

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

DOI 10.26163/GIEF.2019.23.1.013
УДК 616.89-008:615.21

V.C. Bolotova, E.B. Shustov

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF COGNITIVE DISORDERS: MODERN VIEW OF MECHANISMS OF ACTION AND DEVELOPMENT PROSPECTS FOR NOOTROPIC DRUGS

Vera Bolotova – senior lecturer, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health, PhD in Pharmaceutical Science, St. Petersburg; e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com.

Evgeny Shustov – chief researcher, the Institute of Toxicology, professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Laureate of the State Prize of the Russian Federation in Science and Engineering, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; e-mail: shustov-msk@mail.ru.

Widespread cognitive disorders in the elderly accompanied by various diseases and injuries resulting in socialization problems, lower quality of life, and invalidity make the problem of their effective treatment socially important. Currently, there is no highly effective treatment for cognitive disorders having universal effect in various mechanisms of brain injury. We analyze the morphological and molecular mechanisms of action of nootropic drugs and aspects related to the spiny apparatus of postsynaptic neuronal structures of memory. We suggest developing the new compounds based on HCA2 receptor agonist, receptors of neurotrophines, AMPA-receptors, receptors of neurosteroides, decreasing hiperphosphorilation of Tau proteins in Alzheimer's disease, among the derivatives of antifeine and aminoethanol.

Keywords: Alzheimer's disease; brain diseases; cognitive disorders; prophylactics; nootropic drugs.

В.Ц. Болотова, Е.Б. Шустов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГРУППЫ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вера Цезаревна Болотова – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета МЗ РФ, кандидат фармацевтических наук, г. Санкт-Петербург; e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com.

Евгений Борисович Шустов – главный научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета МЗ РФ, академик РАЕН, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; e-mail: shustov-msk@mail.ru.

Широкое распространение когнитивных расстройств у людей пожилого возраста, которые в том числе при различных заболеваниях и травмах сопровождаются нарушениями социализации, качества жизни, инвалидизацией, делает проблему их эффективного лечения социально значимой. В настоящее время не существует высокоэффективных средств лечения когнитивных расстройств, обладающих универсальным действием

при различных механизмах нарушений функции мозга. В статье анализируются морфологические и молекулярные механизмы и аспекты действия ноотропных препаратов, связанные с работой шипикового аппарата постсинаптических структур нейронов памяти. В качестве перспективных направлений развития группы ноотропных средств предлагается разработка новых соединений на основе агониста NCA2 рецепторов, рецепторов нейротрофинов, AMPA-рецепторов, рецептора нейростероидов, уменьшения гиперфосфорилирования tau белков при болезни Альцгеймера, среди производных антифеина и аминэтанола.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; заболевания головного мозга; когнитивные расстройства; профилактика; ноотропные средства.

Центральная нервная система человека и головной мозг как ее главный морфофункциональный орган в силу своей структурной сложности и многофункциональности является одним из самых уязвимых органов человеческого организма. Заболевания нервной системы и сопровождающие их расстройства психической деятельности являются не только одной из самых частых причин обращений за медицинской помощью, но и ведут к нарушениям социализации пациентов, их трудоспособности, способности к самообслуживанию. Необходимо отметить, что подобная патология охватывает весь возрастной диапазон жизни человека, от рождения (последствия внутриутробной гипоксии плода, детские церебральные параличи) до старческого возраста (болезнь Альцгеймера, возрастная и сосудистая деменция). Согласно популяционным исследованиям, около 5% лиц старше 65 лет страдают деменцией. Еще у 12–17% выявляются когнитивные нарушения, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие выраженности слабоумия [7; 18].

В большинстве случаев заболеваний головного мозга у человека нарушается возможность адекватного взаимодействия с внешним миром, проявляющаяся расстройствами когнитивных функций. Под когнитивными понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых происходит рациональное познание окружающего мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. К ним относятся восприятие, обработка и анализ информации, запоминание, хранение и обмен информацией, построение и осуществление программы действий, ориентация во времени, пространстве и соци-

альном окружении.

Когнитивные нарушения являются полиэтиологическими состояниями. Существует несколько десятков нозологических форм, в рамках которых развиваются когнитивные нарушения. К этим нозологическим формам относятся как первичные заболевания головного мозга, так и различные соматоневрологические и психические расстройства, отрицательно влияющие на когнитивные функции. Основными причинами когнитивных нарушений могут являться:

- нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорее Гентингтона и др.);
- сосудистые заболевания головного мозга (инфаркт мозга, мультиинфарктное состояние, хроническая церебральная ишемия, последствия геморрагического поражения головного мозга, сочетанное сосудистое поражение головного мозга);
- смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные нарушения;
- дисметаболические энцефалопатии (гипоксическая, печёночная, почечная, диабетическая, гипогликемическая, дистиреоидная, дефицитарные состояния (дефицит В₁, В₁₂, фолиевой кислоты, белков),
- токсическая энцефалопатия при промышленных и бытовых отравлениях;
- ятрогенные когнитивные нарушения (на фоне применения холинолитиков, барбитуратов, бензодиазепинов, нейролептиков, солей лития и др.);
- нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания (ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, губчатый энцефалит, последствия острых и подострых менингоэнцефалитов, рассеянный склероз);
- черепно-мозговая травма;

- опухоли головного мозга;
- ликвородинамические нарушения;
- другие заболевания.

