

## БИОХИМИЯ

УДК 61:577.1

### **МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОХИМИЧЕСКОГО И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ НООТРОПОВ НА ПЕПТИДЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ И МЕТАБОЛИЗМ В ЦЕЛОМ**

**С.С. Гамзин<sup>1</sup>, Л.В. Алексеева<sup>2</sup>, Г.П. Лапина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Пензенский государственный университет, Пенза

<sup>2</sup>Тверская государственная сельскохозяйственная академия, Тверь

<sup>3</sup>Тверской государственной академии, Тверь

Ноотропы как лекарственные препараты перспективны с позиций фармакологии для коррекции нарушений когнитивной деятельности. Влияние этих препаратов на метаболические процессы может быть оценено с помощью биохимических тестов, в том числе параметров деятельности пептидергической системы. Проведение таких исследований может способствовать выявлению возможного нейрхимического механизма действия этих фармацевтических препаратов, а также послужить базисом для дальнейшего углубленного экспериментального и клинического их изучения. Подобные исследования также важны для оценки возможности и целесообразности разработки новых лекарственных препаратов для комплексной фармакотерапии и фармакопрофилактики целого ряда заболеваний, в том числе неврологического профиля.

**Ключевые слова:** *ноотропы, метаболизм, пептидергическая система, биохимический и фармакологический анализ.*

**Актуальность.** Фармакотерапия нарушений когнитивной деятельности приобретает все большую актуальность в последние десятилетия. Это обстоятельство связано с ростом числа нейродегенеративных и цереброваскулярных патологий населения развитых стран. Клиническая картина данных групп заболеваний включает в себя расстройства внимания, восприятия, памяти, обучения. Терапия подобных патологий включает в себя применение широкой группы лекарственных средств, одной из которых являются ноотропы.

Ноотропные лекарственные средства – большая группа препаратов, способных оказывать стимулирующее действие на высшие интегративные функции мозга, обладающих нейропротекторным действием, низкой токсичностью, облегчающих процессы запоминания и обучения, переключение между разными видами деятельности,

улучшают концентрацию внимания, анализ ситуации и принятия решений, усиливают мотивацию (Воронина, 2000; Коротков, 2003; Ковалев и др., 2007; Лапина, Золотарева, 2009; Золотарева, 2011).

Цель работы – провести комплексный биохимический и фармакологический анализ влияния ноотропов на метаболизм с учетом их действия на пептидергическую систему.

**Характеристика влияния на метаболизм препаратов с ноотропной активностью.** Первый известный препарат, обладающий ноотропной активностью, был синтезирован в 1963 г. в Бельгии и назван пирацетам. Первоначально пирацетам предполагалось использовать в качестве антикинетического средства, поскольку он имеет структуру, подобную основному медиатору ГАМК-ергической системы мозга –  $\gamma$ -аминомасляной кислоте, представленной в циклической форме. Однако исследователи компании UCSV обнаружили у пирацетама свойства иного рода, а именно способность улучшать процессы обучения и запоминания, протекции способности к обучению на фоне состояний их нарушающих, отсутствие выраженных побочных эффектов, обычных для психотропных препаратов (заторможенность, головокружение, седация и т.д.) (Шабалов и др., 2001).

Именно пирацетам стал родоначальником новой группы лекарственных средств, названных ноотропами.

После внедрения пирацетама в клиническую практику начались масштабные исследования по поиску веществ со сходными эффектами действия как среди подобных пирацетаму химических соединений, так и принципиально иных (Бойко и др., 1997; Ахапкина, Воронина, 2005).

Одним из наиболее изучаемых в этом плане препаратов является фенотропил (Тюренок и др., 2009-2011; Самотруева и др., 2009, 2011; Гражданцева и др., 2010; Магомедов, 2011, 2015; Samotrueva et al., 2010). Установлено, что фенотропил и его новые производные РГПУ-138, РГПУ-154, РГПУ-155, РГПУ-216 проявляют выраженное психоиммуномодулирующее действие в условиях ЦФА-иммунодепрессии. Наиболее активными являются фенотропил и его аналог под лабораторным шифром РГПУ-138, способные устранять изменения перекисного окисления липидов и активности каталазы в иммунокомпетентных органах, гипоталамической области головного мозга в условиях воздействия различных видов экспериментального стресса. (Серёжникова, 2012.)

