Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №8, с. 21–31
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408121

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 8, pp. 21–31
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408121

Фармакологические эффекты фонтурацетама (Актитропил) и перспективы его клинического применения

© О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН

ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме
Фонтурацетам (ФР) — ноотропное средство с анксиолитическим, антиастеническим, антидепрессивным, противовоспалительным и противосудорожным эффектами. В работе представлены результаты анализа экспериментальных и клинических исследований, которые свидетельствуют о перспективах применения ФР при ишемии головного мозга, нейродегенеративных заболеваниях, эпилепсии, астении, психических расстройствах. Рассмотрены адаптогенные свойства и митохондриально-протективный эффект ФР, отмечена возможность воздействия ФР на нейротрансмиттерные системы, регуляцию углеводного и жирового обмена с перспективами его применения у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: *ноотропы, нейропротекция, рацетамы, фонтурацетам.*

Информация об авторах:
Громова О.А. — https://orcid.org/0000-0002-7663-710X
Торшин И.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-2659-7998
Автор, ответственный за переписку: Громова О.А. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Как цитировать:
Громова О.А., Торшин И.Ю. Фармакологические эффекты фонтурацетама (Актитропил) и перспективы его клинического применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(8):21–31. https://doi.org/10.17116/jnevro202412408121

Pharmacological effects of fonturacetam (Actitropil) and prospects for its clinical use

© O.A. GROMOVA, I.YU. TORSHIN

Federal Research Center «Computer Science and Control», Moscow, Russia

Abstract
Phenylpiracetam (PP) is a nootropic drug with additional pharmacological effects, including anxiolytic, antiasthenic, antidepressant, anti-inflammatory and anticonvulsant effects. The paper presents the results of an analysis of experimental and clinical studies, which indicate the prospects for the use of PP in cerebral ischemia, neurodegenerative pathologies, epilepsy, asthenia, and mental disorders. The adaptogenic properties and mitochondrial protective effect of PP are considered, assessments of the possible effect of PP on neurotransmitter systems, regulation of carbohydrate and fat metabolism with the prospects for the use of PP in patients with metabolic syndrome.

Keywords: *nootropics, neuroprotection, racetams, phenylpiracetam.*

Information about the authors:
Gromova O.A. — https://orcid.org/0000-0002-7663-710X
Torshin I.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-2659-7998
Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

To cite this article:
Gromova OA, Torshin IYu. Pharmacological effects of fonturacetam (Actitropil) and prospects for its clinical use. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(8):21–31. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412408121

Фонтурацетам (ФР, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, 4-фенилпирацетам) — ноотропное средство рацетамового ряда, оказывающее антиастенический и нейромодуляторный эффекты. В клинической практике используется рацемическая смесь R- и S-стереоизомеров, которые проявляют различные, но сопоставимые эффекты. Для ФР характерны выраженная стимуляция двигательных реакций и повышение физической работоспособно-

сти. ФР входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ [1].

ФР характеризуется низкой токсичностью: летальная доза (LD50) составляет 800—1100 мг/кг [2]. Согласно ГОСТу 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» [3], вещества с LD50 >500 мг/кг относятся к малоопасным и малотоксичным соединениям. После приема внутрь ФР быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, распределяется в различные органы и ткани, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Биодоступность ФР при внесосудистых способах введения приближается к 100% [4], при пероральном приеме он всасывается быстрее, чем при внутримышечном введении [5]. Максимальное содержание ФР в крови достигается через 1 ч. Около 40% выводится с мочой, 60% — с желчью и потом; период полувыведения составляет 3—5 ч [6]. Возможные побочные эффекты ФР включают бессонницу (при приеме препарата во второй половине дня), психомоторное возбуждение, гиперемию кожных покровов, повышение артериального давления (в первые 3 дня приема).

О низкой токсичности и высокой безопасности применения ФР свидетельствуют результаты экспериментальных исследований. У крыс, подвергшихся влиянию ФР внутриутробно (самки получали препарат в дозах 100 и 400 мг/кг в период беременности), установлены более высокая исследовательская активность, быстрая обучаемость и адаптация к новым условиям [7]. У беременных крыс ФР (50 мг/кг/сут, 14 дней) увеличивал весовые коэффициенты яичников без изменения индекса беременности и показателей эмбрионального развития потомства [8].

Точный механизм фармакологического действия ФР изучен недостаточно. Препарат благоприятно влияет на биоэлектрическую активность головного мозга [9, 10]. Продемонстрированы его ноотропный, нейропротективный, психостимулирующий, антиастенический, иммуностимулирующий, анксиолитический, антидепрессивный, противосудорожный, адаптогенный, анальгетический, метаболический и анорексигенный эффекты. ФР улучшает периферическое кровообращение, замедляет метаболизм жировой ткани [11]. ФР — перспективная молекула при широком спектре заболеваний, в том числе при метаболическом синдроме и ожирении.

