

УДК 615

ИСТОКИ И ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ КОНЦЕПЦИИ НООТРОПОВ

© 2023 г. П. Д. Шабанов*

*ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург ФГБВОУ ВО
“Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Поступила в редакцию 21.11.2022 г.

После доработки 29.11.2022 г.

Принята к публикации 16.12.2022 г.

Понятие ноотропов ввел в фармакологию в начале 1970-х гг. Корнелиу Джурджеа, бельгийский фармаколог румынского происхождения, на основе изучения производных 2-оксо-1-пирролидина, которые впоследствии получили название рацетамов. В работе обосновывается положение, что появлению современных представлений о ноотропах и аналогичных соединениях (психоэнергизаторах, антигипоксантах, актопротекторах) в определенном смысле предшествовала концепция адаптогенов Н.В. Лазарева (1953–1958), теоретическое развитие которой шло в сторону конкретизации отдельных положений данной концепции. Рассматривается становление проблемы ноотропов, их место в современной фармакологии, истоки и перспективы развития концепции, поиск новых фармакологических средств, обладающих ноотропными свойствами. Ноотропная активность анализируется с позиции механизмов действия рацетамов, нейропептидов, производных ГАМК, бензимидазолов.

Ключевые слова: ноотропы, адаптогены, рацетамы, производные ГАМК, нейропептиды, производные бензимидазола

DOI: 10.31857/S1027813323020127, **EDN:** UCVTWX

В начале 1950-х гг. Н.В. Лазарев, в то время возглавлявший кафедру фармакологии Военно-морской медицинской академии в Ленинграде, сформулировал концепцию о существовании особого состояния организма, характеризующегося повышенной резистентностью к действию очень многих повреждающих агентов (состояние неспецифически повышенной сопротивляемости – СНПС). Он постулировал, что этого состояния можно добиться двумя путями: постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды или однократным (курсовым) введением некоторых лекарственных препаратов. Последние Н.В. Лазарев назвал адаптогенами. Требования к адаптогенам в уточненном виде следующие [1]: 1) адаптоген должен быть совершенно безвредным для организма, обладать большой широтой терапевтического действия, вызывать минимальные сдвиги в нормальных функциях организма или вовсе их не вызывать и проявлять свое адаптогенное действие только на соответствующем фоне; 2) действие адаптогена должно быть неспецифично в том смысле, что должна повышаться сопротивляемость к вредному влиянию весьма широкого набора факторов

физической, химической и биологической природы; 3) действие адаптогена должно быть тем более выражено, чем более глубоки неблагоприятные сдвиги в организме; 4) адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направленности предшествующих сдвигов. Этим требованиям, по мнению Н.В. Лазарева, на тот момент удовлетворял ряд препаратов растительного и животного происхождения (настойка плодов лимонника, корня женьшеня, экстракт левзеи, элеутерококка), а также синтетических препаратов, в частности производных бензимидазола (дибазол и аналоги). Впоследствии стараниями учеников и последователей Н.В. Лазарева (И.И. Брехман, И.В. Дардымов, И.С. Саратиков, Н.К. Фруентов, К.В. Яременко, О.Д. Барнаулов и др.) к числу адаптогенов были отнесены экстракт родиолы розовой, настойка заманихи, аралии, стеркулии, лабазника вязолистного, экстракт из пантов марала пантокрин, из рогов сайгака сайтарин, рогов северного оленя рантарин. То есть, ядро концепции адаптогенов составили препараты растительного и животного происхождения, а производные бензимидазола, в частности дибазол (МНН: бендазол), как бы отошли на второй план и мало вспоминались вплоть до 1990-х гг., когда у этого препарата была выявлена выраженная иммуностимулирующая активность, и он стал приме-

* Адресат для корреспонденции: Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: pdshabanov@mail.ru.

няться в качестве иммуномодулятора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа.

В определенном смысле концепция адаптогенов предшествовала появлению современных представлений о ноотропах, психоэнергизаторах и актопротекторах, теоретическое развитие которых шло в сторону конкретизации отдельных положений концепции адаптогенов.