В клинической практике выделяют лёгкие, умеренные и тяжёлые когнитивные нарушения. Исторически проблемы когнитивных расстройств изучались преимущественно в рамках понятия «деменция»: термины «деменция», «слабоумие» означают наиболее тяжёлые когнитивные нарушения, приводящие к дезадаптации в повседневной жизни. Лишь впоследствии внимание стали уделять менее выраженным расстройствам. Умеренные когнитивные нарушения, как правило, отражаются в жалобах индивидуума и обращают на себя внимание окружающих; могут препятствовать наиболее сложным формам интеллектуальной активности. Распространённость умеренных когнитивных нарушений среди пожилых лиц достигает 12–17%. Среди неврологических пациентов синдром умеренных когнитивных нарушений встречается в 44% случаев [20]. В соответствии с критериями МКБ-10 для постановки диагноза умеренных когнитивных расстройств необходимо наличие жалобы пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы, снижение памяти, внимания или способности к обучению, которые не достигают степени деменции, имеют в основе органическую природу и не связаны с делирием.

Таким образом, ключевыми в направлениях фармакопрофилактики и фармако-реабилитации когнитивных нарушений могут считаться:

а) улучшение мозгового кровотока и транспорта кислорода и глюкозы к нейронам (цереброваскулярные средства, антиагреганты, ноотропы);

б) снижение чувствительности нервных клеток к повреждению (антиоксиданты и антигипоксанты, ноотропы, некоторые блокаторы кальциевых каналов, блокаторы глутаматных рецепторов, барбитураты, ГАМК-агонисты, бензодиазепины и др.);

в) улучшение трофических процессов в нервной ткани (ноотропы, энергодающие соединения, субстраты и кофакторы

пластического обмена);

г) стимуляторы регенераторных процессов в нейроглие и нейрональной пластичности (ноотропы, биогенные стимуляторы, адаптогены, анаболические нейроромоны);

д) устраняющие последствия возникшего нейронального повреждения (ноотропы, нейропептиды и их аналоги, фосфолипиды и их предшественники, холинэргические средства, стимуляторы других медиаторных систем мозга).

Специализированной группой фармакологических средств, предназначенных для коррекции когнитивных расстройств, являются ноотропные препараты. Ноотропы (от *греч.* «ноос» – мышление, разум; «тропос» – стремление, сродство) – группа лекарственных средств, оказывающих специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные и межполушарные связи [27]. Их ведущим эффектом является нейрометаболическое церебропротекторное действие, т.е. способность стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях (ишемии, интоксикации, травме), восстанавливая уровень обмена веществ, измененного патологическим состоянием, до уровня оптимально функционирующих нейронов [12].

В основе ноотропного действия препаратов лежат два нейрометаболических эффекта: улучшение энергетического статуса клеток мозга и активация пластических процессов в ЦНС за счёт усиления синтеза РНК и белков. Энергетический потенциал нейрона увеличивается в результате облегчения синтеза АТФ, повышения ее концентрации и метаболического оборота. Энергетический потенциал нейрона увеличивается в результате облегчения синтеза АТФ, повышения ее концентрации и метаболического оборота. Например, пирацетам усиливает обмен АТФ, активируя аденилатциклазу в нейронах, повышает активность фермента

синтеза АТФ в митохондриях – аденилаткиназы, увеличивает активность ферментов дыхательной цепи, активизирует гликолитические процессы, повышает утилизацию глюкозы мозгом, препятствует набуханию митохондриальных мембран и разобщению окисления и фосфорилирования при неблагоприятных воздействиях на нейроны [4; 36]. Определенное значение имеет способность ноотропов усиливать транспорт глюкозы, аминокислот и жирных кислот через гематоэнцефалический барьер, снижать уровень лактата.

Усиление синтеза РНК и белков составляет вторую особенность нейрометаболического действия ноотропов. В опытах с включением радиоактивного фосфора установлено, что под влиянием пирацетама активируется биосинтез РНК, белков, липидов [9]. Показана способность препарата предотвращать характерное для старения снижение активности полирибосомального аппарата, ответственного за синтез белков [28]. Важное значение придается влиянию ноотропов на нейромедиаторные системы мозга. В частности, установлена способность пирацетама предотвращать возрастное снижение активности дофамин- и холинэргических структур мозга [16].