Анализ фармакологических эффектов ФР ранее не проводился. В базе данных PubMed представлено 44 публикации, в базе eLibrary — 350 (запросы «фонтурацетам», «актитропил», «карфедрон», «фенотропил», «фенилпирацетам»). Представлены результаты анализа данного массива публикаций с целью создания систематического взгляда на экспериментальную и клиническую фармакологию ФР. Анализ проведен с использованием информационной технологии топологического анализа данных [12, 13].

ФР при ишемии головного мозга

Сочетание ноотропного, нейропротективного анксиолитического и антиоксидантного эффектов ФР [14], наряду с положительным воздействием на мозговое кровообращение [15], может быть полезно для восстановления функций ЦНС после ишемического инсульта (ИИ). ФР проявляет выраженную нейропротективную активность при экспериментальной ишемии [16]. На модели двусторонней необратимой одномоментной окклюзии общих сонных артерий и гравитационной перегрузки у крыс ФР способствовал восстановлению локального мозгового кровотока, увеличивал выживаемость животных, уменьшал выраженность неврологического дефицита, способствовал сохранению локомоторной, исследовательской и мнестических функций [17].

Клинические исследования показали эффективность применения ФР при лечении пациентов с ИИ и хронической ишемией мозга (ХИМ). ФР улучшал показатели функционального состояния и качества жизни пациентов после ИИ (n=400), способствуя восстановлению неврологических функций [18]. У пациентов с гемипарезом после ИИ (n=31) ФР приводил к значительному регрессу очаговой симптоматики. Доля пациентов с вторичной депрессией снижалась с 41 до 8% [19].

У пациентов с энцефалопатией, развившейся в отдаленном периоде после ИИ, черепно-мозговых травм (ЧМТ), операций по поводу глиом головного мозга (n=99), ФР (200 мг/сут, 30 дней) оказывал наиболее выраженное влияние на двигательные нарушения. У больных уменьшалась выраженность парезов мышц конечностей, улучшались координация движений и когнитивные функции. Пациенты, получавшее ФР, демонстрировали более высокую мобильность и повседневную активность, имели меньшие показатели тревоги и депрессии. При электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследовании выявлены нарастание альфа- и бета-активности, уменьшение пароксизмальной активности и медленных волн [20].

У пациентов с ХИМ и астеническим синдромом (АС) ФР уже к концу 1-го месяца лечения достоверно уменьшал выраженность АС по всем подразделам шкалы MFI-20. Положительная динамика сохранялась к концу 2-го и 3-го месяцев лечения. Через 3 мес терапии отмечено более чем двукратное снижение выраженности АС [21]. На фоне лечения пациентов с ХИМ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа отмечена стабилизация уровней восстановленного антиоксиданта глутатиона в эритроцитах и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови [22].

У пациентов с ранними формами ХИМ применение ФР сопровождалось уменьшением жалобы на физическую утомляемость, улучшением настроения, снижением тревоги и раздражительности, выраженности головной боли. Пациенты отмечали ощущения «просветления в голове», «прилива сил», «бодрости». У части пациентов зафиксировано снижение массы тела на 2—5 кг. Результаты выполнения теста Шульте показали статистически значимое уменьшение времени его выполнения (с 32,1±3,3 до 24,3±2,8 с, p<0,01) после курсового лечения ФР [23]. После курса лечения отмечено достоверное (p<0,05) повышение показателей качества жизни.

МРТ-спектроскопия у пациентов с ХИМ, получавших ФР (100 мг/сут, 30 дней), позволила выявить уменьшение постгипоксических нарушений, улучшение энергетических процессов (переход с анаэробного на аэробный путь гликолиза), улучшение процессов миелинизации и возрастание количества функционально полноценных нейронов. Данные МРТ соответствовали результатам нейропсихологического тестирования [24].

Нейродегенеративная патология, демиелинизирующие заболевания и ФР

У пациентов с различными формами болезни Паркинсона (БП) (смешанная, акинетико-ригидная, дрожательная,

n=47) при лечении ФР (100 или 200 мг/сут, 30 дней) была достигнута положительная динамика показателей двигательного дефекта по клинической шкале UPDRS. В группе плацебо оценка клинических проявлений не изменилась (36,2±2,4 балла). У пациентов, получавших ФР, установлено статистически достоверное снижение балла по шкале UPDRS на 30-й день наблюдения (27±3,3 балла, $p<0,05$). При этом улучшение состояния пациентов, получавших ФР по 200 мг/сут, наступало раньше (уже к 20-му дню терапии) [25].

Прием ФР пациентами с БП (*n*=29) вызвал уменьшение симптомов АС, повышение умственной и физической работоспособности. При тестировании по I части шкалы UPDRS у 17 (53%) пациентов отмечено уменьшение или исчезновение проявлений забывчивости, у 6 (19%) — повышение мотивации и инициативности. У 8 (25%) пациентов, закончивших исследование, зарегистрировано уменьшение выраженности основной неврологической симптоматики (по III части шкалы UPDRS) на 1—4 балла, включая выраженность гипокинезии и/или мышечной ригидности. Субъективное улучшение состояния пациентов сохранялось как минимум на протяжении 3—4 нед после завершения курса лечения [26].