В качестве примера можно рассмотреть представления об актопротекторах как соединениях, повышающих умственную и физическую работоспособность. Основы этой концепции были заложены в начале 1960-х гг. В.М. Виноградовым и впоследствии развиты его учениками (Ю.Г. Бобков, А.В. Смирнов, Е.Б. Шустов и др.). Итак, в соответствии с этими представлениями [2, 3] для актопротекторов характерны: 1) способность повышать резистентность организма к острому кислородному голоданию; 2) снижение потребления кислорода и температуры тела; 3) облегчение приобретения навыков и консолидации следов памяти; 4) повышение резистентности организма к воздействию высоких температур и физических нагрузок; 5) повышение умственной работоспособности; 6) проявление специфического эффекта при однократном введении препаратов; 7) низкая токсичность (более 1.5–2 г/кг). Видно, что положения 1, 2, 4 и 5 прямо вытекают из положения 2 концепции адаптогенов, положение 7 идентично положению 1 концепции адаптогенов, а положения 3 и 6 являются уточнением или расшифровкой положения 4 концепции адаптогенов. Сам создатель концепции В.М. Виноградов [3] считал, что выделение концепции актопротекторов в отдельное теоретическое представление является не совсем удачным, и что оно было сформировано под влиянием стоявших в то время задач кафедры фармакологии Военно-медицинской академии по разработке средств для нужд военной медицины.

Возникает закономерный вопрос: если есть концепция адаптогенов, пусть несколько забытая, со смещенными акцентами на препараты растительного и животного происхождения, с некоторыми положениями (действие адаптогена должно быть тем более выражено, чем более глубоки неблагоприятные сдвиги в организме; адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направленности предшествующих сдвигов), требующими уточнения, нужно ли далее изобретать новые теоретические построения в этой области, или же пытаться как-то объединить или упростить их? К концепции адаптогенов часто возвращаются, усиливая, уточняя или детализируя один или несколько ее положений. Например, публикуются данные о быстродействующих адаптогенах [4], об адаптогенных эффектах ноотропов

[5] и др. Но эти изменения являются уточнением основных положений концепции адаптогенов, а не их принципиальной трансформацией. Поэтому, по-видимому, необходимо наполнять современным содержанием уже существующие концептуальные построения, тем более что они остаются основополагающей базой для целостного восприятия действия многих фармакологических препаратов, оказывающих оптимизирующее действие на нормальные и патологические изменения в организме и специально в центральной нервной системе (ЦНС). Именно к таким основополагающим концепциям в фармакологии и относятся представления об адаптогенах как веществах, неспецифически повышающих устойчивость организма к действию многих повреждающих факторов.

То же самое можно сказать и о концепции ноотропов, предложенной К. Джурджеа в начале 1970-х гг. [6]. В соответствии с первоначальными представлениями автора этой концепции, ноотропы должны: 1) улучшать обучение и память; 2) повышать устойчивость усвоенного поведения/воспоминаний к условиям, которые имеют тенденцию нарушать их (например, электросудорожный шок, гипоксия); 3) защищать мозг от различных физических или химических повреждений (например, барбитуратов, скополамина); 4) повышать эффективность механизмов тонического коркового/подкоркового контроля; 5) у них не должно быть обычной фармакологии других психотропных препаратов (например, седативных средств, двигательной стимуляции), они должны обладать очень небольшим количеством побочных эффектов и чрезвычайно низкой токсичностью. За исключением достаточно специфических положений 4 и 5 первые три положения концепции вполне укладываются в концепцию адаптогенов или следуют из нее, хотя положения 4 и 5, по своей сути, тоже не противоречат основным положениям этой концепции.

Становление К. Джурджеа как ученого происходило в СССР в первой половине 1950-х гг., куда он был направлен на обучение в аспирантуре в Физиологический отдел им. И.П. Павлова Института экспериментальной медицины АМН СССР в Ленинграде. Физиологический отдел им. И.П. Павлова в тот период (1936–1964) возглавлял ученик И.П. Павлова академик АМН СССР П.С. Купалов. Интересы П.С. Купалова были сосредоточены на творческом развитии учения об условных рефлексах, где он предложил выделять особые виды рефлексов – укороченные рефлексы, конкретно, рефлекс без обычного начала и рефлекс без обычного конца [7]. Рефлекс без обычного начала рассматривался как запускаемый в основном обстановочными факторами, а не определенным условным раздражителем. Рефлекс без обычного конца, с позиции П.С. Купалова, должен был заканчиваться неким замы-