На уровне электрофизиологических процессов действие ноотропов проявляется оптимизацией ритмики ЭЭГ, повышением уровня пространственной синхронизации биоэлектрических колебаний, что облегчает иррадиацию процессов возбуждения внутри полушарий мозга и между ними, увеличением пика доминирующего ритма спектра ЭЭГ [10]. Установлен облегчающий эффект ноотропов по отношению эффективности синаптической передачи в структурах мозга, относящихся к памяти и когнитивным функциям, и формирования новых зон синаптических контактов в корковых структурах головного мозга.

Многочисленные исследования последних лет показывают, что морфологическим субстратом ноотропного действия являются постсинаптические дендритные шипики, которые играют важную роль в процессах памяти и обучения [23]. Денд-

ритные шипики являются постсинаптическими структурами, которые устанавливают синаптический контакт с аксонной терминалью и представляют собой чрезвычайно тонкие, порядка 0,1 мкм и короткие, около 1 мкм ответвления дендритов, которые состоят из головки, соединенной с дендритом узкой шейкой. Предполагается, что именно узкая шейка, которая отделяет дендритное древо от головки шипика, обеспечивает компартиментализацию синапса.

В зависимости от соотношения размеров головки и шейки дендритные шипики классифицируются на три категории: грибовидные, тонкие и пеньковые (рис. 1, 2). Общая длина тонкого шипика гораздо больше диаметра шейки, соединяющей дендрит с маленькой головкой, диаметр которой меньше 0,6 мкм. Грибовидный шипик имеет большую головку, диаметр которой больше 0,6 мкм, и узкую короткую шейку. Для пенькового шипика характерно отсутствие шейки, его большая и широкая головка напрямую соединяет его с дендритом.

Одной из основных структур головки дендритного шипика является постсинаптическая плотность (PSD). PSD представляет собой скопление большого количества рецепторов, регуляторных белков и молекул, участвующих в синаптической передаче, таких как ионотропные (NMDA, AMPA) и метаботропные (mGluR) рецепторы глутамата, эффекторные белки, такие как кальций-кальмодулин-зависимая киназа 2 типа (CaMKII), а так же белки каркасного матрикса, такие как белок постсинаптической плотности 95 (PSD-95) [38].

Считается, что грибовидные шипики с большим количеством AMPA и NMDA-рецепторов и, соответственно, большим размером PSD, более чувствительны к глутамату и потому являются активными синапсами. Маленькие шипики являются «молчащими» синапсами, поскольку содержат только NMDA-рецепторы.

Поступление ионов кальция через открывшиеся каналы NMDA рецепторов может запускать различные биохимические каскады, а расположенные на денд-

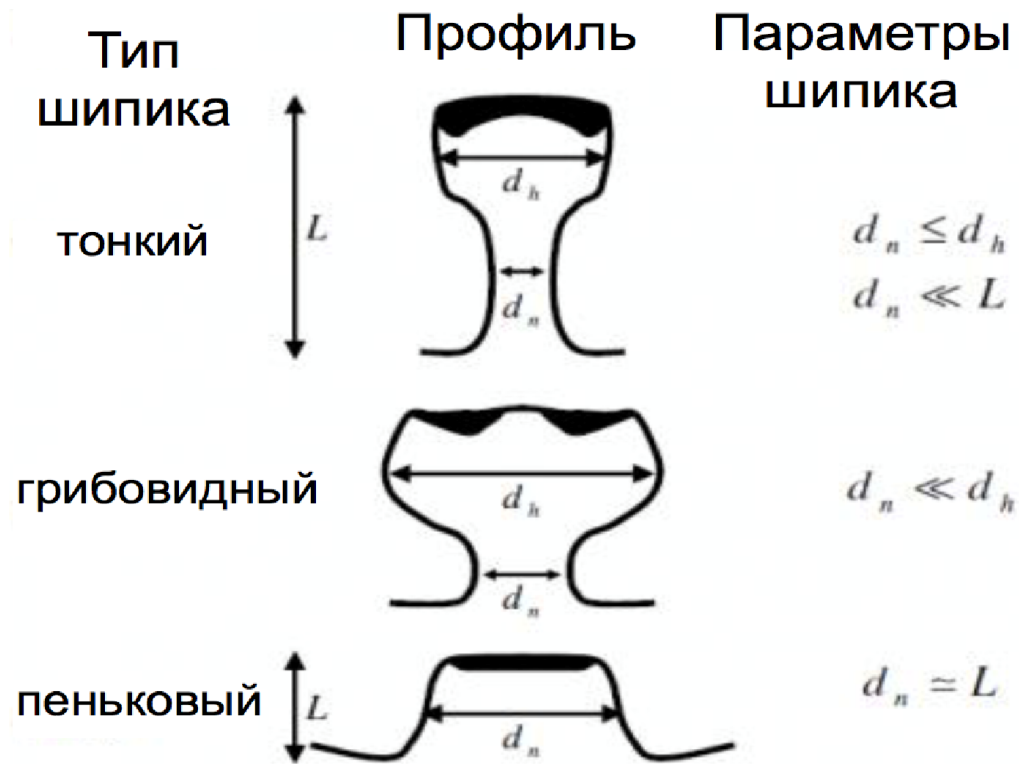


Рис. 1. Классификация дендритных шипиков в зависимости от соотношения параметров общей длины шипика (L), размера головки (d_h) и размера шейки (d_n)
 Источник: составлено по [29].