ФР (Актитропил 200 мг/сут, 30 дней) у пациентов с БП эффективен в качестве дополнительной терапии для коррекции АС (*n*=50). Эффективность лечения оценивалась по шкалам астении MFI-20, тревоги и депрессии HADS, дневной сонливости и Эпворт. Наиболее значимые эффекты ФР отмечались у пациентов со II стадией (по Хен и Яру), в то время как в группе сравнения зафиксировано нарастание АС. Отмечено снижение выраженности симптомов депрессии в основной группе (с 7 до 5 баллов, $p=0,01853$); в группе сравнения подобного эффекта не наблюдалось. По шкале Эпворт достоверных изменений не было. Действие терапии в отношении АС имело пролонгированный характер: достоверность различий сохранялась в течение 1 мес после окончания терапии [27].

В комплексной терапии пациентов с рассеянным склерозом ФР значительно уменьшал выраженность эмоциональных нарушений (тревожных, депрессивных), АС, у больных повышалось качество жизни [28].

У пациентов (*n*=75) с вегетативно-сенсорной полинейропатией верхних конечностей, связанной с воздействием локальной вибрации на предприятиях горнорудной промышленности, установлена эффективность ФР (100—200 мг/сут) в виде усиления аналгезирующего эффекта, улучшения эндоневрального кровотока, нормализации структуры межполушарной когерентности ЭЭГ [29].

ФР при эпилепсии

ФР оказывает специфическое противосудорожное действие [30]. Сочетание нейропротективного и противосудорожного эффектов ФР может быть полезно в противоэпилептической терапии [31]. В исследовании пациентов (*n*=30) с очаговыми формами эпилепсии в стадии стойкой медикаментозной ремиссии эпилептических приступов с умеренно выраженной дезорганизацией ЭЭГ ФР (100 мг/сут, 30 сут) приводил к положительной динамике психофизиологических показателей (тесты Шульте, Равена) [32].

Применение ФР (100 или 200 мг/сут) у пациентов с локально-обусловленной эпилепсией (*n*=90) сопровождалось урежением приступов и положительно влияло на показатели когнитивной и эмоциональной сфер (шкалы MMSE, HAM-D, MH-20) у пациентов без эпилептиформных нарушений на ЭЭГ [33]. У пациентов с симптоматической фокальной посттравматической эпилепсией (*n*=75) на фоне применения ФР выявлено статистически значимое снижение количества эпилептических приступов, улучшение когнитивных функций и повышение качества жизни, уменьшение выраженности эпилептических изменений на ЭЭГ [34]. У пациентов (*n*=62) с резистентной симптоматической локально-обусловленной эпилепсией, получавших базисную противоэпилептическую терапию, применение ФР (100 или 200 мг/сут, 3 мес) сопровождалось статистически значимым снижением распространенности АС, эффективность ФР в дозе 100 мг/сут была сопоставима с эффективностью дозы 200 мг/сут [35].

Астения и ФР

АС характерен не только для рассмотренных выше заболеваний, но и для многих инфекционных патологий (менингиты разного генеза, грипп, COVID-19 и др.). АС — наиболее частое последствие коронавирусной инфекции COVID-19 (наблюдается у 90% пациентов, у 32% — носит долговременный характер). Основными жалобами при постковидном синдроме являются слабость и быстрая утомляемость (у 85% пациентов), невозможность выполнения привычных нагрузок (у 60%) [36].

ФР — эффективное и безопасное средство для терапии АС, вне зависимости от его происхождения. В эксперименте применение ФР (300 мг/кг) при АС, вызванном у крыс интоксикацией аминазином (50 мг/кг), приводило к улучшению показателей двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения и количества актов груминга уже на 3-и сутки после интоксикации [37].

Применение Актитропила (200 мг/сут, 30 дней) у пациентов с АС различного генеза (*n*=40, возраст 19—56 лет, длительность заболевания от 2 мес до 2 лет) приводило к уменьшению его выраженности. Балл по субшкале «общая астения» шкалы MFI-20 уменьшился на 60%, «психическая астения» — на 59%, «снижение активности» — на 56%, «физическая астения» — на 55%, «снижение мотивации» — на 53%. По шкале самочувствия, активности и настроения (САН) выявлено статистически значимое повышение как среднего балла (от 2,80±0,93 до 6,18±1,03 через 1 мес, $p<0,001$), так и баллов по отдельным субшкалам ($p<0,001$ для всех). Балл по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) достоверно снизился ($p<0,001$), а доля пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой уменьшилась от 68% на день 0 до 5% на 30-й день. Согласно Опроснику клинического впечатления (CGIC), у 33 пациентов терапевтический эффект соответствовал 4 баллам (значительное улучшение с полной/почти полной ремиссией всех симптомов), у 6 — 3 баллам (явное улучшение с частичным регрессом симптоматики) [38].