Проведен целенаправленный поиск веществ с нейропротекторным действием среди 43 производных ГАМК - солей и композиций фенибута, карфедона, фепирона, баклофена, мефебута и толибута с метабоактивными органическими кислотами (янтарной,

лимонной, яблочной и др.) и найдены вещества с высокой нейропротекторной активностью. Выделено вещество наиболее перспективное для дальнейшего доклинического изучения в качестве потенциального нейропротектора – соединение РГПУ-147. Показано, что механизм нейропротекторного действия нового производного ГАМК РГПУ-147 вероятно связан с наличием у него способности препятствовать снижению мозгового кровотока в период ишемии, сглаживать феномены гипер- и гипоперфузии в постишемическом периоде (во время реперфузии), улучшать микроциркуляцию в ткани головного мозга, оказывать противогипоксическое действие, уменьшать проявления синдрома повышенной вязкости крови, оказывать антиагрегантное действие. Соединение РГПУ-147 ингибирует процессы перикисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантных систем, способно предупреждать нарушения окислительного фосфолирования митохондрий головного мозга (Бородкина, 2009).

Проведено сравнительное исследование спектра психотропного действия 8 новых производных N-карбомаил-метил-4-фенил-2-пирролидона (фенотропила) и выявлены вещества с высоким антидепрессантным, анксиолитическим, ноотропным эффектом, перспективные для дальнейшего доклинического изучения; проведен анализ спектра и выраженности психотропного действия исследуемых веществ в зависимости от их химической структуры. Новые производные фенотропила существенно отличаются по выраженности и спектру психотропного действия. Ряд новых производных обладает анксиолитическим действием (РГПУ-67, РГПУ-95, РГПУ-207), антидепрессантным (РГПУ-87, РГПУ-95 и РГПУ-134), ноотропным (РГПУ-87, РГПУ-134, РГПУ-96, РГПУ-207) и выраженным церебропротективным (РГПУ-87 и РГПУ-207) действием (Жданова, 2011).

Показано, что модификация структуры активных аналогов ГАМК (фенибута, фенотропила, баклофена и др.) путем химического связывания с органическими кислотами (лимонной, янтарной, яблочной, глутаминовой, никотиновой и др.) является перспективным направлением в плане создания новых нейроиммуномодуляторов. В основе нейроиммуномодулирующего действия аналогов ГАМК лежит способность веществ восстанавливать уровень цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, играющих роль «ключевых» регуляторов нейроиммунных взаимодействий (Самотруева, 2012).

Изучено влияние курсового 7-ми дневного лечебного введения композиций фенибута в наиболее эффективных дозах при фокальной

ишемии, вызванной окклюзией левой средней мозговой артерии. Композиции фенибута (с никотиновой, глутаминовой и в большей степени с салициловой кислотой) улучшают мозговой кровоток и вазодилатирующую функцию эндотелия мозговых сосудов в условиях экспериментальной ишемии головного мозга, снижают выраженность психоневрологических нарушений, проявляют антигипоксические свойства, уменьшают выраженность гиперкоагуляции, повышают активность ферментов антиоксидантной системы (СОД, каталаза), способствуют сглаживанию явлений гипер- и гипоперфузии в период реперфузии (Куркин, 2013.)

**Потенциальные механизмы действия ноотропных препаратов.** Наибольшее распространение получила «мембранная гипотеза». В соответствии с ней реализация эффектов применения пирацетама происходит неспецифическим путем вследствие повышения эластических свойств мембран за счет оптимизации их физико-химических параметров (Winblad., 2005.) Имеются сведения о повышении проницаемости клеточных и митохондриальных мембран нейронов для промежуточных метаболитов основных путей синтеза макроэргических соединений (Malykh, Sadaie, 2010).