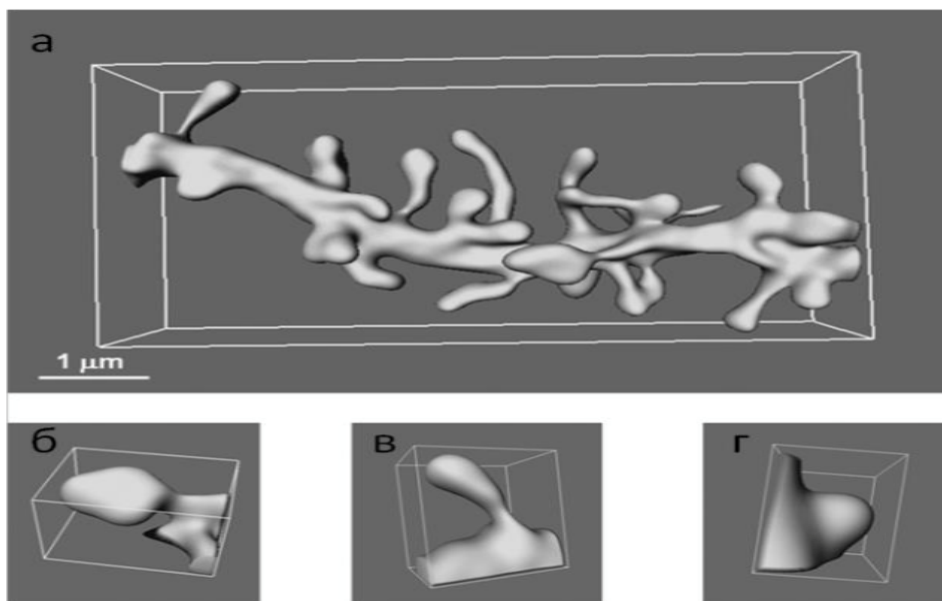


Рис. 2. 3-мерная реконструкции дендрита (а) и дендритных шипиков, иллюстрирующая различные формы шипиков: грибовидные (б), тонкие (в) и пеньковые (г)

Источник: составлено по [31].

ритах шипики выступают в качестве особых функциональных компартментов постсинаптической клетки, которые предотвращает возможную диффузию кальция через другие участки мембраны и, кроме

того, ограничивают действие конкурирующих нейронов на постсинаптическую клетку [37].

Еще одним из биохимических компартментов, необходимых для нормального

функционирования дендритного шипика, является полирибосома, которая располагается у основания дендритного шипика, однако могут транслоцироваться в область головки шипика в ходе долговременной потенциации (Long-term potentiation) [32]. В этой же зоне при активации постсинаптического нейрона находятся митохондрии, обеспечивающие работу нейрональных механизмов необходимой энергией.

Грибовидные шипики формируют наиболее активные синапсы, и именно их присутствие является маркером высокой интегрированности нейрональной сети. Они больше остальных подвержены элиминации с возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях [26]. Были замечены значительные изменения в количестве и морфологии шипиков у людей с неврологическими и психическими расстройствами [34]. Предполагается, что грибовидные шипики являются «шипиками памяти», а механизмы стабилизации грибовидных шипиков лежат в основе формирования и хранения воспоминаний [39].

САМКII является одним из основных белков, ассоциированных с синаптической пластичностью, синтезирующихся на полирибосомах [33]. САМКII является серин-треониновой протеинкиназой, которая фосфорилирует более 30 белков в PSD [43], а после активации кальцием и кальмодулином способна к аутофосфорилированию и в таком состоянии способна регулировать активность рецепторов глутамата как непосредственно, так и опосредованно в течение длительного времени. Более того, САМКII сконцентрирована в PSD и участвует в регуляции синаптической активности, включая величину размера дендритного шипика.

Измененная активность ядерного фактора карраβ (NF-карраβ) в условиях мотивированного поведения, обучения и памяти исследовалась у мышей, у которых отсутствовала субъединица p50 семейства факторов транскрипции NF-карраβ/rel. Установлено, что субъединица p50 в нервной системе служит для ослабления внутриклеточной активности, опосредованной NF-каппа-β, которые физиологически проявляются посредством повышенных стрес-

совых реакций на аверсивные стимулы [30].