кательным процессом в головном мозге, точнее в коре больших полушарий, без проявления двигательной или иной эффекторной активности. Исследования проводили главным образом на собаках в свободном поведении, в специальной комнате, оборудованной разными приспособлениями (кормушки, источники звука, света, ширмы) и получили название ситуационных рефлексов [8]. Если формирование ситуационных рефлексов на обстановочные стимулы было достаточно очевидно, поскольку они вырабатывались у всех собак, то рефлексы без обычного конца требовали специальных исследований, доказывающих, что замыкательная функция в коре головного мозга осуществляется, и она не проявляется никакой видимой эффекторной составляющей.

Именно эту работу поручили выполнить молодому аспиранту К. Джурджеа из Румынии. К. Джурджеа (1923–1995) получил медицинское образование в Бухарестском университете и был направлен в целевую аспирантуру в СССР. Здесь он проявил незаурядные качества исследователя и фактически первым в мире продемонстрировал формирование условного рефлекса при прямом раздражении двух зон (двигательной и зрительной) коры больших полушарий головного мозга. До него ни один исследователь этого не делал, все представления об образовании условных рефлексов в коре больших полушарий основывались не на прямых, а на косвенных, главным образом умозрительных, доказательствах. К. Джурджеа вживил 4 собакам электроды в двигательную и сенсорную (зрительную) кору больших полушарий головного мозга на расстоянии 4–5 см друг от друга. Подача электрического раздражения на двигательную кору вызывала у собак сгибание и поворот головы, жевательные движения и клонические движения передней лапы. В качестве условного раздражителя экспериментатор использовал раздражение зрительной коры током в 2–2.5 В. При этом у всех собак не наблюдалось никакой двигательной реакции. Сочетая условный раздражитель с безусловным (подача тока в течение 5 с изолированно на зрительную кору, затем присоединение безусловного раздражения в течение 7 с), после 19–21 сочетания вызывала двигательную реакцию на раздражение зрительной зоны коры больших полушарий, подобную той, какую наблюдали при раздражении двигательной коры. Условный рефлекс на прямое раздражение коры возникал только при временном интервале 4–6 мин между раздражениями, но тормозился в случае укорочения этого времени. Выработанный таким способом условный рефлекс мог тормозиться под влиянием внешних раздражителей и при неподкреплении, но восстанавливаться после угашения при подкреплении или спонтанно [9].

Период, в который К. Джурджеа работал в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова, совпал с

публичной апробацией концепции адаптогенов, которую активно продвигал Н.В. Лазарев. Следует отметить, что научные собрания Общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова (существует в Санкт-Петербурге до настоящего времени) в тот период проводили в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (наб. Макарова, 6), на них обязательно ходили не только маститые ученые, вузовская профессура, преподаватели и научные сотрудники, но и аспиранты, и молодые ученые, и студенты старших курсов медицинских вузов. Заседания проходили бурно, сталкивались разные мнения, дискуссии разворачивались весьма остро, поэтому молодым исследователям всегда было чему поучиться. Н.В. Лазарев отличался ярким талантом полемиста, был почти всегда убедителен в своих аргументах, говорил доходчиво, приводил ясные и впечатляющие примеры, охотно выступал по поводу большинства докладов (“краснобайствовал”, как описывали присутствующие), и не забывал про его выступлений слушатели, включая молодых ученых, не могли. На этих заседаниях не раз обсуждалась и концепция адаптогенов, оригинальность которой привлекала и формировала пул последователей.

После защиты кандидатской диссертации (1952) и возвращения в Румынию К. Джурджеа решает эмигрировать из своей страны. Он осваивает постдоковскую программу в Рочестерском университете по психологии и позже находит работу в Католическом университете Лувэна (Бельгия). Одновременно устраивается в компанию UCB (г. Лувен), где занимает должность исследователя и научного консультанта. При его непосредственном участии был синтезирован (1964) и исследован 2-оксо-1-пирролидина ацетамид, впоследствии внедренный в практическую медицину под названием “ноотропил” (МНН: пирацетам). При изучении ноотропила, К. Джурджеа столкнулся с рядом трудностей, которые умело преодолел и, как результат, сформулировал представления о ноотропах (от греч. ноос – ум, разум, интеллект; тропос – имеющий отношение к чему-либо). По К. Джурджеа [6], ноотропы должны обладать рядом свойств, которые мы рассмотрели выше. Отмечу лишь, что К. Джурджеа постоянно уточняет свою концепцию за счет расширения представлений о благоприятном влиянии ноотропов не только на обучение и память, но на “интегративную деятельность мозга”, в том числе и у пожилых [10, 11].