Исследования холинергической медиаторной системы, вовлеченной в процессы обучения на фоне действия пирацетама, показывают усиление обратного нейронального захвата холина, а также увеличение плотности холинорецепторов коры головного мозга крыс (Pilch, Muller, 1988, Malykh, Sadaie, 2010). Показано, что пирацетам модулирует активность АМРА-типа глутаматных рецепторов, что увеличивает сродство последних к соответствующим агонистам (Ковалев и др., 2007). Имеются так же сведения о опосредовании действия пирацетама глюкокортикоидами и минералокортикоидами, в отсутствие которых ноотропные эффекты препаратов группы рацетамов не реализуются. (Mondadori et al., 1992; Mondadore, 1993).

Кроме того, показано ускорение утилизации глюкозы головным мозгом (особенно корой больших полушарий), ускорение процессов синтеза и ресинтеза макроэргических соединений, активация пластических процессов, модуляция нейромедиаторных систем (прежде всего холинергической, ГАМК-ергической, глутаматергической), мембраностабилизирующее действие, улучшение микроциркуляции ткани мозга за счет улучшения реологических свойств крови (Кресюн, Рожковский, 1990; Воронина, Середенин, 1998; Нурмухаметов, 1999; Воронина, 1991, 2000; Шабалов и др., 2001; Семина и др., 2001; Windisch, 1996). В результате облегчается информационная передача через мозолистое тело между полушариями мозга, повышается кортико-

субкортикальный контроль, что ведет к уравниванию уровней процессов возбуждения и торможения в ЦНС (Крапивин, 1993; Аведисова и др., 2001; Яснецов и др., 2001). Показано, что пептид с ноотропной активностью семакс при однократном интраназальном введении стимулирует экспрессию нейротрофина BDNF (уровень которого повышается при обучении) в гиппокампе крысы (Cooke, Bliss, 2006), а пирацетам является позитивным модулятором AMPA-рецепторов, что может приводить к увеличению содержания BDNF в мозге (O'Neill et al., 2004).

**Влияние введения ноотропов на пептидергическую систему.**

Бурное развитие пептидомики в 20 в. позволило установить вовлеченность некоторых пептидов в организацию процессов интеллектуальной деятельности (Коротков, 2003; Ungara et al., 1977; Андреянова и др., 2007). Данное обстоятельство дало толчок поиску ноотропных препаратов среди веществ пептидной природы.

Ярким представителем пептидного аналога пирацетама является синтезированный в НИИ фармакологии РАМН препарат, производное дипептида про-гли Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина). По сравнению с классическим представителем ноотропов – пирацетамом, ноопепт обладает выраженной мнестической и антиамнестической активностью в дозах до 1000 раз ниже, при этом не оказывает побочных эффектов (Островская и др., 2002). Поскольку ноопепт обладает значительно более короткой по сравнению с некоторыми другими ноотропными пептидами полипептидной цепью, он является менее уязвимым для действия пептидаз, а значит более биодоступен (Горпинченко, 2001; Островская и др., 2002).

На большом числе моделей когнитивного дефицита продемонстрирована высокая антиамнестическая активность ноопепта, показано благоприятное влияние на процессы запоминания, выраженный анксиолитический эффект применения. При этом ноопепт не вызывал привыкания, не вызывал нарушений сна, не обнаружил побочных эффектов применения и обладал низкой токсичностью (Нурмухаметов, 1999; Мирзоев, 2001; Островская и др., 2002; Коваленко и др., 2002). При изучении механизма реализации фармакологического действия было обнаружено вовлечение ряда медиаторных систем мозга, а именно холинергическая и глутаматергическая (Яснецов и др., 2001; Островская и др., 2002; Незнамов и др., 2007). Поскольку ноопепт является препаратом пептидной структуры, можно предположить вовлеченность пептидергической системы мозга в реализацию эффектов ноопепта. Установлено, что ноопепт способен усиливать холинергическую

нейротрансмиссию, а так же проявляет антиоксидантные и противовоспалительные свойства (Островская и др., 2002).