Фосфорилирование и перемещение из одной области клетки в другую NMDA-рецепторов регулируется тирозинкиназой Fyn семейства Src посредством динамического взаимодействия с различными структурными протеинами NMDA рецепторного комплекса и является точкой пересечения многих сигнальных путей, которые усиливают экспрессию GluN2B-содержащих NMDA рецепторов. В результате активации D₁-дофаминовых рецепторов и рецепторов, родственных гипофизарному аденилатциклазо-активирующему полипептиду сигнальных путей, отмечается повышение экспрессии GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов. Fyn изменяет порог синаптической пластичности у синапсов в CA1-области гиппокампа [40].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и его рецептор TrkB играют важную роль в обучении и памяти. Стимулирование памяти связано с увеличением образования мРНК BDNF и активацией TrkB в структурах мозга. Уменьшение мозгового нейротрофического фактора или его рецепторов TrkB приводит к ухудшению памяти. Активация митоген-ассоциированной протеинкиназы и сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы способствует усилению BDNF-зависимого обучения и памяти. Взаимодействие сигнализации BDNF/TrkB с NMDA-рецепторами имеет важное значение для пространственного обучения и памяти, а тирозинкиназа семейства Src может сыграть ключевую роль в этом взаимодействии, связывая TrkB с субъединицей глутаматного NMDA-рецептора (NR2B) [42].

Сфингомиелин – ключевой модулятор дендритного цитоскелета. Накопление сфингомиелина снижает уровни метаболитов глутаматных рецепторов типа I (mGluR1/5) на синаптической мембране. При этом нарушается прикрепление мембраны и активности мембранных синаптических факторов RhoA, ROCK и профилина Па. Фармакологическое усиление нейтральной сфингомиелиназы улучшает дефицит моторной функции и памяти у мы-

шей с дефектом обмена сфингомиелина [21].

Натрийуретические пептиды (NP) представляют собой семейство структурно связанных, но генетически отличных пептидов. Недавно установлено, что NP и NPR широко распространены в центральной нервной системе. Предполагается их участие в нейронном развитии, высвобождении нейротрансмиттера, синаптической передаче и нейрозащите посредством активации NPR [25].

Исходя из анализа литературных данных о механизмах ноотропной активности, препараты, относящиеся к этой фармакологической группе, могут быть подразделены на:

а) средства с преимущественным влиянием на энергетические процессы в нейронах (производные пирролидона, энергодающие субстраты, производные кислот цикла Кребса);

б) средства с преимущественно нейротрофическим действием (нейропептиды и их аналоги, олигопептиды, производные витаминов и нейроаминокислот, средства с анаболической гормональной активностью);

в) средства с преимущественным действием в области синаптических мембран и рецепторов (ампакины, холинэргические ноотропы, производные холина и его предшественников, антифеины);

г) препараты с вторичным ноотропным эффектом (цереброваскулярные средства, антиоксиданты, антигипоксанты, адаптогены, актопротекторы);

д) комбинированные ноотропные средства (цереброваскулярные + производные пирролидона, тиатриазолин + пирацетам, оротат + пирацетам).

Анализ литературы по свойствам и особенностям применения ноотропных препаратов разных групп показал, что часть групп представлена достаточным для нужд клинической практики ассортиментом препаратов. Это касается в первую очередь ноотропов – производных пирролидона (рацетамов), пептидных ноотропов, цереброваскулярных ноотропов, включая их комбинации с пирацетамом. Дальнейшее развитие класса ноотропных средств в

этом направлении вряд ли позволит получить новые средства, существенно отличающиеся по эффективности от уже существующих.

Перспективными, на наш взгляд, могут быть подходы, основанные на сочетании рецепторных механизмов регуляции нейрональной активности и когнитивных функций с неспецифическими механизмами расширения энергетических возможностей нейронов и их пластичности. К настоящему времени хорошо известна роль холинорецепторных структур и рецепторов к возбуждающим аминокислотам (NMDA, AMPA) в регуляции процессов памяти, рецепторов нейротрофических факторов и нейростероидов в обеспечении нейрональной пластичности [35], высокоафинных инсулиновых рецепторов в обеспечении работы синаптических дендритных шипиков и транспортировке к ним митохондрий [17], сукцинатных рецепторов в регуляции энергетического обмена клеток в критических для них ситуациях [14].

Кроме сукцинатных рецепторов, в ЦНС встречаются и другие потенциально перспективные мишени, связанные с метаболитами цикла Кребса и позитивными эффектами в отношении нейропротекторной и когнитивной активности. В частности, к таким мишеням могут быть отнесены GPR109A-рецепторы (ранее известные, как тип 1 рецептора к никотиновой кислоте), возбуждаемые кетоновым соединением 3-гидроксипутиратом, никотиновой кислотой, монометилфумаратом [19]. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили обозначение HCA2. Именно с этими рецепторами, на наш взгляд, может быть связано первое направление в развитии класса ноотропных препаратов. Предпосылками к этому являются не только сведения о рецепторе, но и то, что производное фумаровой кислоты диметилфумарат уже разрешено к применению в неврологии. Диметилфумарат (Текфидера) рекомендован FDA для использования в лечении рассеянного склероза [41].