Сама концепция ноотропов достаточно эклектична. Изучая 2-оксо-1-пирролидина ацетамид, К. Джурджеа, прежде всего, столкнулся с тем, что соединение обладает крайне низкой токсичностью, которая, по его оценке, составляла порядка 9–10 г/кг у мышей (максимально возможный объем вещества для введения этим грызунам внутрь или внутрибрюшинно). Согласно канону

нам фармакологии, такие соединения изымаются и выбраковываются как неактивные, поскольку алгоритм исследований идет по направлению от токсичности к действующей дозе, которая выбирается обычно 1/20–1/10 от ЛД₅₀. С этих позиций, 2-оксо-1-пирролидина ацетамид не представлял фармакологического интереса. Однако в исследованиях К. Джурджеа это стало впоследствии знаковым признаком (см. п. 5 концепции). 2-Оксо-1-пирролидина ацетамид оказался малоактивным при однократном введении и действовал только в дозах не менее 200 мг/кг у грызунов. Как специалист, прошедший школу в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова в Ленинграде, К. Джурджеа сосредоточил изучение 2-оксо-1-пирролидина ацетамида в качестве средства, положительно влияющего на высшую нервную деятельность, в частности на процессы обучения и памяти, а также и устойчивость их к нарушениям, вызванным различными повреждающими агентами внешней среды (в экспериментальных условиях это, обычно, электросудорожный шок, введение М-холиноблокатора скополамина, помещение в гипоксическую среду и т.д.). Данные были получены, они были обнадеживающие и впоследствии стали заглавными требованиями концепции ноотропов (см. пп. 1–3 концепции). Наконец, положение 4 концепции “повышать эффективность механизмов тонического коркового/подкоркового контроля” также прошло определенную эволюцию. Первоначально оно рассматривалось как “сглаживание межполушарных взаимоотношений” под влиянием 2-оксо-1-пирролидина ацетамида и других ноотропов, потом трансформировалось “в улучшение межполушарных взаимоотношений” и, наконец, звучало так, как было опубликовано в 1972 г. [6] – “повышение эффективности механизмов тонического коркового/подкоркового контроля”. Как можно видеть, это более общее требование, в которое можно вписать разные экспериментальные данные, полученные электрофизиологическими методами по изучению как корковых, так и подкорковых взаимодействий. Кроме того, важным моментом, который необходимо отметить в исследованиях К. Джурджеа, – это курсовой принцип применения подобных средств, при котором их эффективность значимо возрастает.

Даже невооруженным взглядом видно, что концепция ноотропов К. Джурджеа в главном перекликается с концепцией адаптогенов Н.В. Лазарева, за исключением пп. 4 и 5 концепции ноотропов, сформулированных исключительно на собственных представлениях и наработках К. Джурджеа, полученных им при выполнении диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Ленинграде (1952). И это не упрек в адрес К. Джурджеа, крупного и оригинального ученого, который творчески использовал наработанный до него опыт (а это обычный и традиционный