**Типы эффектов действий ноотропных лекарственных средств.** Применение ноотропных лекарственных средств на протяжении уже более 40 лет позволяет выделить ведущие эффекты их действия: ноотропный, мнемотропный, адаптогенный, антиастенический, психостимулирующий, анксиолитический (Киричек и др., 1996; Давыдова, 2001). Следует отметить то обстоятельство, что описанные эффекты не встречаются в полном объеме у всех представителей лекарственных средств данной группы. Поэтому было предложено выделять так называемые «истинные» ноотропы, основным эффектом применения которых является улучшение мнестических функций, и «неистинные» ноотропы, у которых улучшение мнестических функций является не единственным или даже не доминирующим типом действия. Наиболее полная классификация ноотропных препаратов предложена Т.А. Ворониной и С.Б. Середениным (Нурмухаметов, 1999):

1. Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом.

1.1. Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы), преимущественно метаболического действия.

1.2. Холинэстеразные препараты.

1.2.1. Индукторы синтеза ацетилхолина и его выброса.

1.2.2. Агонисты холинэргических рецепторов.

1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

1.2.4. Вещества со смешанным механизмом действия (деманол, ацеглутамат и др.).

1.3. Нейропептиды и их аналоги.

1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот.

2. Ноотропные препараты смешанного действия с широким спектром эффектов («нейропротекторы»).

2.1. Активаторы метаболизма мозга.

2.2. Церебральные вазодилататоры.

2.3. Антагонисты кальция.

2.4. Антиоксиданты.

2.5. Вещества, влияющие на ГАМКергическую систему.

2.6. Вещества из разных групп.

Широкий спектр оказываемых эффектов, низкая токсичность ноотропных препаратов приводит к повсеместному расширению в последние годы областей применения ноотропов: от нарушений

функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом до педиатрии (при задержке психического развития), гериатрии (вегетативная дистония, астенический синдром), наркологии (при «синдроме отмены», а так же в качестве средств, облегчающих выход из делирия), психиатрии и здоровых людей (в качестве адаптогенных средств при стрессовых ситуациях, высоких психо-физических нагрузках, депривации сна и др.) (Шабалов и др., 2001; Горпинченко, 2001).

**Заключение.** Одним из перспективных направлений современной фармакологии является разработка и изучение ноотропного действия синтетических лекарственных средств на организм (Багметова и др., 2011, 2012; Кривицкая, 2012; Петров и др., 2012). Наряду с созданием новых фармацевтических средств, остается актуальной задачей разработка новых схем применения уже испытанных и хорошо зарекомендовавших себя в клинике лекарственных препаратов – нейтропротекторов, с разным механизмом действия. Среди большого арсенала нейропротекторов значимое место сейчас занимают ноотропы («истинные» и ноотропные лекарственные препараты смешанного, в том числе антиоксидантного, действия) (Ганцгорн, 2014).

Учитывая достижения современной пептидомии, показавшей вовлеченность некоторых пептидов в организацию процессов интеллектуальной деятельности, необходимы исследования влияния синтетических ноотропов на активность металлозависимых протеиназ при различных режимах их введения. Исследование влияния синтетических ноотропных средств на активность металлозависимых протеиназ весьма актуально, так как затрагивает механизмы нейтрометаболической стимуляции. Одним из направлений таких исследований может служить анализ активности металлокарбокисипептидаз при влиянии синтетических ноотропов в условиях краткосрочного и длительного режимах их введения у крыс.

### **Список литературы**

- Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.Н.* 2001. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере парацетама)// Российский психиатрический журнал. № 1. С. 46-54.
- Андреянова Е.К., Бичева Е.А, Кондратенкова К.М., Кожушная К.М., Кошарная Р.С., Кулакова И.А., Мосяков А.С., Мишкина А.А., Подгорная О.А., Тимофеева М.В.* 2007. Феномен памяти // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. Т. 6.

