичных нейропротекторов, нейрометаболиков и положительно влияют на когнитивные функции здорового и больного человека. Типичным представителем данной группы лекарственных средств является гептапептид семакс.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, нейротропные средства, нейропротекторы, нейрометаболики, ноотропы, нейротрофические средства, семакс

Вклад авторов: В. Н. Федоров — разработка концепции и дизайна, редактирование статьи, ответственность за надлежащее изложение вопросов, связанное с достоверностью данных и целостностью всех частей; А. К. Петровский — сбор и первичная обработка материала; В. П. Вдовиченко — сбор, анализ и интерпретация материала; М. Н. Захарова — оформление списка литературы по порядку упоминания источников в тексте; А. В. Аршинов — первичное написание и языковое оформление текста.

✉ **Для корреспонденции:** Владимир Николаевич Федоров
ул. Технопарковая, 11/2, Ярославль, 150000, Россия; fedorv.vladimir@hotmail.com

Статья поступила: 20.01.2022 **Статья принята к печати:** 26.02.2022 **Опубликована онлайн:** 30.03.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.036

THE ISSUES OF CLASSIFICATION AND CHARACTERIZATION OF NEUROTROPIC AGENTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

Fedorov VN¹✉, Petrovskii AK², Vdovichenko VP³, Zakharova MN², Arshinov AV²

¹Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³State Medical University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

In developed countries, mortality from cerebrovascular diseases (CVD) is about 12%, which is second only to mortality from cardiovascular diseases. In order to make treatment of CVD successful, a complex approach to the problem is required with compensation for cardiovascular diseases (atherosclerosis, arterial hypertension, rheological properties of blood, etc.), elimination of neurological and psychopathological syndromes, improvement of cerebral circulation and use of neurotropic agents. The use of neurotropic agents by a practicing physician is complicated due to the lack of a clear classification reflecting their position and significance in CVD treatment. It is suggested that taking into account the predominant mechanism of action targeting for a pathological process, neurotropic agents should be divided into 4 groups such as neuroprotectors, neurometabolites, nootropics and neurotrophic agents (direct activators of neurotrophin synthesis in the brain). The last group is related to analogues of regulatory peptides and shares positive properties with medicinal agents from other groups: they have the properties of primary and secondary neuroprotectors, neurometabolites, and produce a positive effect on cognitive functions of a healthy and sick person. Heptapeptide Semax is a typical agent belonging to this group.

Keywords: cerebrovascular diseases, neurotropic agents, neuroprotectors, neurometabolites, nootropics, neurotrophic agents, semax.

Author contribution: Fedorov VN — concept and design development, article editing, responsibility for proper presentation of the issues related to consistency of data and integrity of all parts; Petrovskii AK — collection and primary treatment of data; Vdovichenko VP — collection, analysis and interpretation of data; Zakharova MN — arranging references by order of their mentioning in the text; Arshinov AV — initial writing and language presentation of the text.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladimir N. Fedorov
ul. Technoparkovaya, 11/2, Yaroslavl, 150000, Russia; fedorv.vladimir@hotmail.com

Received: 20.01.2022 **Accepted:** 26.02.2022 **Published online:** 30.03.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.036

Наиболее важной задачей современной медицины является повышение длительности жизни человека при условии сохранения высоких параметров физической и умственной работоспособности. Решение ее невозможно без существенного прогресса в лечении болезней

нервной системы и, прежде всего, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), смертность от них в экономически развитых странах составляет около 12%, уступая лишь смертности от заболеваний сердца [1]. По данным ФГБУ НМИЦПМ, в нашей стране от цереброваскулярных

заболеваний умирают до 25% мужчин и 39% женщин [2]. Из цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) наиболее опасными являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК): инсульт занимает 2-е место среди ведущих причин смерти во всем мире и является основной причиной инвалидизации взрослого населения, деменции и связанного с возрастом снижения когнитивных возможностей [3–7]. Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) представляет собой один из наиболее распространенных синдромов в клинической неврологии, приводящих к структурным и функциональным изменениям белого и серого вещества, наряду с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, является основной причиной развития когнитивных нарушений у 5–22% пожилых людей [8].

Современная лекарственная терапия нервных болезней, в том числе и ЦВЗ, в своей основе является патогенетической: при помощи лекарственного средства врач воздействует на основные звенья патогенеза заболевания, пытаясь прервать его течение. Лечение же конкретного больного зависит от динамики патологического процесса: применяемые препараты могут меняться в зависимости от времени, прошедшего от начала заболевания, его характера и клинической картины [9,10]. При острых состояниях, связанных с нарушением кровотока (инсульт и ТИА), на первое место выходит борьба за «переживающие» клетки, находящиеся в состоянии парабиоза (например, зона пенумбры при инсульте). От эффективности проводимой терапии зависит как жизнь больного, так и возможный объем неврологического и когнитивного дефицита [2, 3, 11]. При ХНМК наиболее важными мероприятиями являются поддержание нормального функционального состояния нейронов, регуляция активности нейромедиаторных систем и снижение скорости апоптоза [10]. Недостаточная эффективность лечения нервных болезней приводит к ухудшению качества жизни пациентов, снижению социальной и семейной адаптации, к увеличению смертности и сокращению продолжительности жизни [13].

Успешное лечение ЦВЗ предполагает комплексный подход к проблеме, учитывающий компенсацию сердечно-сосудистых нарушений (атеросклероз, артериальная гипертония, реологические свойства крови и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшения церебральной циркуляции и применение нейротропных средств [14].

За последние два десятилетия ведущее место в патогенетической фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы заняли нейротропные препараты, обладающие хотя бы одним из трех важнейших нейротропных эффектов: мнестическим, нейропротективным и нейрометаболическим. Они имеют различный механизм действия, разные точки приложения на уровне нейрона и неравнозначную клиническую эффективность и переносимость, но в большинстве случаев качественно схожий терапевтический эффект (положительное влияние на динамику неврологического и когнитивного дефицита, общего состояния, работоспособности, самообслуживания и т. д.) [15, 16].