Оценка результатов нейропсихологического тестирования 30 пациентов с АС органического и невротического генеза, получавших ФР (200 мг/сут, 30 дней), показала статистически значимое, по сравнению с контролем, снижение уровня астении и ее компонентов, улучшение когнитивного функционирования. ФР хорошо переносился пациентами и не вызывал клинически значимых побочных эффектов [39]. ФР (200 мг/сут, 20 дней) оказался эффективен у пациентов с постинфекционным АС (менингиты

разного генеза, грипп): отмечены существенное улучшение эмоционального состояния и хорошая переносимость терапии [40].

В эксперименте показана эффективность ФР при астении, связанной с нарушениями функции щитовидной железы. У крыс с моделью гипертиреоза в тесте «Открытое поле» выявлено угнетение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности в виде снижения количества посещенных сегментов на 12% ($p>0,05$), «заглядываний в норки» на 25,5% ($p<0,05$) и «стоек» на 10% ($p<0,05$). При введении ФР (25 мг/кг/сут, интраперитонеально, 14 дней) увеличились горизонтальная (на 29%, $p<0,05$) и вертикальная (на 52%, $p<0,05$) двигательная активность, а количество «заглядываний в норки» — более чем на 35% ($p<0,01$) [41].

ФР эффективен в лечении симптомов как реактивной, так и функциональной астении. Отчетливый антиастенический эффект может наблюдаться уже с первой дозы препарата. ФР значимо уменьшает соматовегетативные проявления АС: головную боль, головокружение, потливость, функциональный тремор рук, ускоряются процессы мышления и принятия решений; вызывает ощущение «прилива сил». При этом отсутствуют признаки непродуктивной когнитивной деятельности (непоследовательность потока мыслей, формирование зависимости и др.). При применении Актитропила установлены снижение выраженности АС по шкалам MFI-20 и CAH, улучшение эмоционального состояния (общий балл по шкале HADS) и сна (шкала Шпигеля). Отмечены хорошая переносимость ФР и отсутствие побочных эффектов [42].

Показаны клиническая эффективность и безопасность применения Актитропила у пациентов с последствиями перенесенной коронавирусной инфекции на фоне коморбидной патологии: цереброваскулярных заболеваний, астении различной этиологии, хронического алкоголизма и вегетативной дисфункции. В исследование были включены 120 амбулаторных пациентов (63 мужчины, 57 женщин, средний возраст 40,8±13,3 года) с последствиями перенесенной коронавирусной инфекции. Пациенты получали Актитропил в дозе 200 мг/сут, разделенной на 2 приема, длительность терапии 90 дней. Лечение оказывало прокогнитивный, антиастенический, анксиолитический эффекты. Актитропил снижает влечение к спиртным напиткам и способствует регрессу неврологического дефицита. Терапевтический эффект Актитропила отмечается уже через 4 нед и возрастает при пролонгации курса лечения до 3 мес [43].

Когнитивные эффекты ФР

ФР стимулирует рефлекторные реакции и консолидацию памяти [44]. Проведено сравнение фармакологической активности R- и S-стереоизомеров ФР у крыс [45]. В тесте «Открытое поле» отмечено достоверное повышение двигательной активности уже после однократного введения R-ФР (10 и 50 мг/кг) и S-ФР (50 мг/кг). В тесте вынужденного плавания R-ФР вызывал антидепрессивный эффект в дозах 100 и 50 мг/кг, а S-ФР — 100 мг/кг. R-ФР значительно улучшал память (тест «Реакция пассивного избегания»), S-ФР не проявил никакой активности в этом тесте.

Применение ФР в раннем восстановительном периоде менингита привело к статистически значимому повышению устойчивости внимания, слуховой памяти, самочувствия, активности и настроения на фоне снижения уровня физического и психического истощения. У 98% пациентов переносимость ФР оценена как хорошая [46].

Оценки возможного действия ФР на нейротрансмиттерные системы

При изучении нейромедиаторных механизмов восстановления сознания у пациентов с тяжелой ЧМТ ($n=60$), получавших ФР, зарегистрированы изменения ЭЭГ (снижение мощности тета-, повышение альфа- и бета-ритмов), которые могут отражать уменьшение активности глутаматергической системы [47]. Изменения ЭЭГ также указывают на возможную активацию метаболизма головного мозга. Применение ФР в сочетании со стандартным протоколом лечения обусловливало статистически значимое снижение риска смерти после ЧМТ (ОР 0,42, 95% ДИ 0,16—1,00). Несмотря на результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, молекулярные механизмы реализации многочисленных фармакологических эффектов ФР остаются недостаточно изученными. Ранее предполагалось, что ФР является рацетамовым производным с ГАМКергическим действием (хотя в структуре фонтурацетама представлен всего лишь фрагмент молекулы ГАМК, обсуждалась возможность иммунотропного эффекта ФР за счет взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами [48]. В то же время было показано, что ФР инертен в отношении ГАМК-рецепторов [6]. Подобные противоречивые данные имеются в отношении большинства рецепторов нейротрансмиттеров. Так, предполагается серотонинергическая активность ФР, тогда как биохимическое исследование показало, что ФР не вытеснял лиганды из 5-HT2 рецептора серотонина [6].