- вып. 4. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-16-tml/debut/debut.htm>.
- Ахапкина В.И., Воронина Т.А.* 2005. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. № 13. С. 19-25.
- Багметова В.В., Бородкина Л.Е., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2011. Сравнительное экспериментальное изучение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибуты и его метилового эфира // *Фундаментальные исследования.* № 10-13. С. 467-471.
- Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2012. Экспериментальное сравнение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибуты и его соли с янтарной кислотой // *Вестник новых медицинских технологий.* Т. 19. № 4. С. 53-55.
- Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2012. Влияние фенибуты и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам // *Фундаментальные исследования.* № 4-2. С. 243-246.
- Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П.* 1997. Фармакокинетика ноотропных лекарственных средств // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* Т. 60. № 6. С. 60-70.
- Бородкина Л.Е.* 2009. Нейропротекторные свойства и механизм действия новых производных аналогов гамма-аминомасляной кислоты: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Волгоград. 49 с.
- Воронина Т.А.* 2000. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // *Вестник Российской АМН.* № 9. С. 27-34.
- Воронина Т.А.* 1991. Современные проблемы фармакологии ноотропов: состояние и перспективы // *Фармакология и токсикология.* Т. 54, № 2. С. 6-11.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б.* 1998. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* Т. 61. № 4. С. 3-9.
- Гацгорн Е.В.* 2014. Комплексный анализ нейропротекторной активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при экспериментальной ишемии головного мозга: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград. 27 с.
- Гортинченко Н.В.* 2001. Исследования в области фармацевтического анализа нового ноотропного препарата пептидной структуры: дисс. ... канд. мед. наук. М. 157 с.
- Гражданцева Н.Н., Самокруева М.А., Тюренков И.Н., Хлебцова Е.Б., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2010. Иммунотропная активность фенотропила и его композиции с глутаминовой кислотой // *Фармация.* № 8. С. 38-40.
- Давыдова И.А.* Клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия препаратов с ноотропными свойствами: дисс. ... канд. мед. наук. М. 167 с.



- Жданова А.В.* 2011. Психотропные и церебропротекторные свойства структурных аналогов N-карбомоил-метил-4-фенил-2-пирролидона (фенотропила): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград. 24 с.
- Золотарева Н.В.* 2011. Регуляция каталитической активности алкогольдегидрогеназы фармакологическими препаратами Пирацетам, Зорекс и Унитиол: дисс. ... канд. биол. наук. Тверь. 189 с.
- Киричек Л.Т., Самардакова Г.А.* 1996. Клиническая фармакология и применение ноотропов и психостимуляторов // Харьковской медицинской журнал. № 4. С. 33-35.
- Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю.* 2007. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдукции // Атмосфера. Нервные болезни. № 4. С. 1-4.
- Коваленко Л.П., Мирамедова М.Г., Алексеева С.В., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Середенин С.Б.* 2002. Противовоспалительные свойства ноопепта (дипептидного ноотропа ГВС-111) // Экспериментальная и клиническая фармакология. № 2. С. 53-55.
- Коротков С.А.* 2003. Экспериментальное изучение фармакокинетики и биотрансформации нового дипептидного ноотропа ноопепата: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М. 26 с.
- Кративин С.В.* 1993. Нейрофизиологические механизмы действия ноотропных препаратов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Т. 93, № 4. С.104-107.
- Кресюн В.И., Рожковский Я.В.* 1990. Молекулярно-биохимические механизмы действия ноотропных средств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Т. 110, № 7. С. 58-60.
- Кривицкая А.Н.* 2012. Сравнительная характеристика психотропных свойств солей и композиций фенибута с органическими кислотами: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Волгоград. 24 с.
- Куркин Д.В.* 2013. Церебропротекторные свойства композиций фенибута с некоторыми органическими кислотами при нарушениях мозгового кровообращения: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. Волгоград. 24 с.
- Лапина Г.П., Золотарева Н.В.* 2009. Пирацетам – регулятор каталитической активности алкогольдегидрогеназы печени лошади // Вестн.ТвГУ. Сер.: Биология и экология. Вып.11. № 2. С.56-62.
- Магомедов М.М., Самотруева М.А., Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Тюренков И.Н.* 2015. Влияние производного фенотропила РГПУ-154 на фагоцитарную активность нейтрофилов при экспериментальной депрессии // Международный журнал экспериментального образования. № 2-2. С. 178-179.
- Магомедов М.М., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Хлебцова Е.Б., Игейсинов Н.Г.* 2011. Влияние фенотропила на активность каталазы в различных отделах коры головного мозга крыс линии Wistar в условиях экспериментального иммунного стресса // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. № 5. С. 77-78.
- Мирзоев Т.Х.* 2001. Фармакодинамическая характеристика препарата ноопепт