путь формирования научных знаний). Нужно отметить, что появление концепции ноотропов оказалось преждевременным, поскольку было абсолютно не ясно, куда (в какую группу психотропных средств) ноотропы следует отнести, тем более что они фактически были представлены только одним препаратом – пирацетамом (ноотропилом). По эффектам они характеризовались психоактивирующим типом действия, и первоначально они были отнесены к психоаналептикам. Этому способствовало и то обстоятельство, что Бельгийская фармацевтическая фирма UCB в качестве лекарственной формы выпустила флаконы 20%-ного раствора ноотропила по 50 мл для применения в основном в посленаркозный период с целью скорейшего восстановления нарушенных функций ЦНС. Только стараниями таких ученых, как крупнейший отечественный фармаколог-систематик М.Д. Машковский, пирацетам был выделен в отдельную группу психоактивирующих средств, официально названных “ноотропами”. После этого группа ноотропов стала активно пополняться, не всегда обоснованно. Во-первых, к ноотропам стали относить многие фармакологические агенты, проявляющие свойства устранять нарушения памяти и поведения, вызванные повреждающими факторами внешней среды (шоком, интоксикацией, гипоксией и т.д.), без учета, оказывают ли они психоактивирующее или депримирующее действие на нормальные когнитивные процессы (память, внимание, мышление, речь, праксис). Это привело к неправильной трактовке ноотропов и необоснованному расширению данного класса препаратов за счет препаратов с транквилизирующим или слабым седативным действием (в настоящее время такие вещества рассматриваются как ноотропоподобные). Во-вторых, концепция ноотропов не была активно поддержана в европейских странах и Северной Америке. В США, например, данные препараты либо не разрешены FDA (Food and Drug Administration – официальный орган государственного контроля за внедрением лекарственных средств и пищевых продуктов) к практическому применению, либо используются как биологически активные добавки (БАД) к пище и отнесены к психостимуляторам. С другой стороны, в СССР и странах Восточной Европы (Болгария, Польша), напротив, пирацетам стали активно продвигать и применять, поскольку идеология его применения была близка исследователям и врачам. Здесь уместно упомянуть ряд отечественных ученых, усилиями которых концепция ноотропов активно продвигалась в нашей стране, особенно в 1980–90 гг. Это М.Д. Машковский, А.В. Вальдман, Т.А. Воронина (Москва), Ю.С. Бородин, В.М. Виноградов (Ленинград), Г.В. Ковалев (Волгоград), Э.Б. Арушанян (Ставрополь) и их сотрудники [12–16].

В настоящее время ноотропами называют группу психофармакологических средств, улучшающих высшие функции мозга (память, внимание, мышление, речь, праксис) и повышающих устойчивость нервной системы к воздействию агрессивных факторов внешней среды (шок, интоксикация, травма, инфекция). Состав группы ноотропов окончательно не устоялся, сюда относят производные оксопирролидина, или рацетамы (пирацетам, этирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам), аминоэтанола (деанол, ацефен, или центрофенаксин, мефексамид), ГАМК (аминалон, пантагам), пептидные средства (семакс, ноопепт, лизин-вазопрессин, кортексин, церебролизин), энцефабол (пиридитол), некоторые метаболиты. Все они достаточно хорошо изучены, как в плане механизма действия, так и фармакологических эффектов [17].

Механизм действия ноотропов неодинаков из-за неоднородности химического состава группы, хотя имеется ряд общих черт.

Во-первых, большинство препаратов этой группы не оказывает прямого синапсотропного действия (за исключением производных ГАМК). В то же время они улучшают синаптическую эффективность для многих нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК), влияя на разные звенья передачи нервного импульса. В основе действия лежит облегчение синаптической передачи (на 5–10%) в многочисленных синапсах центральной нервной системы (число нервных клеток в головном мозге составляет 13–14 млрд клеток, на каждом нейроне с средним замыкается около 5 тыс. синапсов).

Во-вторых, ноотропы улучшают энергетический и пластический обмен в разных тканях, включая ЦНС и периферические органы. Стимулируют утилизацию глюкозы мозгом, синтез макроэргов, РНК, белков, фосфолипидов мембран.

В-третьих, они улучшают кровообращение и микроциркуляцию в ЦНС и периферических органах (миокард, печень, почки, легкие).

Ноотропы обоснованно называют активаторами и восстановителями высших функций мозга. Для них присущи следующие фармакодинамические эффекты.

1) Повышение высших функций мозга — памяти, внимания, мышления, речи, праксиса (собственно ноотропный эффект). Препараты улучшают концентрацию внимания, сокращают время и число ошибок при решении задач, улучшают обучаемость, оперативную и долговременную память, способность к воспроизведению информации. Ноотропы лучше действуют при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами обучения и развития.

2) Восстановление сниженных и нарушенных функций у здоровых людей после тяжелых стрес-

совых ситуаций или истощающих нагрузок или у лиц с невротическими состояниями, нарушенной психической и социальной адаптацией (восстановительный эффект).