Имеются данные о том, что ФР обладает сродством к никотиновым холинорецепторам, вытесняя лиганды из холиноцепторов никотинового типа (IC50=5,9 мкмоль/л) [6]. Применение ФР после предварительного введения скополамина уменьшало количество холиноцепторов никотинового типа на 46% [49]. В другом исследовании показано, что концентрация никотиновых рецепторов в коре мозга под воздействием ФР увеличивалась на 56% [6]. Введение ФР противодействует эффекту скополамина, уменьшая количество глутаматных NMDA-рецепторов на 14% в скополаминовой модели амнезии [49]. Однако в другом исследовании под влиянием ФР увеличивалась концентрация NMDA-рецепторов в гиппокампе (на 65% относительно плацебо), никотиновых рецепторов в коре мозга (на 56%) и D3-дофаминовых рецепторов в стриатуме (на 29%) [6].

Для таких отличий имеющихся данных предложен ряд объяснений: 1) ФР воздействует не на рецепторы, а на транспортные белки нейротрансмиттеров, 2) ФР воздействует на экспрессию рецепторов, 3) ФР стимулирует образование нейропептидов, которые, возможно, регулируют активность других нейротрансмиттеров, 4) ФР изменяет экспрессию нейротрофических факторов. Воздействие на транспортные белки нейротрансмиттеров может объяснить дофаминергические эффекты ФР. Препарат не вытеснял лиганды из трех типов дофаминовых рецепторов (D1, D2, D3) [6]. В то же время R-ФР ингибирует транспортер дофамина DAT, увеличивая количество дофамина в синапсах [50]. В клиническом исследовании пациентов в возрасте 65—70 лет ФР (200 мг/сут, 30 дней) восстанавливал цвето-

вое зрение, улучшая кровоток в ишемизированных участках мозга, повышая содержание норадреналина, дофамина и серотонина в мозге. После курса применения ФР регистрировались существенное улучшение качества цветового зрения и остроты зрения, одновременно улучшалось настроение, снижалась потребность во сне [51]. У пациентов с нестабилизированной открытоугольной глаукомой ФР (100 мг/сут, 30 дней) существенно улучшал состояние полей зрения, эффект применения ФР на 31% превышал эффект плацебо и наблюдался у 75% пациентов [52].

Влияние ФР на уровни рецепторов продемонстрировано в комплексном исследовании *in vitro*. Изучение эффектов однократного введения ФР (100 мг/кг) на рецепторы D1, D2, 5-HT, NMDA, ГАМК-А было проведено у крыс, обученных навыку пассивного избегания, на модели скополаминовой амнезии. Под действием холиноблокатора скополамина происходит существенное увеличение (на 93%) плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе. Введение ФР противодействует эффекту скополамина, уменьшая количество NMDA-рецепторов на 14%. Скополамин уменьшал плотность D1-рецепторов на 20% и бензодиазепиновых — на 17%, а ФР увеличивал их количество на 16 и 25% соответственно. ФР повышал плотность дофаминовых D2 на 29% и D3-рецепторов на 62%, а скополамин увеличивал количество D3-рецепторов на 44% [49]. Результаты исследования могут объяснить эффекты ФР на глутаматную нейротрансмиссию. Результаты клинических исследований свидетельствуют о коррекции ФР глутаматной эксайтотоксичности у пациентов с тяжелой ЧМТ [10]. Показано *in vitro*, что ФР не вытесняет глутаматные лиганды из NMDA-рецепторов (отсутствие структурного сродства препарата к рецепторам) [6] и в широком диапазоне концентраций (от 0,1 нМ до 100 мкМ) не влияет на связывание лигандов с глутаматными рецепторами типов AMPA-, NMDA и mGlu [53].

Влияние ФР на образование нейропептидов только начинает изучаться. Взаимодействие между активностью тех или иных нейропептидов и нейротрансмиттеров носит весьма сложный характер. Изучено влияние ФР на активность ферментов карбоксипептидазы Е, пептидил-дипептидазы А, лизинкарбоксипептидазы, принимающих участие в гомеостазе нейропептидов. Активность карбоксипептидазы Е (фермент, участвующий в матурации нейропептидов) в мозге и надпочечниках крыс после однократного введения ФР повышается. В гипофизе максимальная активность наблюдалась через 0,5 ч после инъекции, в продолговатом мозге и надпочечниках — через 24 ч после инъекции [54]. При длительном воздействии ФР (введение в течение 14 сут) активность пептидил-дипептидазы А (фермент, инактивирующий опиоидные пептиды и стресс-пептиды) наиболее высока в гипофизе (через 24 ч после последней инъекции) и стриатуме (через 72 ч) [55]. В условиях длительного (каждые 24 ч на протяжении 14 сут, внутрибрюшинно) и однократного внутрибрюшинного введения ФР самцам крыс выявлена общая тенденция снижения активности фермента лизинкарбоксипептидазы в сыворотке крови. Данный фермент отщепляет остатки аминокислот лизина и аргинина от С-конца биологически активных нейропептидов, участвуя, в частности, в деградации брадикинина.