- (ГВС–111): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 22 с.
- Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Бочкарев В.К., Давыдова И.А.* 2007. Результаты клинического исследования нового пептидного препарата Ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. Т. 9. № 2. С. 83-84.
- Нурмухаметов Р.* 1999. Ноотропные препараты в современной неврологии// Русский медицинский журнал. № 2. С. 7.
- Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б.* 2002. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт // Экспериментальная и клиническая фармакология. Т. 65. № 5. С. 66-72.
- Петров В.И., Тюренков И.Н., Озеров А.А.* Производные хиназолина, обладающие ноотропной и антигипоксической активностью. Патент на изобретение RUS 2507198, 10.09.2012.
- Петров В.И., Тюренков И.Н., Озеров А.А.* Производные хиназолина, обладающие ноотропной и антигипоксической активностью. Патент на изобретение RUS 2507199, 10.09.2012.
- Самотруева М.А.* 2012. Изучение регуляторных механизмов действия аналогов ГАМК на нейроиммунную систему: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Волгоград. 48 с.
- Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Серезникова Т.К., Гражданцева Н.Н., Хлебцова Е.Б., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2011. Иммуномодулирующие свойства производных фенотропила // Фармация. № 1. С. 28-30.
- Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Лужнова С.А., Магомедов М.М.* 2009. Выраженность иммунокорректирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии // Медицинская иммунология. № 6. С. 567-570.
- Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Серезникова Т.К., Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Лужнова С.А.* 2011. Сукцинат фенотропила как средство коррекции нейроиммунных нарушений в условиях информационно-физического стресса // Российский физиологический журнал. № 5. С. 492-497.
- Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Серезникова Т.К., Магомедов М.М., Прилучный С.В.* 2011. Иммуномодулирующие эффекты фенотропила и его органических солей // Астраханский медицинский журнал. № 1. С. 100-103.
- Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Серезникова Т.К., Магомедов М.М., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2011. Изучение психоиммуномодулирующего действия сукцината фенотропила в эксперименте // Медицинская иммунология. № 1. С. 55-60.
- Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Серезникова Т.К., Хлебцова Е.Б.* 2011. Психоиммуномодулирующее действие фенотропила у иммунострессированных животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. № 1. С. 59-62.

- Семина И.Г., Семина И.И., Азанчеев Н.М., Шиловская Е.В., Тарасова Р.И., Павлов В.А., Ильясов А.В., Федотов В.Д.* 2001. К вопросу о мембранных механизмах действия ноотропных препаратов // Биологические мембраны. Т. 18. № 5. С. 363-369.
- Серёжникова Т.К.* 2012. Фенотропил и его производные как психоиммуномодуляторы в условиях цитостатического и стрессогенного воздействия: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград. 26 с.
- Тюренок И.Н., Багметова В.В., Шишкина А.В., Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С.* 2010. Гендерные отличия в действии фенотропила и его структурного аналога – соединения РГПУ-95 на тревожно-депрессивное поведение животных // Экспериментальная и клиническая фармакология. Т. 73. № 11. С.10-14.
- Тюренок И.Н., Галимзянов Х.М., Теплый Д.Л., Самотруева М.А., Лужнова С.А.* 2009. Экспериментальное изучение иммунокорректирующих свойств фенотропила в аспекте «доза-эффект» // Иммунология. № 5. С. 302-305.
- Тюренок И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Литвинов А.А., Бакулин Д.А.* 2012. Влияние различных композиций фенибуты с органическими кислотами на неврологический, когнитивный и поведенческий дефицит у крыс при фокальной ишемии головного мозга // Сибирский медицинский журнал. Т. 115. № 8. С. 61-63.
- Тюренок И.Н., Самотруева М.А., Гражданцева Н.Н., Хлебцова Е.Б., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* 2011. Иммуномодулирующие свойства композиции фенотропила и глутаминовой кислоты // Биомедицина. № 3. С. 63-69.
- Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н., Середа Ю.В., Федоров О.А.* 2001. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике// Вестник российской военно-медицинской академии. № 1(5). С. 24-29.
- Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Крылова И.Н., Козлов С.Б., Проворнова Н.А., Иванов Ю.В., Яснецов В.В.* 2001. Влияние ноотропов на импульсную активность нейронов коры большого мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. Т. 64. № 6. С. 3-6.
- Cooke S.F., Bliss T.V.* 2006. Plasticity in the human central nervous system // Brain. V. 129. P. 1659-1673.
- Malykh Andrei G., Reza Sadaie M.* Piracetam and piracetam-like drugs. From basic science to novel clinical applications to CNS disorders// Drugs. 2010. V. 70(3). P. 287-312.
- Mondadore C.* 1993. The pharmacology of the nootropics; new insights and new questions // Behavioral Brain Research. V. 59. P. 1-9.
- Mondadori C., Ducret T., Hauesler A.* 1992. Elevated corticosteroid levels block memory-improving effects of nootropics and cholinomimetics // Psychopharmacology. V. 108. P. 11-15.
- O'Neill M.J., Bleakman D., Zimmerman D.M., Nisenbaum E.S.* 2004. Curr. Drug Targets CNS // Neurol. Disord. V. 3(3). P. 181-194.
- Pilch H., Muller W.F.* 1988. Piracetam elevates muscarinic cholinoreceptor density