В механизме действия диметилфумарата (и монометилфумарата, до которого препарат быстро метаболизируется) важ-

ную роль играет его способность активировать транслокацию в ядро рецептора к нуклеарному фактору 2 (Nrf2), регулирующего, в том числе, гены антиоксидантного ответа (гемоксигеназа-1 (HMOX1), НАДФ-хинолиноксидоредуктаза 1 (NQO1) и другие). При воздействии диметилфумарата в цитозоле глиальных клеток, олигодендроцитов и нейронов повышается концентрация Nrf2, за которой следуют иммунные цитопротекторные эффекты, снижение морфологических и клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом. В культуре активированных Т-клеток монометилфумарат (основной метаболит диметилфумарата) влияет на цитокиновый профиль (интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5) [22; 24]. Диметилфумарат в качестве регулятора гена реализует своё действие через множественные пути, среди которых цитопротективный каскад p38.

Известно, что болезнь Альцгеймера характеризуется сложной неоднородностью патологических изменений, и любой терапевтический подход требует многоцелевой реализации. Было продемонстрировано, что оксидативный и воспалительный стресс способствуют развитию нейрофиброза и гибели клеток. Диметилфумарат уменьшал выраженность воспаления путем модуляции нейрональной синтазы окиси азота, интерлейкина 1, фактора некроза опухоли, циклооксигеназы 2, и миелопероксидазной активности, снижал концентрацию ионизированного кальций-связанного белка и глиального фибриллярного кислого протеина, оказывал нейропротекторную и иммуномодулирующую активность. Установлено, что ДМФ как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, реализует своё действие через Nrf2/NF-κB-зависимый механизм, регулирующий развитие воспалительного процесса при нейродегенеративных заболеваниях.

Второе направление перспективного развития класса ноотропов может быть связано с поиском соединений, уменьшающих гиперфосфорилирование белка тау и блокаду тау-агрегации, увеличивающие уровень шаперонов в мозге и производящие «очистку» амилоидных бляшек

при болезни Альцгеймера. В настоящее время ведется активное изучение молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания, что, несомненно, приведет к четкому пониманию структуры необходимой молекулярной мишени, что, в свою очередь, позволит решать задачи молекулярного докинга и направленного синтеза целевых молекул. Однако на текущем уровне развития науки это направление пока является еще недостаточно подробно разработанным с теоретической точки зрения.

Третье направление связано с поиском активаторов нейротрофиновой системы и Trk рецепторов, влияющих на экспрессию и секрецию нейротрофинов и одновременно с этим являющихся агонистами и позитивными модуляторами AMPA-рецепторов. Для препаратов, полученных в результате разработки этого направления, можно предполагать высокую нейрореабилитационную активность, особенно у пожилых людей и у лиц с обменными энцефалопатиями. Необходимо отметить, что в последние годы были внедрены в клиническую практику представители группы ампакинов – новой группы ноотропных препаратов, способствующих мозговой активности для увеличения внимания, бдительности, повышения обучаемости и улучшения памяти. Представителями группы являются ампалекс, фарампатор, суниферал. Ампакины получили название от ионотропного глутаматного AMPA-рецептора нейронов, с которым они сильно взаимодействуют, являясь его аллостерическими стимуляторами. Эти препараты применяются для лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, некоторых форм шизофрении, неврологических нарушений, депрессии в пожилом возрасте [8]. Однако потенциал развития этой группы препаратов еще далеко не исчерпан.

Четвертое направление связано с изучением ноотропных свойств нейростероидов (дегидроэпиандростерон (DHEA) и его сульфат (DHEAS) и их аналогов и разработкой новых препаратов на их основе. Для этих препаратов можно предполагать высокую нейротрофическую активность и способность существенно ускорять восстановление функций нейронов при их гипок-

сически-ишемическом повреждении [1].

Пятое направление может быть отнесено к поиску новых ноотропных средств среди производных антифеина. Основанием для этого служит тот факт, что представитель этой группы – препарат этимизол – способен улучшать обмен информацией между нейрональными центрами на уровне межполушарных связей, облегчать формирование артифициальных стабильных функциональных связей мозга [11]. Он оказывает стимулирующее влияние на дыхательный центр и относится к группе дыхательных аналептиков. Вместе с тем он активирует адренкортикотропную функцию гипофиза, что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов в крови. В механизме действия этимизола определённую роль может играть его ингибирующее влияние на фосфодиэстеразу, а также увеличение образования цАМФ, что, в свою очередь, приводит к запуску каскада ферментативных реакций, направленных на активацию метаболических процессов и повышение функциональной активности клеток. Имеются данные, что этимизол потенцирует действие как седативных и наркотических средств, так и стимуляторов головного мозга. Он оказывает стимулирующий эффект на структуры активирующей системы и на диффузную таламокортикальную систему. Имеются работы [2; 3; 5; 6], в которых указывается на то, что этимизол улучшает кратковременную и долговременную память, все показатели умственной работоспособности. Препарат улучшает субъективные ощущения испытуемых, усиливает внимание, оперативную память, снижает тревожность [13].