ФР изменяет концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в гиппокампе мышей, характеризующихся исходно низкой эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте. Исходно уровень BDNF в гиппокампе составил 0,091±0,005 пг/мкг, ФР повышал его до 0,119±0,006 пг/мкг [56]. Влияние ФР на уровни любых рецепторов связано, скорее всего, с его влиянием на экспрессию соответствующих генов. Молекулярные механизмы влияния ФР на экспрессию генов не изучены; данный вопрос может быть систематически исследован методами хемотранскриптомного анализа нейронов и других типов клеток [57].

ФР при психических расстройствах

Антиастеническое и умеренное анксиолитическое действие ФР может быть ценным при лечении органических психических расстройств [58]. В эксперименте ФР снижал уровень тревожности и увеличивал двигательную активность у мышей с исходно низкой исследовательской активностью в тесте «Закрытый крестообразный лабиринт» [59]. У больных ФР в сочетании с нейролептиком усиливает редукцию психопатологической симптоматики при шизофрении [60].

ФР проявлял нейролептическую активность на моделях позитивной симптоматики (методика апоморфиновой вертикализации), негативной симптоматики (методика 5-окситриптофанового гиперкинеза) и при гиперактивации М-холинергического звена патогенеза психозов (методика тремора, индуцированного ареколином). ФР демонстрировал свойства антагониста по отношению к галоперидоловой каталепсии, при однократном и курсовом применении не провоцировал агрессию. В отличие от типичных и атипичных нейролептиков применение ФР не сопровождается седативным эффектом и другими побочными реакциями [61].

Показана эффективность ФР при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей 6—10 лет (n=38, 10 девочек, 28 мальчиков). ФР стимулировал положительную динамику показателей внимания (p<0,05) и психосоциальной продуктивности (p<0,01). Терапевтический эффект ФР оказался выше, чем при традиционном лечении СДВГ [62].

ФР может применяться для нейтрализации психотропных эффектов различных лекарственных средств. В частности, антибактериальный препарат дапсон (противолепрозное средство) активен в отношении *Mycobacterium leprae*, *Plasmodium* и *Pneumocystis carinii*. В эксперименте прием дапсона угнетал моторное, исследовательское поведение у крыс (тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт») и повышал тревожность. Показана способность ФР уменьшать проявления ятрогенного тревожно-депрессивного синдрома [63].

Противодействие хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и алкогольной зависимости

В эксперименте ФР ограничивал развитие эндотелиальной дисфункции у крыс, перенесших ХАИ [64]. ФР (25 мг/кг) улучшал эмоциональное состояние крыс после ХАИ. ХАИ моделировали путем замены питьевой воды на 10% раствор этилового спирта, подслащенного сахарозой (50 г/л), в течение 6 мес. ФР, другие вещества или плацебо (физиологический раствор) вводили крысам внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 14 дней. По сравнению

с ФР у животных контрольной группы отмечалось повышение тревожности (большее, по сравнению с интактной группой, количество болюсов в тесте «Открытое поле», короткая продолжительность пребывания в открытых рукавах и меньшее количество свешиваний с них в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»); наблюдалось депрессивное состояние (длительный период иммобилизации в тесте «Вынужденное плавание»). ФР способствовал уменьшению выраженности тревожных и депрессивных нарушений и обсессивно-компульсивного расстройства ($p<0,05$) [65].

В терапии пациентов с алкогольным абстинентным синдромом ($n=120$) ФР (100, 200, 300 мг/сут, 30 дней) снижал выраженность дисфории, моторного возбуждения, тяги к алкоголю и интеллектуально-мнестических нарушений [66]. У пациентов с алкоголизмом II стадии в постабстинентном периоде ($n=204$) ФР значимо снижал мотивацию потребления алкоголя [67]. Показана эффективность и безопасность ФР (300 мг/сут, 30 дней) в комплексной терапии алкогольной зависимости в отношении симптомов депрессии, тревоги, астении. Эти эффекты ФР способствуют дезактуализации патологического влечения к алкоголю и лучшей приверженности пациентов антиалкогольной терапии [68].