Проблемы классификации нейротропных средств. Как правило, нейротропные средства, применяемые в терапии ЦВЗ, обладают не только многокомпонентным, но и перекрестным характером своего действия, что и отражается во множестве синонимов для их обозначения — нейропротекторы, нейрометаболики, ноотропы

истинные и смешанного действия, нейродинамические, нейрорегуляторные, нейротрофические, нейроанаболические или эутофические средства, нейрометаболические церебропротекторы, цереброактиваторы и т. д. [15, 17]. Причем эти соединения столь разнородны как по химическому строению, так и по механизму действия, что затрудняет создание их единой непротиворечивой классификации [3, 17]. Существующие их классификации, как правило, основаны или на структурном различии нейротропных средств (что представляет только теоретический интерес) или/и авторы стараются отразить все более или менее значимые свойства препаратов. Поэтому данные классификационные системы оказываются излишне сложны и тяжеловесны и вследствие этого мало приемлемы для практической медицины [3, 16, 18].

В то же время классификационные признаки и определения групп лекарственных средств должны быть понятны практикующему врачу и помогать ему в нелегком труде лечения больных людей и, в частности, способствовать выбору наиболее адекватного препарата для конкретного пациента. Для этого в основу классификации нейротропных средств должен быть положен принцип «ведущего или определяющего вида действия». В механизме действия любого лекарственного вещества имеется вид действия, определяющий его терапевтическую эффективность при конкретном заболевании. В то же время необходимо учитывать и возможность наличия клинически значимых дополнительных видов действия. В этом случае будет выполнена одна из важнейших задач классификации клинических препаратов — сделать более понятным и простым выбор лекарственных средств как для монотерапии, так и для комбинированной фармакотерапии: взяв препараты из двух различных групп, врач может быть уверен, что они не просто совместимы друг с другом, но и взаимно усиливают свою терапевтическую активность по типу потенцирования (более желательно) или суммирования. В то же время лишь равноправное перечисление различных сторон механизма действия лекарства может спровоцировать врача на не совсем верное решение о комбинировании препаратов.

С учетом вышеперечисленных требований мы предлагаем среди нейротропных средств, применяющихся в клинике на сегодняшний день, выделить всего четыре группы препаратов: нейропротекторы, нейрометаболики, ноотропы и нейротрофики.

НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

Нейропротекторы — это лекарственные вещества, повышающие устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям различного генеза. Наиболее важная черта механизма действия нейропротекторов — прерывание каскада патологических реакций (прежде всего гипоксически-ишемического генеза), вызывающих поражение нейронов; используются они и для лечения неврологического дефицита и когнитивных расстройств [19].

Предлагается клинико-фармакодинамическая подклассификация нейропротекторов, в основе которой лежит влияние препаратов на определенные механизмы первичной (ишемический каскад) и отсроченной гибели нейронов. На сегодняшний день можно выделить четыре группы препаратов: антагонисты глутамата и различных модуляторных участков глутаматных рецепторов; антиоксиданты; предшественники мембранных фосфолипидов или мембранопротекторы; препараты с комплексным механизмом действия.

Антагонисты глутамата и различных модуляторных участков глутаматных рецепторов [20, 21]:

- прямые агонисты NMDA-рецепторов: показали выраженную токсичность и их испытания не вышли за рамки эксперимента;
- низкоаффинные прямые антагонисты NMDA-рецепторов: ремачемид;
- неконкурентные блокаторы NMDA-рецепторов: аптиганел (церестат), акатинол мемантин (мемантин) — практически единственный широко применяемый препарат данной группы;
- ингибиторы высвобождения глутамата: лубелузол.

Поскольку глутамат-кальциевая эксайтоксичность является одним из ведущих звеньев патогенеза гибели нервных клеток, с середины 90-х годов на группу антиглутаматных средств возлагались серьезные надежды, подкрепленные солидным экспериментальным материалом. Однако клиническая активность препаратов, особенно при острой патологии ЦНС, оказалась более чем скромной [22].

Антиоксиданты: основная их функция — защита фосфолипидов нейрональных мембран от атаки свободных радикалов [23]. Начиная с 80-х годов антиоксиданты начали применяться в неврологической практике. Это были аскорбиновая кислота, церулоплазмин, витамин Е, убихинон, эмоксипин, олифен и некоторые другие. Их основной недостаток — слабо выраженная антиоксидантная активность, что требовало длительного их введения в высоких дозах.

Антиоксидантом с реальной активностью является мексидол (МНН — этилметилгидроксипиридина сукцинат; химическое рациональное название — 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) — соль эмоксипина (имеет сходство с пиридоксином) и янтарной кислоты. Экзогенный сукцинат относительно плохо проникает через биологические мембраны, а эмоксипин облегчает его транспорт. Эмоксипин определяет антиоксидантную активность мексидола, а сукцинат — его нейрометаболическую составляющую [25].

Предшественники мембранных фосфолипидов (мембранопротекторы): их основной терапевтический механизм — репарация поврежденных мембран за счет синтеза фосфотидилхолина [24, 26]:

- цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) представляет собой мононуклеотид, природное эндогенное соединение, которое является промежуточным звеном в реакциях синтеза фосфолипидов клеточных мембран [24, 27, 28];
- холина альфосцерат (альфа-глицерилфосфорилхолин, глиатилин) является предшественником ацетилхолина и фосфатидилхолина, в составе препарата содержится 40,5% метаболически защищенного (т. е. образующегося только в головном мозге) холина [19].

Учитывая механизм действия антиоксидантов и мембранопротекторов (подавление активности свободно-радикального окисления и сохранение функций мембран) и патогенез основных заболеваний головного мозга гипоксически-ишемического генеза (активация ПОЛ и поражение мембран возникает на конечных этапах ишемического каскада), стать ведущими препаратами для лечения данной патологии им не суждено. Наибольшую эффективность они демонстрируют в составе комплексной терапии.

Препараты с комплексным механизмом действия. В настоящее время к ним относятся **препараты**

Гингко Билоба (Мемоплант, Танакан, Билобил и др.). В европейских странах в качестве лекарственного сырья используются только листья гингко, из которых изготавливается экстракт, стандартизированный по содержанию основных действующих начал (EGb 761): гинголидов А, В и С (6%), билобалида А (около 3%) и содержащий около 24% флавогликозидов. Данный набор действующих начал определяет полипотентность клинических эффектов. Механизм терапевтического действия связан с угнетением процессов свободно-радикального окисления; мембранопротективным действием (ингибирование фосфолипазы С); торможением развития сосудистого отека мозга, противовоспалительное действие и снижение интенсивности апоптоза [29].