3) Ускорение функциональной реабилитации после черепно-мозговых травм, инсультов, нейроинфекций, интоксикаций, в том числе нейротропными препаратами, алкоголем, наркотическими анальгетиками, свинцом, другими ядами и солями тяжелых металлов (реабилитационный эффект). Основой реабилитации является активация пластического и энергетического обмена в нервной ткани, повышение и восстановление нарушенных компенсаторных механизмов мозга.

4) Повышение общего тонуса и функциональной активности у пожилых лиц, что важно для профилактики нарушений эмоциональной сферы, мышления, памяти (общетонизирующий эффект).

5) Отсутствие заметного влияния на систему кровообращения (сердечно-сосудистую), на функции паренхиматозных органов (печени, почек), легких, выделительную систему.

Показания к применению ноотропов исходят из спектра фармакологической активности. Это:

а) у здоровых лиц после истощающих психоэмоциональных и физических нагрузок, при астении, синдроме хронической усталости;

б) в качестве восстановительного и реабилитационного лечения при черепно-мозговых травмах, инсультах, нейроинфекциях, интоксикациях нейротропными препаратами, ядами, в абстинентном периоде у больных наркоманией и алкоголизмом;

в) в геронтологии и геронтопсихиатрии для профилактики и лечения нарушений мышления, памяти, аффективной сферы.

г) в педиатрии для лечения умственной отсталости легкой и средней степени, других нарушений развития.

Выбор препаратов определяется состоянием пациента, стадией и течением заболевания [17, 18]. Приведем некоторые варианты назначения ноотропов при неврологических и психиатрических заболеваниях (табл. 1).

Как правило, при применении ноотропов нет серьезных противопоказаний и осложнений. Может быть раздражительность, нарушения сна, диспепсические расстройства (тошнота, боли в эпигастриальной области, поносы) у лиц, длительно применяющих пирацетам.

Интересно отметить, что со временем пересматриваются и принципы назначения ноотропных средств в сторону расширения области применения и высокодозной терапии. Так, фирма UCB (Бельгия), в течение более 20 лет отсутствовавшая на фармацевтическом рынке России (действовали через посредника), в 2018 г. вышла с пересмотренными показаниями к применению

Таблица 1. Выбор ноотропов при некоторых неврологических и психических заболеваниях [18]

Синдром	Препарат	Эффект
Астенический синдром: повышенная раздражительность, приступы слабости, нарушение сна, снижение работоспособности (хроническая усталость)	Фенибут, аминалон, энцефабол, ноопепт, кортексин	Ноотропный, легкий противотревожный
Истощающие физические и психоэмоциональные нагрузки	Пантогам, пирацетам, деанол, кортексин	Активирующий
Отставание в развитии у детей	Пирацетам, оксирацетам, ацефен, церебролизин, кортексин	Активирующий
Последствие черепно-мозговой травмы (снижение памяти, концентрации внимания, работоспособности)	Пирацетам, этирацетам, ноопепт, аминалон, лизин-вазопрессин	Легкий стимулирующий
Абстинентный синдром (при зависимости от алкоголя, наркотических средств) в период реконвалесценции	Фенибут, пантогам, энцефабол, ацефен, церебролизин, кортексин	Ноотропный, легкий противотревожный
Нарушения памяти, мышления и эмоциональной сферы у пожилых	Пирацетам, деанол, аминалон, церебролизин, кортексин	Легкий стимулирующий
Длительное применение противосудорожных, антиспастических, антигистаминных и других аналогичных препаратов	Аминалон, энцефабол, пантогам, деанол, ноопепт, ацефен, кортексин	Умеренно активирующий

пирацетама (ноотропила), рекомендовав его назначение в высоких дозах (2.4–7.2 г/сутки) при синдроме Меньера, вестибулярных нарушениях и тяжелых головных болях, а также субарахноидальных кровоизлияниях. За каждым показанием к применению, как правило, лежат масштабные клинические исследования, доказывающие или опровергающие то или иное положение. Однако в международной Кохрейновской базе данных на ноябрь 2022 г. представлены обзоры по доказанной клинической эффективности пирацетама только по 5 показаниям: 1) при ишемическом инсульте; 2) фетальном дистрессе в родах (антигипоксическое действие); 3) при деменции и когнитивных нарушениях; 4) серповидно-клеточной анемии; 5) афазических нарушениях после инсульта. В то же время следует подчеркнуть, что отсутствие размещения результатов клинических испытаний в международных базах данных не является противопоказанием для использования препарата по направлениям, заявленным в его инструкции по применению.