Адаптогенные свойства ФР

ФР был разработан в Институте медико-биологических проблем для повышения психической и физической работоспособности космонавтов без ущерба для точности реакций и для принятия правильных решений в экстремальных условиях. В эксперименте ФР увеличивал среднюю и максимальную продолжительность жизни мышей, препятствовал развитию канцерогенеза, оказывал противовоспалительное и репаративное действие, восстанавливая подвижность суставов, тонус сосудов, смягчая и устраняя возрастные изменения кожи [69]. У крыс и собак ФР способствует снижению выраженности проявлений острого лучевого синдрома [70]. ФР не только проявлял аналгезирующий эффект и улучшал кровоток у пациентов с вегетативно-сенсорной полинейропатией, но и способствовал увеличению адаптационного потенциала и уменьшению дезадаптационных психических нарушений [29].

ФР сокращал сроки адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии у пилотов гражданской авиации. Гипоксическая терапия с помощью ингаляции газовой гипоксической смеси с 10% содержанием кислорода в прерывистом режиме улучшала функциональное состояние и кинетику кислородного метаболизма, а использование ФР позволило сократить сроки адаптации к гипоксии [71].

Митохондриально-протективный эффект ФР

Важным аспектом реализации адаптогенных свойств ФР является положительное воздействие на метаболизм митохондрий. ФР ограничивал повреждение митохондрий, дозозависимо повышал показатели функционального состояния интактных и поврежденных митохондрий из головного мозга и кардиомиоцитов крыс в условиях стресса, увеличивал скорость АДФ-индуцированного дыхания, поддерживал окислительное фосфорилирование и эффективность антиоксидантной системы митохондрий [72]. Поддержка функциональной активности интактных и поврежденных окислительным стрессом митохондрий изучалась при окислительном повреждении трет-бутилгидропероксидом (200 нмоль/мл, 10 мин). ФР оказывал выраженное защитное действие на дыхательные комплексы цепи переноса электронов [73].

У крыс с аллоксановой моделью диабета ФР положительно влиял на когнитивные процессы и функциональное состояние митохондрий неокортекса. По митопротективной активности (предотвращение открытия митохондриальных циклоспорин-А-чувствительных пор и восстановление митохондриального трансмембранного потенциала) максимальный потенциал наблюдался у цитиколина и ФР, а минимальный — у пентоксифиллина [74].

Воспаление, иммунитет и ФР

R-ФР не только ингибирует DAT, но и оказывает противовоспалительное действие. Антиноцицептивные и противовоспалительные эффекты были протестированы с использованием индуцированного каррагинаном отека лап и тестов на лизание лап, индуцированных формалином. ФР через 15 мин после внутрибрюшинного (в/б) или перорального (50 мг/кг) введения поступал в головной мозг. Однократное введение в/б достоверно ослабляло вызываемую липолисахаридом (ЛПС) гиперэкспрессию провоспалительных фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ)-1β и индуцибельной синтазы оксида азота iNOS. Семидневный пероральный прием R-ФР дозозависимо уменьшал отек лап и антиноцицептивный ответ [50].

Введение ФР (25 мг/кг/сут, 5 дней) до воспроизведения модели циклофосфамидной иммунодепрессии и индуцированной ЛПС гиперреактивности иммунной системы у крыс-самцов линии Вистар ($n=48$) регулирует уровни ИЛ-1β, ИЛ-4 и ИЛ-6. При иммунодефиците, вызванном циклофосфамидом, наблюдалось значительное снижение ИЛ-1β, ИЛ-4 и ИЛ-6, а ФР в значительной степени восстанавливал их уровень. При стимуляции провоспалительными ЛПС наблюдалось повышение уровней провоспалительных ИЛ-1β и ИЛ-6 и снижение — ИЛ-4, а ФР снижал уровень ИЛ-1β и ИЛ-6 и повышал — ИЛ-4 практически до нормы [75]. У крыс с циклофосфамидной иммунодепрессией ФР (25 мг/кг/сут, 5 дней) проявляет антиоксидантные эффекты. Под воздействием циклофосфамида и ЛПС происходит активация процессов перекисного окисления липидов, а ФР устранял ее, активируя антиоксидантную систему селезенки [76].

Воздействие на углеводный и жировой обмен, перспективы применения ФР в борьбе с ожирением

Воздействие ФР на воспаление, функцию митохондрий, наряду с описанными ниже воздействиями на углеводный обмен, может быть важным в терапии ожирения и метаболического синдрома (МС). Гиперлептинемия и лептинорезистентность, наряду с инсулинорезистентностью, относятся к признакам МС [77]. У крыс с хронической аллоксан-индуцированной гипергликемией прамирацетам и ФР оказывали сильный антиагрегантный эффект. Активность ФР связана, прежде всего, с нормализующим дей-

ствием на функцию конститутивной NO-синтазы в тромбоцитах и эндотелии сосудов [78].