Часто, описывая нейропротективные средства, к ним относят информацию по блокаторам медленных кальциевых каналов (БМКК: нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.), вследствие того, что ионы кальция играют важную роль в патогенезе поражения нервной ткани (кальций-глутаматная эксайтоксичность). Однако все БМКК, используемые в клинической практике, нарушают ток ионов кальция только по L-типу медленных потенциал-зависимых каналов, находящихся преимущественно в гладкомышечных образованиях (например, сосудистая стенка), а кальций-глутаматная эксайтоксичность реализуется в ответ на возбуждение глутаматных рецепторов и кальций идет внутрь клетки по быстрым рецептор-связанным ионным каналам, на которые БМКК не действуют. В нейроне также имеются и медленные кальциевые каналы, но те относятся не к L-типу, а к N- и T-типам [30]. При ВЦЗ антикальциевые средства препятствуют перегрузке гладких мышц сосудов ионами кальция, что позволяет увеличить приток крови в зону поражения и повысить выживаемость нейронов [30], но это лишь косвенный защитный эффект.

НЕЙРОМЕТАБОЛИКИ

Ведущим фактором сохранения нейроглиальных структур в условиях ишемии и гипоксии является поддержание стабильного церебрального кровотока, оксигенации и создание условий активации утилизации кислорода и глюкозы с целью обеспечения функционирования цикла Кребса. В пораженных нервных клетках реституционные (восстановительные) процессы могут происходить только при достаточном функционировании внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов. Основным механизмом действия нейрометаболиков — это влияние на ведущее звено патогенеза поражения нервных клеток — энергетический дефицит. Основное действие нейрометаболиков — антигипоксическое. Тканевая гипоксия приводит к энергодефициту и лактатацидозу, что способствует активации ишемического каскада. Снижение уровня энергодефицита предупреждает формирование ишемического каскада или приводит к падению активности всех его звеньев [23, 25, 27].

Нейрометаболики — это гетерогенная группа лекарственных средств с различными механизмами действия, объединенных способностью повышать эффективность метаболизма нейрона в затрудненных условиях (гипоксия, ишемия, оксидантный стресс и др.). Учитывая, что глюкоза является практически единственным энергетическим субстратом для нейрона, а стимуляция ее поступления в клетку важная компонента рациональной фармакотерапии заболеваний головного мозга, большинство эффективных нейрометаболиков способны

стимулировать потребление и утилизацию кислорода и глюкозы в условиях развернутой ишемии и гипоксии.

Нейрометаболические средства различаются, как по происхождению, так и по механизму действия. Среди них можно выделить следующие группы препаратов:

- тканевые гидролизаты;
- нейрометаболики с выраженной мнестической активностью;
- интермедиаты цикла Кребса;
- ингибиторы окисления жирных кислот;
- естественные компоненты дыхательной цепи;
- искусственные редокс-системы;
- макроэргические соединения.

Тканевые гидролизаты. В России в неврологической практике нашли применение три тканевых гидролизата: актовегин, кортексин и церебролизин. Другие препараты группы (церебрамин и цереброкурин и пр.) практического значения не представляют. Актовегин представляет собой гемодериват, который получают посредством диализа и ультрафильтрации из крови телят. Церебролизин — гидролизат вещества головного мозга свиньи, а кортексин — коры головного мозга телят и поросят не старше 12 месяцев. Все они в той или иной пропорции и концентрации содержат микроэлементы, витамины, аминокислоты, различные интермедиаты, олигопептиды (молекулярным весом не более 10 кД) [27]. Тканевые гидролизаты многокомпонентны, но именно олигопептиды являются основным действующим началом препаратов. С ними связан основной механизм действия группы — повышение утилизации глюкозы нейронами, что положительно влияет на степень их выживаемости в условиях гипоксии и ишемии, увеличивает эффективность энергетического метаболизма и, возможно, частично препятствует блокаде ряда синтетических процессов (например, частично сохраняется синтез нейротрофинов) [27, 31]. Фармакокинетика актовегина, кортексина и церебролизина на должном уровне не исследовалась, поэтому не ясно, какие компоненты препаратов и в каком объеме проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [32].

Нейрометаболики с выраженной мнестической активностью. Данная группа препаратов неоднородна и содержит:

- производные ГАМК: аминалон (гаммалон), пикамилон, пантогам (пантокальцин);
- производные пиридоксина: пиридитол (энцефабол, энцебол, церебол);
- препараты, содержащие диметиламиноэтанол: меклофеноксат, ацефен, деанол, центрофеноксин.

Данные препараты объединяют схожие черты механизма действия: они в той или иной степени ускоряют проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и улучшают ее усвоения клетками различных отделов мозга, активируют синтез АТФ и креатин-фосфата, повышают переживаемость нейронов в условиях гипоксии и ишемии, увеличивают объем мозгового кровотока. Это приводит к усилению пластических процессов в нейронах и улучшает интегративную и мнестическую деятельность мозга [33, 34].

Основными показаниями к их применению при ЦВЗ являются расстройства когнитивных функций при ХМНКи в условиях восстановительного периода после инсульта. Отмечается седативная направленность психофармакологического действия препаратов гомопантотеновой кислоты. Они уменьшают моторную возбудимость с одновременным активирующим влиянием на работоспособность и умственную активность;

оказывают отчетливое противосудорожное действие [34]. Пиритинол обладает выраженным тонизирующим эффектом, а средства, содержащие диметиламиноэтанол, способны вызвать возбуждение [35].

Нейрометаболики содержащие янтарную и фумаровую кислоты (препараты на основе интермедиатов цикла Кребса). Препаратами, созданными на основе янтарной кислоты, являются реамберин (1,5% раствор для инфузий) и цитофлавин (содержит янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид). С обменом сукцината по большей части связан и нейрометаболический эффект препаратов «мафусол» и «конфумин» (15% раствор фумарата натрия для инфузий) [25].

Ингибиторы окисления жирных кислот. К прямым (парциальным) ингибиторам окисления жирных кислот относятся ранолозин, триметазидин, милдронат, к непрямым — карнитин [25].

Милдронат — аналог гамма-бутиробетаина, предшественника карнитина: обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина [36, 37]. Триметазидин блокирует 3-кетоацилтиолазу, один из ключевых ферментов окисления жирных кислот практически во всех тканях, включая миокард и мозг [25]. Карнитин играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА [25]. Используются D, L-карнитина хлорид, L-карнитин (Элькар) и ацетил-L-карнитин (Карницетин) [38, 39].

Естественные компоненты дыхательной цепи. Практическое применение нашли и антигипоксанты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов. К ним относятся цитохром С и убихинон (убинон). Данные препараты, в сущности, выполняют функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов. В качестве производного убихинона может рассматриваться идебенон, который по сравнению с коэнзимом Q₁₀ обладает меньшим размером (в 5 раз), меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью [40–42].