Таким образом, мы рассмотрели формирование концепции ноотропов с позиции исторической преемственности идей и отдельных постулатов. В каждом проявлении теоретических построений, как правило, имеется свой идейный предшественник. Современная концепция ноотропов, безусловно, является одной из оригинальных и востребованных теорий для практического применения соответствующей группы лекарственных средств.

Однако у каждой новой концепции часто имеется свой идейный или практический предшественник. Таким предшественником для концепции ноотропов можно с уверенностью рассматривать концепцию адаптогенов, сформулированную выдающимся отечественным фармакологом и токсикологом Н.В. Лазаревым (1895–1974). Постулированные им положения [19] легли в основу многих теоретических построений второй половины XX века, существенно обогативших современную отечественную и зарубежную науку.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брехман И.И. // Элеутерококк. Л.: Наука, 1968. 168 с.
2. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. // Фармакологическая коррекция утомления. Л.: Медицина, 1984. 208 с.
3. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. // Психофармакол. и биол. наркол. 2001. Т. 1. № 1. С. 27–37.
4. Гречко А.Т. // Междунар. мед. обзоры. 1994. Т. 2. № 5. С. 330–333.

5. Глуценко В.В., Шабанов П.Д. // Минимальная дисфункция мозга. М.: Бином, 2013. 320 с.
6. Giurgea C. // *Actuel. Pharmacol.* (Paris). 1972. V. 25. P. 115–156.
7. Купалов П.С. // Механизмы замыкания временной связи в норме и патологии. М.: Наука, 1978. 262 с.
8. Giurgea C.E. // *Pavlov J. Biol. Sci.* 1989. V. 24. № 3. P. 81–89.
9. Джурджеа К. Образование условного рефлекса при прямом раздражении коры больших полушарий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: 1-й ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1952. 12 с.
10. Giurgea C. // *Cond. Reflex.* 1973. V. 8. № 2. P. 108–115.
11. Giurgea C.E., Greindl M.G., Preat S. // *Acta Psychiatr. Belg.* 1983. V. 83. № 4. P. 349–358.
12. Шабанов П.Д., Бородкин Ю.С. // Нарушения памяти и их коррекция. Л.: Наука, 1989. 127 с.
13. Ковалев Г.В. // Ноотропные средства. Волгоград: Средневолжское изд-во, 1990. 360 с.
14. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002. Т. 1. С. 133–136.
15. Воронина Т.А. // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2002. Т. 2. № 3–4. С. 375–378.
16. Арушанян Э.Б. // Лекарства, улучшающие познавательную деятельность мозга (ноотропные средства). Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2004. 400 с.
17. Шабанов П.Д. // *Психофармакология.* СПб.: Н-Л, 2008. 368 с.
18. Шабанов П.Д. // *Наркология.* Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2012. 832 с.
19. Шабанов П.Д. // Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. Акт. Речь на 2-х Лазаревских чтениях. СПб.: ВМедА, 2002. 72 с.

The Origins and Background of the Creation of the Nootropics Concept

P. D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The concept of nootropics was introduced into pharmacology in the early 1970s by Corneliu Giurgea, a Belgian pharmacologist of Romanian origin, based on the study of 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives, which later became known as racetams. The paper substantiates the position that the emergence of modern ideas about nootropics and similar compounds (psychoenergizers, antihypoxants, actoprotectors) in a certain sense was preceded by the concept of adaptogens by N.V. Lazarev (1953–1958), whose theoretical development went towards concretization of certain provisions of this concept. The formation of the problem of nootropics, their place in modern pharmacology, the origins and prospects for the development of the concept, the search for new pharmacological agents with nootropic properties are considered. Nootropic activity is analyzed from the standpoint of the mechanisms of action of racetams, neuropeptides, GABA derivatives, benzimidazoles.

Keywords: nootropics, adaptogens, racetams, GABA derivatives, neuropeptides, benzimidazole derivatives