- in the frontal cortex of aged but not of young mice // *Psychopharmacology*. V. 94. P. 74-48.
- Samotrueva M.A., Tyurenkov I.N., Luzhnova S.A., Magomedov M.M., Kuleshevskaya N.R., Serezhnikova T.K.* 2010. Experimental learning of dose-related influence of phenotropil on humoral link of immunogenesis // *European Journal of Natural History*. No. 3. P. 61-62.
- Ungara G., Ungara A.L., Malina D.H., Sarantakisa D.* 1977. Brain peptides with opiate antagonist action: Their possible role in tolerance and dependence// *Psychoneuroendocrinology*. V. 2. No. 1. P. 1-10.
- Winblad B.* 2005. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses // *CNS Drug Reviews*. V. 11. No. 2. P. 169-182.
- Windisch M.* 1996. Cognition-enhancing (Nootropic) drugs // *Brain Mechanisms and Psychotropic Drugs*. N.Y.: CRC Press. P. 239-257.

**METHODOLOGICAL ASPECTS OF BIOCHEMICAL  
AND PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF NOOTROPICS'  
IMPACT ON THE PEPTIDERGICAL SYSTEM  
AND METABOLISM IN THE WHOLE**

**S.S. Gamzin<sup>1</sup>, L.V. Alekseeva<sup>2</sup>, G.P. Lapina<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Penza State University, Penza

<sup>2</sup>Tver State Agricultural Academy, Tver

<sup>3</sup>Tver State University, Tver

Nootropics, as drugs, are perspective for the correction of cognitive activity abnormality. Their impact on the metabolic processes can be estimated by means of biochemical tests including the characteristic of peptidergical system activity. Such investigations can contribute to detection of possible chemical mechanism of these drugs action. Biochemical tests can also become the basis for the further advanced experimental and clinical research and evaluation of the drugs' capacity and the evaluation of the new drugs for the complex pharmacotherapy and pharmacological prophylaxis of the various diseases including the neurological ones.

**Keywords:** *nootropics, metabolism, peptidergical system, biochemical and pharmacological analyses.*

*Об авторах:*

ГАМЗИН Сергей Сергеевич – ассистент кафедры биохимии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», 440026, Пенза, ул. Красная, д. 40, e-mail: s.gamzin@lenta.ru.

АЛЕКСЕЕВА Людмила Владимировна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии, общей биологии и основ ветеринарии, ФГБОУ ВПО «Тверская государственная сельскохозяйственная академия», 170904, Тверь, ул. Василевского (Сахарово), д. 7, e-mail: alekseeva\_lud@mail.ru.

ЛАПИНА Галина Петровна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой физико-химической экспертизы биоорганических соединений, ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: Galina.Lapina@tversu.ru.

Гамзин С.С. Методологические аспекты биохимического и фармакологического анализа влияния ноотропов на пептидэргическую систему и метаболизм в целом / С.С. Гамзин, Л.В. Алексеева, Г.П. Лапина // Вестн. ТвГУ. Сер.: Биология и экология. 2015. № 3. С. 40-52.