Искусственные редокс-системы. Антигипоксанты с электроноакцепторными свойствами, образующие искусственные редокс-системы, компенсируют развивающийся при гипоксии дефицит естественного акцептора электронов — кислорода. Они шунтируют звенья дыхательной цепи, перегруженные электронами и тем самым частично восстанавливают ее функцию. Кроме того, искусственные акцепторы электронов могут обеспечивать окисление пиридиннуклеотидов (НАДН) в цитозоле клетки, предупреждая ингибирование гликолиза и избыточное накопление лактата. В медицинскую практику внедрен препарат олифен (гипоксен), представляющий собой синтетический полихинон. Олифен осуществляет шунтирование транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий (с I-го и II-го комплексов на III-й), так как его окислительно-восстановительный потенциал близок к значениям для цитохромоксидазы [25].

Макроэргические соединения. Используются препараты креатинфосфата (неотон), который, в отличие от АТФ, хорошо проникает через клеточные мембраны [25].

Заканчивая тему нейрометаболиков, следует отметить, что основной точкой их приложения в медицинской практике — это острые гипоксически-ишемические

состояния, являющиеся предметом ургентной неврологии. При терапии хронической неврологической патологии применяются далеко не все группы препаратов и, как правило, только как компонент комплексного лечения.

НООТРОПЫ

Ноотропы (греч.: *noos* — мышление, разум; *tropos* — направление) — это лекарственные вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения как у здорового человека, так и у больного [17, 18]. Ноотропное действие лекарственного средства напрямую связано с воздействием на определенные структуры головного мозга. Однако улучшить высшие интегративные функции мозга (как правило, при их патологическом снижении) можно и опосредованно, например, за счет улучшения мозгового кровообращения и микроциркуляции или оптимизации метаболических процессов в нейроне. Во втором случае будет корректным говорить не о «ноотропном эффекте», а о «нейрокорректирующем или психоэнергитизирующем действии» препаратов. Исходя из данных предпосылок, группа ноотропов суживается до тех немногочисленных соединений, для которых влияние на когнитивные функции является доминирующим эффектом, а не дополнительным или косвенным действием. Это производные пирролидина (пирацетам, прамирацетам, фенилпирацетам) и регуляторные нейропептиды (ноопепт, семакс, селанк).

Механизм действия ноотропов сложен, многосторонен и до конца не изучен. Существует аргументированная точка зрения, что после проникновения через ГЭБ ноотропы подвергаются метаболизму с образованием соединений структурно сходных с эндогенными агентами, регулируемыми процессами образования памятного следа и интегративной деятельности мозга. Хотя не исключено воздействие ноотропов на процессы синтеза и деградации данных соединений [18, 33, 43–45].

Условно среди ноотропных препаратов можно выделить два поколения: к I поколению относятся производные пирролидина (пирацетам, прамирацетам, фенилпирацетам), основной эффект которых — усиление начальной обработки информации и консолидации памяти; ко II поколению — синтетический аналог «дипептида памяти» ноопепт и аналог регуляторных пептидов семакс, которые, в отличие от производных пирролидина, действуют на все три фазы образования памятного следа (процессинга): начальную обработку информации, консолидацию и извлечение информации.

Пирацетам. История клинического применения пирацетама насчитывает пять десятилетий. Впервые он появился на рынке в 1972 г. под названием «Ноотропил®» как препарат для лечения нарушений памяти и равновесия. В последующие годы появились другие пирацетамоподобные соединения, преимущественно используемые для лечения когнитивных нарушений: прамирацетам, фенилпирацетам, оксирацетам и анирацетам (последние два препарата более не используются) [18, 44].

Наиболее выражен положительный клинический эффект пирацетама у пациентов с легкими когнитивными нарушениями возрастного характера и в восстановительном периоде ишемического инсульта. Пирацетам в клинике ЦВЗ имеет ряд ограничений: он не показан в остром периоде повреждения мозговой ткани, так как усугубляет энергетический дефицит, направляя

энергообмен по анаэробному пути с образованием лактата (что может вызвать ацидоз); в условиях гипоксии повышает потребность клетки в кислороде (синдром обкрадывания). Противопоказан пирацетам и при геморрагическом инсульте [45].

Фенилпирацетам (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) был внедрен в медицинскую практику под названием «Фенотропил» в 2003 г. Он значительно превосходит аналогичные дозы пирацетама по ноотропной активности и оказывает дополнительные психостимулирующий и анксиолитический эффекты [18].

Прамирацетам является производным пирацетама, у которого амидная группа была заменена на дипропан-2-аминоэтил. Он имеет одинаковую с пирацетамом биодоступность, но большую активность и поэтому используется в меньших дозах. Эффективность прамирацетама была в большей степени выражена у более молодых пациентов, чем у пожилых [18, 44].

Ноопепт (аналог дипептида памяти — этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина): относится ко II поколению ноотропов, проявляет выраженную мнестическую и антиамнестическую активность в значительно меньших дозах и значительно раньше по времени, чем пирацетам [18].

НЕЙРОТРОФИКИ (МОДУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА НЕЙРОТРОФИНОВ)

К данной группе лекарственных веществ относятся препараты, оказывающие прямое влияние на синтез нейротрофических факторов мозга. Поскольку повышение уровня нейротрофинов оказывает и нейропротективное (первичное и вторичное) и нейрометаболическое действие, нейротрофики как минимум являются равноэффективными нейропротекторами и нейрометаболическими одновременно. А наличие дополнительных механизмов воздействия на нервную ткань расширяет их терапевтические возможности.

К настоящему времени однозначно доказано прямое влияние на синтез нейтрофинов у **аналогов регуляторных пептидов**. Регуляторные пептиды (РП) — это универсальные эндогенные биорегуляторы клеточных функций в организме человека и животных. Структурно они относятся к олигопептидам и являются частью сложной системы специализированных молекул-сигнализаторов — переносчиков информации между клетками организма. Их основная функция — интеграция нервной, эндокринной и иммунной систем в единый функциональный континуум [46–49]. Система регуляторных пептидов принимает участие в регуляции практически всех физиологических реакций организма, поддерживая жизненно важное равновесие (гомеостаз) всех его систем. Характерной чертой системы регуляторных пептидов является наличие у большинства из них полифункциональности — способности каждого соединения оказывать влияние на несколько физиологических функций. К настоящему времени известно более 10 000 различных РП [48].