Шестое направление, на наш взгляд, может быть связано с модификацией структуры аминоэтанола таким образом, чтобы можно было усилить его влияние на нейрональную пластичность. Для этого необходимо повысить липотропность соединения, его способность влиять на синтез и вмешиваться в состояние фосфолипидов мембран нейронов. Применяемые в настоящее время препараты диметиламиноэтанола являются преимущественно прекурсорами ацетилхолина, что, несомненно, важно для развития их ноотропно-

го действия, однако явно недостаточно для обеспечения высокого уровня пластичности синапсов. С учетом общих закономерностей связи «структура-функция» и растворимости веществ в липидах можно предположить, что увеличение длины заместителей при аминокетоне (замена метильных групп на этильные) может усилить мембранные эффекты производные аминоэтанола с сохранением его базовых свойств как типичного ноотропного средства.

Несомненно, перспективным является подход, связанный с объединением в одну молекулярную структуру нескольких фармакофорных группировок, обеспечивающих высокий уровень ноотропной активности для впервые синтезированных лекарственных средств. Так, в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (ректор Наркевич И.А.) недавно разработан и активно изучается новый нейропротектор, являющийся янтарной солью фумаровым эфиром (направление 1) диэтиламиноэтанола (направление 6) [15].

Таким образом, арсенал практического здравоохранения может быть существенно расширен новыми высокоэффективными лекарственными средствами, способными при профилактическом или реабилитационном применении поддерживать (восстанавливать) утраченные в силу возраста или заболеваний (травм) когнитивные функции, что, несомненно, будет играть важную роль в сохранении и повышении качества жизни, возможности социализации таких пациентов, снижения уровня их инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях // *Consilium Medicum*. 2016. № 4. С. 57–61.
2. Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. Л.: Медицина, 1982. 186 с.
3. Бородкин Ю.С., Крауз В.А. Фармакология краткосрочной памяти. М.: Меди-

цина, 1978. 232 с.

4. *Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Хромова И.В.* Диссоциация антиамнестического и противогипоксического эффектов у ноотропов и противогипоксических средств // Фармакология и токсикология. 1987. № 5. С. 12–15.

5. *Зайцев Ю.В., Лосев С.С.* Влияние этимизола на долговременную память // Физиология человека. 1979. № 1. С. 175–177.

6. *Зайцев Ю.В., Шабанов П.Д., Богословская С.И.* Значение антигипоксических свойств этимизола в его ноотропном действии // Фармакология и токсикология. 1988. Т. 51. № 5. С. 27–30.

7. *Захаров В.В.* Ведение пациентов с когнитивными расстройствами // РМЖ. 2007. № 6. С. 510. URL: http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vedenie_pacientov_s_kognitivnymi_narusheniyami/ (дата обращения: 12.01.2018).

8. *Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б.* Фармакологические основы терапии. Тезаурус. М., СПб.: Айсинг, 2018. 288 с.

9. *Кленикова В.А., Глуценко Т.С., Тунева С.* Влияние пирацетама на метаболизм белков в нейронах и глиоцитах некоторых отделов головного мозга крыс // Физиол. журнал СССР. 1982. № 1. С. 9–12.

10. *Крапивин С.В.* Электрофизиологический анализ действия ноотропных препаратов и производных 3-оксипиридина: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1987. 23 с.

11. *Миролюбов А.В.* Использование искусственных функциональных связей мозга для регуляции психофизиологического состояния человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 40 с.

12. *Нисс А.А., Авруцкая И.Г., Серебрякова Т.В.* Применение нейрометаболических стимуляторов (пирацетама, пантогама, пиридитола) в психиатрической практике: Метод. рекомендации. М., 1983. 30 с.

13. *Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В.* Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. СПб.: Наука, 1998. 544 с.

14. *Оковитый С.В., Радько С.В., Шус-*

тов Е.Б. Сукцинатные рецепторы как перспективные мишени фармакотерапии // Химико-фарм. журн. 2015. Т. 49. № 9. С. 24–28.

15. *Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц., Титович И.А.* Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата. Патент РФ RU 2 588 365, зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 03 июня 2016 г. URL: <http://freepatent.ru/patents/2588365> (дата обращения: 12.01.2018).

16. *Островская Р.У.* Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов // Антидепрессанты и ноотропы / Труды ЛНИПНИ им. Бехтерева. Л., 1982. Т. 101. С. 101–113.

17. *Помыткин И.А., Красильникова И.А., Пинелис В.Г., Каркищенко Н.Н.* Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулинорезистентности // Биомедицина. 2018. № 3. С. 17–34.

18. *Слободин Т.А., Горева А.В.* Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы // Международный неврологический журнал. 2012. № 3. С. 161–165.

19. *Шустов Е.Б., Оковитый С.В.* Экс-орфаные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств // Биомедицина. 2015. № 2. С. 15–29.

20. *Яхно Н.Н., Захаров В.В.* Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений // РМЖ. 2007. № 10. С. 797. URL: http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_legkih_i_umerennyh_kognitivnyh_narusheniy/ (дата обращения: 12.01.2018).

21. *Arroyo A.I.* Pharmacological reversal of sphingomyelin-induced dendritic spine anomalies in a Niemann Pick disease type A mouse model // EMBO Mol. Med. 2014. № 6(3). P. 398–413.

22. *Bomprezzi R.* Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2015. V. 8. № 1. P. 20–30.

23. *Bourne J.N., Harris K.M.* Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines // Annu Rev Neurosci. 2008. Vol. 31. P. 47–67.

24. Burness C.B., Deeks E.D. Dimethyl Fumarate: A Review of Its Use in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis // *CNS Drugs*. 2014. V. 28. P. 373–387.
25. Cao L.H., Yang X.L. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system // *Prog. Neurobiol.* 2008. V. 84. № 3. P. 234–248.
26. Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R. Dendritic spine changes associated with normal aging // *Neuroscience*. 2013. V. 251. Oct. 22. P. 21–32.
27. Giurgea C. Clinical significance of nootril: Symposium / USB. Belgium, 1976. P. 1–10.
28. Gobert Y. Nootropil in Neurological and Psychiatric Practice: Material of a symposium / USB. Belgium, 1978. P. 3–5.
29. Harris K.M., Jensen F.E., Tsao B. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: Implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation // *J. Neurosci.* 1992. № 12. P. 2685–2705.
30. Lehmann M.L. NF-kappa B activity affects learning in aversive tasks: possible actions via modulation of the stress axis // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. № 6. P. 1008–1017.
31. McKinney R.A. Physiological roles of spine motility: development, plasticity and disorders // *Biochem. Soc. Trans.* 2005. V. 33. Pt. 6. P. 1299–1302.
32. Ostroff L.E., Fiala J.C., Allwardt B., Harris K.M. Polyribosomes redistribute from dendritic shafts into spines with enlarged synapses during LTP in developing rat hippocampal slices // *Neuron*. 2002. V. 35. № 3. P. 535–545.
33. Otmakhov N, Tao-Cheng JH, Carpenter S, Asrican B, Dosemeci A, Persistent accumulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in dendritic spines after induction of NMDA receptor-dependent chemical long-term potentiation // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 9324–9631.
34. Penzes P., Cahill M.E., Jones K.A., Van Leeuwen J.E. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. № 3. P. 285–293.
35. Rupprecht R., Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives // *TINS*. 1999. V. 27. № 9. P. 410–416.
36. Scandia V. Nootropic drugs // 21 Ann. Czechoslovak Psychopharmacological meeting. Iesenic Spa, 1979. P. 40–54.
37. Spacek J., Harris K.M. Trans-endocytosis via spinules in adult rat hippocampus // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 17. P. 4233–4241.
38. Stewart M.G., Medvedev N.I., Popov V.I., Schoepfer R., Davies H.A. Chemical induced long-term potentiation increases the number of perforated and complex postsynaptic densities but does not alter dendritic spine volume in CA1 of adult mouse hippocampal slices // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 21. № 12. P. 3368–3378.
39. Sun S., Zhang H., Liu J., Popugaeva E. Reduced Synaptic STIM2 Expression and Impaired Store-Operated Calcium Entry Cause Destabilization of Mature Spines in Mutant Presenilin Mice // *Neuron*. 2014. V. 82. № 1. P. 79–93.
40. Trepanier C.H., Jackson M.F., MacDonald J.F. Regulation of NMDA receptors by the tyrosine kinase Fyn // *FEBS*. 2012. V. 279. № 1. P. 12–19.
41. Venci J.V., Gandhi M.A. Dimethyl Fumarate (Tecfidera): A New Oral Agent for Multiple Sclerosis // *Annals of Pharmacotherapy*. 2013. V. 47. № 12. P. 1697–1702.
42. Yamada K., Nabeshima T. Interaction of BDNF/TrkB signaling with NMDA receptor in learning and memory // *Drug News Perspect.* 2004. V. 17. № 7. P. 435–438.
43. Yoshimura Y., Shinkawa T., Taoka M., Kobayashi K., Isobe T., Yamauchi T. Identification of protein substrates of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in the postsynaptic density by protein sequencing and mass spectrometry // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 290. P. 948–954.