В мозговой ткани РП способствуют нормализации уровня нейротрофических факторов, которые, с одной стороны, угнетают различные механизмы патологического каскада, а с другой — стимулируют репаративные процессы. Это повышает функциональную пластичность мозговой ткани (увеличивается количество и качество межнейронных связей) и способствует более полноценному восстановлению утраченных функций [46–48].

В неврологии из группы аналогов регуляторных пептидов применяется семакс, а в психоневрологии — селанк. Семакс является синтетическим пептидом, созданным на основе фрагмента АКГГ₄₋₇ (Met-Glu-His-Phe), обладающего выраженной физиологической активностью в отношении ЦНС при отсутствии какой-либо гормональной активности. Для защиты от гидролизующего действия пептидаз к нему был присоединен трипептид Pro-Gly-Pro, обладающий в свою очередь нейропротективной активностью [46].

Основа терапевтического действия семакса при ЦВЗ — нормализация в мозговой ткани уровня нейротрофических факторов: он стимулирует экспрессию генов большинства нейротрофинов (нейротрофинов-3, -4, -5, фактора роста нервов — NGF и фактора роста и дифференцировки мозга — BDNF), синтез м-РНК как самих нейротрофинов, так и их рецепторов, повышает уровень нейротрофинов в мозговой ткани [50–53]. Как регулятор синтеза нейротрофинов мозга, семакс уже является равно эффективным нейропротектором (снижает вероятность первичной и отсроченной нейрональной гибели) и нейрометаболик [54]. Кроме данного механизма нейропротективного действия семакс снижает уровень глутаматной эксайтотоксичности за счет ускорения транспорта глутамата и аспартата из синаптической щели в астроглию; обладает антиоксидантной активностью, связанной с повышением уровня активности супероксиддисмутазы и прямым мембранопротективным действием, которое реализуется за счет изменения физико-химических свойств глицеролипидных мембран [46, 48].

Семакс обладает и выраженным ноотропным действием, механизм которого связан с увеличением уровня фосфорилирования CREB (cyclic AMP response element-binding protein) в нейронах [55]. Важным фармакодинамическим свойством семакса является его способность регулировать функциональную активность основных нейромедиаторных систем головного мозга: холинергической, серотонинергической и дофаминергической [46].

За счет влияния на синтез нейротрофинов и собственных прямых эффектов семакс предупреждает гибель нейронов зоны пенумбры, препятствует развитию патологического апоптоза, способствует восстановлению межнейрональных связей и функции глиальных клеток, способствует скорейшему образованию и/или восстановлению памятного следа; улучшает высшие корковые функции (внимание, координация движений, речь, мышление) [46, 48, 55]. И как итог, снижаются смертность и инвалидизация больных при ЦВЗ, скорость прогрессирования заболевания; ускоряется выздоровление (или увеличивается время ремиссии) пациентов, повышается степень их социализации [56–60].

Литература

1. Хасанова Л. Т. Генетические факторы развития инсульта. РМЖ. 2019; (7): 34–36.
2. Иванова Г. Е. Инновации в реабилитации больных после инсульта на амбулаторном этапе. РМЖ. 2019; (4): 100–104.
3. Костенко Е. В., Петрова Л. В. Патологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии. Медицинский совет. 2019; (1): 24–30.
4. Табеева Г. Р. Роль цереброваскулярной патологии в развитии деменции смешанного генеза. РМЖ. 2018; (12): 16–20.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные группы нейротропных средств в той или иной степени являются компонентами нейропротективной терапии в неврологии, которую можно определить как своевременное адекватное воздействие на системном и нейрональном уровне на все факторы патогенеза, нарушающие нейрональный гомеостаз. Нейропротекция может быть эффективной только при одновременном применении комплекса мероприятий, обеспечивающих сохранение жизнеспособности нейронов [61]. В частности, это поддержание артериального давления на цифрах, обеспечивающих адекватную церебральную перфузию и коррекция гомеостаза интракраниальных жидкостей. Краеугольный камень нейропротективной терапии — активация механизмов защиты нейронов, эндотелиальных и глиальных клеток от повреждающего воздействия гипоксии нейротропными препаратами [11].

Раннее применение нейропротекторов при острых ЦВЗ позволяет [19]: 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и малых инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; 3) удлинить период терапевтического окна, расширяя возможности для реперфузионной терапии (тромболитика); 4) осуществлять защиту от дополнительного реперфузионного (гиперосмолярного и оксидантного) повреждения при ишемическом инсульте.

Большинство рассматриваемых препаратов более эффективны при первичной нейропротекции, которая направлена на прерывание последовательности реакций (прежде всего глутамат-кальциевого каскада), вызывающих поражение нейронов. Наибольшей эффективности она достигает в рамках «терапевтического окна», когда поражение нервной ткани еще не стало необратимым [11]. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов гибели нервных клеток: блокада биосинтеза провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, аутоиммунной агрессии, снижение выраженности оксидантного стресса, торможение апоптоза, усиление нейротрофического обеспечения. Ноотропы преимущественно используются для лечения когнитивных расстройств.

Наиболее универсальны препараты группы нейротрофиков: их типичный представитель семакс обладает знаковой первичной и вторичной нейропротективной активностью, он равно эффективный нейропротектор и нейрометаболик, а также обладает выраженным ноотропным действием. Полипотентность эффектов семакса в ряде случаев позволяет проводить монотерапию, снижая лекарственную нагрузку на пациента.

5. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circulation research*. 2017; 120 (3): 573–591.
6. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, et al. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018; 63 (828): 24–27.
7. Smith E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci*. 2017; 131 (11): 1059–1068.
8. Рачин А. П., Тынтерова А. М., Нувахова М. Б., Рачин С. А. Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга. *Medical Review*. 2019; (4): 87–90.

9. Воробьева О. В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена). РМЖ. 2018; (5): 26–31.
10. Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Дорогинина А. Ю., Рачин А. П. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к оптимальной терапии. РМЖ. 2015; (12): 664–668.
11. Karsy M, Brock A, Guan J, Taussky P. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurosurg Focus*. 2017; 42 (4): 3.
12. Reis C, Akyol O, Ho WM, Araujo C, Huang L, Applegate JH. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4863079.
13. Сметнева Н. С., Голобородова И. В., Попкова А. М., Самойлова Н. В., Игонина Н. П., Шатрова Г. В. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общеврачебной практике. РМЖ. 2018; (7): 15–22.
14. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304 (12): 1598–1614.
15. Зозуля И. С., Мартынюк В. Ю., Майструк О. А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. Киев: Интермед. 2005; 132 с.
16. Цыган В. Н., Гурская О. Е., Ильинский Н. С. Этиопатогенетическая нейрорепаративная терапия энцефалопатий. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; (1): 139–144.
17. Титова Н. В. Современный взгляд на ноотропную терапию. РМЖ. 2007; (24): 1846–1851.
18. Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы с современной клинической нейрофармакологии. Международный неврологический журнал. 2015; (32): 20–27.
19. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Платонова И. А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium medicum*. 2012; (24): 56–60.
20. Чимагомедова А. Ш., Левин О. С., Скрипкина Н. А., Гудорова Д. А., Васенина Е. Е. Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции. РМЖ. 2017; (21): 1512–1517.
21. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002; (33): 1834–1839.
22. Foo K, Blumenthal L, Man HY. Regulation of neuronal bioenergy homeostasis by glutamate. *Neurochem Int*. 2012; 61 (3): 389–396.
23. Камчатнов П. Р., Михайлова Н. А., Жданова С. В. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Трудный пациент. 2010; 8 (6–7): 26–33.
24. Машин В. В., Белова В. А., Дудиков Е. М., Бергельсон Т. М., Ланков В. А., Закураева К. А. Эффективность препарата рекогнан у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; (10): 44–48.
25. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть I). Санкт-Петербург: ФАРМиндекс-Практик. 2004; 72 с.
26. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glycerolphosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013; 10(10): 1070–1079.
27. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016; 63 (03): 1–73.
28. Ponto LL, Schultz SK. Ginkgo biloba extract: Review of CNS effects. *Ann Clin Psych*. 2003; (15): 109–119.
29. Cisneros-Mejorado A, Gottlieb M, Ruiz A, Chara JC. Blockade and knock-out of CALHM1 channels attenuate ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 271678X17713587.
30. Stepanichev M, Onufriev M, Aniol V, et al. Effects of cerebrolysin on nerve growth factor system in the aging rat brain. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2017; 35 (6): 571–581.
31. Дьяконов М. М., Шабанов П. Д. К вопросу о нейропротективном действии пептидных препаратов. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011; 1 (33): 23–28.
32. Ковалёв Г. И. Роль рецепторного компонента в нейрорхимическом механизме действия Пантогама и Пантогам актив. В кн.: Пантогам® и Пантогам актив®. Клиническое применение и фундаментальные исследования / под ред. В. М. Копелевича. М.: Триада-фарм. 2009; 129–139.
33. Дума С. Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. Фарматека. 2010; (15): 96–100.
34. Шахларонова Н. В., Кадыков А. С. Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы. Возможности применения Актовегина. РМЖ. 2008; (26): 1722–1727.
35. Гимоян Л. Г., Силванян Г. Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции. РМЖ. 2017; (21): 1518–1524.
36. Zhu Y, Zhang G, Zhao J et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig*. 2013; 33(10): 755–760.
37. Chiechio S, Canonico P, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (11): 11–13;
38. Li S, Chen X, Li Q et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2016; (7): 777–785.
39. Montenegro L, Turnaturi R, Parenti C, Pasquinucci L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8 (2): 122–134.
40. Jaber S, Polster BM. Idebenone and Neuroprotection: Antioxidant, Pro-oxidant, or Electron Carrier? *J Bioenerg Biomembr*. 2015; (47): 111–118.
41. Fadda LM, Hagar H, Mohamed AM, Ali HM. Quercetin and Idebenone Ameliorate Oxidative Stress, Inflammation, DNA damage, and Apoptosis Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles in Rat Liver. Dose Response. 2018; 16 (4): 1559.
42. Winblad B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2008; (11): 169–182.
43. Сычев Д. А., Герасимова К. В., Отделенов В. А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога. РМЖ. 2012; (15): 957.
44. Черный Т. В., Андропова И. А., Черный В. И., Городник Г. А. Алгоритм подбора эффективной и безопасной дозы введения Тиоцетама на госпитальном этапе лечения острой церебральной недостаточности. Медицина неотложных состояний. 2010; 1(26).
45. Мясоедов Н. Ф. Инновационные лекарства: от фундаментальных исследований к производству. Вестник Российской академии наук. 2016; (6): 488–494.
46. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and Diseases*. 2015; 6 (5): 331–341.
47. Kolomin T, Shadrina M, Slominsky P, Limborska S, Myasoedov N. A new generation of drugs: synthetic peptides based on natural regulatory peptides. *Neuro-science & Medicine*. 2013; (4): 223–252.
48. Xuejuan Z, Gareth L, Jianfeng F. Coherent peptide-mediated activity in a neuronal network controlled by subcellular signaling pathway: Experiments and modeling. *Journal of Biotechnology*. 2010; (149): 215–225.
49. Фирстова Ю. Ю., Долотов О. В., Кондрахин Е. А., Дубынина Е. В., Гривенников И. А., Ковалев Г. И. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения. Экспер. и клин. фармакол. 2009; (6): 3–6.
50. Dolotov OV, Karpenko EA, Inozemtseva LS, et al. Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. *Brain Res*. 2006; (1): 54–60.
51. Bezuglov VV, Akimov MG, Gretskaia NM, et al. The Study of the Neurotropic Peptides Role in Cell Responses Regulation. *Horizons in Neuroscience Research*. 2015; (21): 151–170.

52. Medvedeva EV, Dmitrieva VG, Povarova OV, et al. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*. 2014; 15(1): 1–12.
53. Полякова А. В. Нейропротективная терапия вне «терапевтического окна»: возможности семакса. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014; (5): 54–60.
54. Дубынина Е. В., Долотов О. В. Транскрипционный фактор CREB и процессы формирования памяти. *Нейрохимия*. 2009; (3): 181–190.
55. Аубекова О. М., Климова Е. А. Терапевтическая эффективность «Семакса 1%» при различных формах острого нарушения мозгового кровообращения. *Справочник врача общей практики*. 2015; (2): 41–47.
56. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Чуканова Е. И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Лечение нервных и психических заболеваний. 2005; (2): 35–40.
57. Иванова Н. Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; (2): 2–8.
58. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Костенко Е. В., Петрова Л. В., Бобырева С. Н. Влияние применения семакса и времени начала реабилитационных мероприятий на динамику содержания в крови нейротрофического фактора головного мозга, восстановление двигательных нарушений и функциональной активности у больных, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018 (3): 64–70.
59. Коцюбинская Ю. В., Казаков А. В., Сафонова Н. Ю. Влияние Семакса на эмоциональное состояние и когнитивные процессы у больных ишемическим инсультом в остром периоде. *Медицинский алфавит*. 2019; (24): 38–41.
60. Румянцева С. А., Силина Е. В., Свищева С. П., Шучалин О. Г., Корюкова И. В., Елисеев Е. В. Комплексная нейропротекция у больных с сосудистой патологией мозга. *РМЖ*. 2010; (17): 1124.
61. Saver JL. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. Therapies that target the brain in stroke patients will increasingly complement and enhance traditional vasotherapeutics. *Rev Neurol Dis*. 2010; 7 (Suppl 1): S14–21.

References

1. Hasanova LT. Geneticheskie faktory razvitiya insul'ta. *RMZH*. 2019; (7): 34–36. Russian.
2. Ivanova GE. Innovacii v reabilitacii bol'nyh posle insul'ta na ambulatornom etape. *RMZH*. 2019; (4): 100–104. Russian.
3. Kostenko EV, Petrova LV. Patofiziologicheskie osobennosti hronicheskikh cereb-rovaskulyarnykh zabolevanij i vozmozhnosti kompleksnoj nejroprotektivnoj terapii. *Medicinskij sovet*. 2019; (1): 24–30. Russian.
4. Tabeeva GR. Rol' cerebrovaskulyarnoj patologii v razvitii demencii smeshannogo geneza. *RMZH*. 2018; (12): 16–20. Russian.
5. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circulation research*. 2017; 120 (3): 573–591.
6. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, et al. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018; 63 (828): 24–27.
7. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci*. 2017; 131 (11): 1059–1068.
8. Rachin AP, Tynterova AM, Nuvahova MB, Rachin SA. Nejropeptidnaya terapiya ko-gnitivnykh rasstrojstv na fone hronicheskoy ishemii golovnogogo mozga. *Medical Review*. 2019; (4): 87–90. Russian.
9. Vorob'eva OV. Hronicheskaya ishemiya golovnogogo mozga: ot patogeneza k terapii (reko-mendacii nevrologu ambulatornogo zvena). *RMZH*. 2018; (5): 26–31. Russian.
10. Vygovskaya SN, Nuvahova MB, Doroginina AY, Rachin AP. Hronicheskaya ishemiya golovnogogo mozga — ot pravil'noj diagnostiki k optimal'noj terapii. *RMZH*. 2015; (12): 664–668. Russian.
11. Karsy M, Brock A, Guan J, Taussky P. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurourg Focus*. 2017; 42 (4): 3.
12. Reis C, Akyol O, Ho WM, Araujo C, Huang L, Applegate JH. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4863079.
13. Smetneva NS, Goloborodova IV, Popkova AM, Samojlova NV, Igonina NP, Shatrova GV. Terapiya kognitivnykh narushenij pri hronicheskoy ishemii golovnogogo mozga v obshchevrachebnoj praktike. *RMZH*. 2018; (7): 15–22. Russian.
14. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304 (12): 1598–1614.
15. Zozulya IS, Martynyuk VYu, Majstruk OA. Nejroprotektory, nootropy, nejrome-tabolity v intensivnoj terapii porazhenij nervnoj sistemy. *Kiev: Intermed*. 2005; 132 s. Russian.
16. Cygan VN, Gurskaya OE, Il'inskiy NS. Etiopatogeneticheskaya nejroreparativnaya terapiya encefalopatij. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2018; (1): 139–144. Russian.
17. Titova NV. Sovremennyj vzglyad na nootropnyu terapiyu. *RMZH*. 2007; (24): 1846–1851. Russian.
18. Evtushenko IS. Nootropy i nejroprotektory s sovremennoj klinicheskoy nejrofar-makologii. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2015; (32): 20–27. Russian.
19. Gusev EI, Skvorcova VI, Platonova IA. Terapiya ishemicheskogo insul'ta. *Consilium medicum*. 2012; (24): 56–60. Russian.
20. Chimagomedova ASH, Levin OS, Skripkina NA, Gutorova DA, Vasenina EE. Voz-mozhnosti primeneniya memantina v rannej terapii postinsul'tnoj demencii. *RMZH*. 2017; (21): 1512–1517. Russian.
21. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stofferl A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002; (33): 1834–1839.
22. Foo K, Blumenthal L, Man HY. Regulation of neuronal bioenergy homeostasis by glutamate. *Neurochem Int*. 2012; 61 (3): 389–396.
23. Kamchatnov PR, Mihajlova NA, Zhdanova SV. Korrekciya svobodnoradikal'nogo okis-leniya u bol'nyh s rasstrojstvami mozgovogo krovoobrashcheniya. *Trudnyj pacient*. 2010; 8 (6–7): 26–33.
24. Mashin VV, Belova VA, Dudikov EM, Bergel'son TM, Lankov VA, Zakuraeva KA. Effektivnost' preparata rekognan u pacientov v ostrom periode ishemicheskogo in-sul'ta. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. C. C. Korsakova*. 2017; (10): 44–48.
25. Okovityj SV. Klinicheskaya farmakologiya antigipoksantov (chast' I). *Sankt-Peterburg: FARMindex-Praktik*. 2004; 72 s.
26. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glycerolphosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013; 10 (10): 1070–1079.
27. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016; 63 (03): 1–73.
28. Ponto LL, Schultz SK. Ginkgo biloba extract: Review of CNS effects. *Ann Clin Psych*. 2003; (15): 109–119.
29. Cisneros-Mejorado A, Gottlieb M, Ruiz A, Chara JC. Blockade and knock-out of CALHM1 channels attenuate ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 271678X17713587.
30. Stepanichev M, Onufriev M, Aniol V, et al. Effects of cerebrolysin on nerve growth factor system in the aging rat brain. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2017; 35 (6): 571–581.
31. D'yakonov MM, SHabanov PD. K voprosu o nejroprotektivnom dejstvii peptidnykh preparatov. *Vestnik Rossijskoj Voennomedicinskoj akademii*. 2011; 1(33): 23–28. Russian.
32. Kovalyov GI. Rol' receptornogo komponenta v nejrohimicheskom mekhanizme dejstviya Pantogama i Pantogam aktiva. V kn.:

- Pantogam® i Pantogam aktiv®. Klinicheskoe primeneniye i fundamental'nye issledovaniya./pod red. V. M. Kopelevicha. M.: Triada-farm. 2009; 129–139. Russian.
33. Duma SN. Ocenka klinicheskoy effektivnosti nejroprotektorov, vliyayushchih na sistemu gamma-aminomaslyanoj kisloty, pri lechenii kognitivnyh rasstrojstv u pacientov s discirkulyatornoj encefalopatiej I–II stadij. Farmateka. 2010; (15): 96–100. Russian.
 34. Shahparonova NV, Kadykov AS. Nejrometabolicheskaya terapiya bol'nyh s zabolevaniyami nervnoj sistemy. Vozmozhnosti primeneniya Aktovegina. RMZH. 2008; (26): 1722–1727. Russian.
 35. Gimoyan LG, Silvanyan GG. Primeniye mildronata v lechenii kognitivnyh narushenij pri sosudistoj demencii. RMZH. 2017; (21): 1518–1524. Russian.
 36. Zhu Y, Zhang G, Zhao J, et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. Clin Drug Investig. 2013; 33(10): 755–760.
 37. Chiechio S, Canonico P, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. Int J Mol Sci. 2018; 19 (11): 11–13;
 38. Li S, Chen X, Li Q, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. J Diabetes Investig. 2016; (7): 777–785.
 39. Montenegro L, Turnaturi R, Parenti C, Pasquinucci L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. Nanomaterials (Basel). 2018; 8 (2): 122–134.
 40. Jaber S, Polster BM. Idebenone and Neuroprotection: Antioxidant, Pro-oxidant, or Electron Carrier? J Bioenerg. Biomembr. 2015; (47): 111–118.
 41. Fadda LM, Hagar H, Mohamed AM, Ali HM. Quercetin and Idebenone Ameliorate Oxidative Stress, Inflammation, DNA damage, and Apoptosis Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles in Rat Liver. Dose Response. 2018; 16 (4): 1559.
 42. Winblad B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. CNS Drug Rev. 2008; (11): 169–182.
 43. Sychev DA, Gerasimova KV, Otdelenov VA. Piracetam i piracetamopodobnye preparaty: vzglyad klinicheskogo farmakologa. RMZH. 2012; (15): 957. Russian.
 44. CHernij TV, Andronova IA, CHernij VI, Gorodnik GA. Algoritm podbora effektivnoj i bezopasnoj dozy vvedeniya Tiocetama na gospital'nom etape lecheniya ostroj cerebral'noj nedostatochnosti. Medicina neotlozhnyh sostoyanij. 2010; 1 (26). Russian.
 45. Myasoedov NF. Innovacionnye lekarstva: ot fundamental'nyh issledovanij k proizvodstvu. Vestnik Rossijskoj akademii nauk. 2016; (6): 488–494. Russian.
 46. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging and Diseases. 2015; 6 (5): 331–341.
 47. Kolomin T, Shadrina M, Slominsky P, Limborska S, Myasoedov N. A new generation of drugs: synthetic peptides based on natural regulatory peptides. Neuro-science & Medicine. 2013; (4): 223–252.
 48. Xuejuan Z, Gareth L, Jianfeng F. Coherent peptide-mediated activity in a neuronal network controlled by subcellular signaling pathway: Experiments and modeling. Journal of Biotechnology. 2010; (149): 215–225.
 49. Firstova YY, Dolotov OV, Kondrahin EA, Dubynina EV, Grivennikov IA, Kovalev GI. Vliyaniye nootropnyh preparatov na uroven' BDNF v gippokampe i kore mozga myshej s razlichnoj effektivnost'yu issledovatel'skogo povedeniya. Ekspert i klin farmakol. 2009; (6): 3–6. Russian.
 50. Dolotov OV, Karpenko EA, Inozemtseva LS, et al. Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. Brain Res. 2006; (1): 54–60. Russian.
 51. Bezuglov VV, Akimov MG, Gretskeya NM, et al. The Study of the Neurotropic Peptides Role in Cell Responses Regulation. Horizons in Neuroscience Research. 2015; (21): 151–170.
 52. Medvedeva EV, Dmitrieva VG, Povarova OV, et al. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis. BMC Genomics. 2014; 15(1): 1–12.
 53. Polyakova AV. Nejroprotektivnaya terapiya vne «terapevicheskogo okna»: vozmozhnosti semaksa. Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejrohirurgii. 2014; (5): 54–60. Russian.
 54. Dubynina EV, Dolotov OV. Transkripcionnyj faktor CREB i processy formirovaniya pamyati. Nejrohimiya. 2009; (3): 181–190. Russian.
 55. Aubekova O.M, Klimova EA. Terapevicheskaya effektivnost' «Semaksa 1%» pri razlichnyh formah ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Spravochnik vracha obshchej praktiki. 2015; (2): 41–47. Russian.
 56. Gusev EI, Skvorcova VI, CHukanova EI. Semax v profilaktike progressirovaniya i razvitiya obostrenij u bol'nyh s discirkulyatornoj encefalopatiej. Lecheniye nervnyh i psichicheskikh zabolevanij. 2005; (2): 35–40. Russian.
 57. Ivanova NE. Rezul'taty primeneniya preparata Semax pri kognitivnyh narusheniyah v ostrom periode ishemiceskogo insulta i pri hronicheskoy ishemii mozga. Effektivnaya farmakoterapiya. 2012; (2): 2–8. Russian.
 58. Gusev EI, Martynov M.Y, Kostenko EV, Petrova LV, Bobyrevva SN. Vliyaniye primeneniya semaksa i vremeni nachala reabilitacionnyh meropriyatij na dinamiku sodержaniya v krovi nejrotroficheskogo faktora golovnogo mozga, vosstanovlenie dvigatel'nyh narushenij i funkcional'noj aktivnosti u bol'nyh, perenesshikh ishemiceskij insult. ZHurnal nevrologii i psixiatrii im. C. C. Korsakova. 2018 (3): 64–70. Russian.
 59. Kocyubinskaya YV, Kazakov AV, Safonova Vliyaniye Semaksa na emocional'noe sostoyaniye i kognitivnye processy u bol'nyh ishemiceskim insultom v ostrom periode. Medicinskij alfavit. 2019; (24): 38–41.
 60. Romyanceva SA, Silina EV, Svishcheva SP, SHuchalin OG, Koryukova IV, Eliseev EV. Kompleksnaya nejroprotekcija u bol'nyh s sosudistoj patologiej mozga. RMZH. 2010; (17): 1124. Russian.
 61. Saver JL. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. Therapies that target the brain in stroke patients will increasingly complement and enhance traditional vasoterapeutics. Rev Neurol Dis. 2010; 7 (Suppl 1): S14–21.