На модели аллоксанового диабета у самцов крыс в возрасте 9—10 мес при проведении теста толерантности к глюкозе у животных, получавших ФР с янтарной кислотой, на 15-й минуте отмечались более высокие уровни глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина в сравнении с контролем [79]. S-ФР ингибирует DAT, не влияя на рецепторы норадреналина или серотонина. В эксперименте показано влияние ФР (8—12 нед) на прибавку массы тела, уровень глюкозы и лептина в крови у мышей на патогенной «западной диете» и у крыс линии Zucker с ожирением. Лечение S-ФР значительно снижало прибавку массы тела и увеличение жировой массы у крыс с ожирением и у мышей на патогенной диете. Кроме того, S-ФР снижал концентрацию глюкозы и лептина в плазме крови и гипергликемию в тесте на толерантность к глюкозе, не влияя на двигательную активность [80].

Таким образом, ФР, снижая уровень лептина в сыворотке крови и гипергликемию, повышая чувствительность рецепторов к лептину, уменьшая влечение к пище и выраженность тревоги, может способствовать снижению жирового компонента массы тела [80].

Заключение

Проведенный анализ фармакологических свойств позволяет сделать вывод, что ФР (Актитропил) является ноотропным средством, обладающим анксиолитическим, антиастеническим, противовоспалительным, нейропротективным, психостимулирующим и метаболическим эффектами, которые могут воздействовать на различные патофизиологические звенья. Механизмы реализации клинических эффектов ФР обусловлены влиянием на нейромедиаторные системы, активность ферментов и метаболические реакции. Анализ результатов исследований позволил выявить фармакодинамические особенности молекулы ФР: дофаминергические эффекты, обусловленные воздействием на транспортные белки нейротрансмиттеров (ФР связывается и ингибирует DAT, увеличивая количество дофамина в синапсах, что, в частности, обусловливает и анорексигенный эффект). Влияние на транспортные белки дофамина и других катехоламинов (норадреналина, серотонина) опосредует терапевтическое воздействие ФР на эмоциональные нарушения, астению, болевой синдром, ишемию головного мозга. ФР влияет на холинергическую и глутаматную нейротрансмиссию за счет воздействия на уровни экспрессии рецепторов, что обусловливает эффект снижения глутаматной эксайтотоксичности при повреждении головного мозга и влияния на процессы формирования памяти и других когнитивных функций. ФР влияет на активность карбоксипептидазы Е, пептидил-дипептидазы А, лизинкарбоксипептидазы, принимающих участие в гомеостазе нейропептидов, и на концентрацию BDNF. Оказывает противосудорожное действие за счет уменьшения активности глутаматергической нейромедиаторной системы, активации серотонинергической системы мозга; митохондриально-протективный эффект, сопоставимый с цитиколином, вследствие ускорения АДФ-индуцированного дыхания, поддержания окислительного фосфорилирования и эффективности антиоксидантной системы митохондрий нейронов и кардиомиоцитов в условиях стресса. Влияние на метаболизм (повышение чувствительности рецепторов к лептину, снижение повышенного уровня лептина и гипергликемии в сыворотке крови за счет нормализующего действия на функцию конститутивной NO-синтазы в тромбоцитах и эндотелии сосудов, концентрацию глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина при диабете). Противовоспалительное действие вследствие подавления гиперэкспрессии провоспалительных ФНО-α и iNOS, а также регуляции уровней ИЛ-1β, ИЛ-4 и ИЛ-6. Антиоксидантное действие за счет угнетения процессов перекисного окисления липидов и активации собственной антиоксидантной системы селезенки.

Учитывая описанные механизмы действия и доказанную терапевтическую эффективность, Актитропил зарегистрирован по следующим показаниям: терапия хронических нарушений мозгового кровообращения, последствий ЧМТ и операций на головном мозге для восстановления функций ЦНС (регресс очагового неврологического дефицита и улучшение когнитивных функций), купирования коморбидных психоэмоциональных расстройств, астении и нейропротекции. Коррекция нейродегенеративной патологии (БП) для уменьшения выраженности экстрапирамидных нарушений и немоторных проявлений (тревога, депрессия, астении, дневная сонливость). Комплексное лечение поражений периферической нервной системы. Комплексное лечение различных форм эпилепсии для уменьшения количества эпилептических приступов, улучшения когнитивных функций и повышения качества жизни. Противосудорожное действие ФР позволяет назначать его больным с органическим поражением головного мозга и риском пароксизмальной и эпилептиформной активности. Терапия АС, независимо от этиологии (неврологические, психические и соматические заболевания). Антиастенический эффект Актитропила, наблюдающийся уже после приема первой дозы, позволяет широко рекомендовать препарат в режиме монотерапии. Лечение алкогольного абстинентного синдрома и алкогольной зависимости для снижения интеллектуально-мнестических нарушений, дисфории, соматовегетативных проявлений и патологического влечения к алкоголю. Терапия метаболического синдрома и ожирения для нормализации углеводного обмена и аппетита, снижения жирового компонента массы тела.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENSES

1. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. №2406-р. https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/
Order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r. (In Russ.). https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/
2. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013;5(2):24-30.
Badalyan OL, Savenkov AA, Avakyan GN, Yutskova EV. Possibilities of using nootropic drugs in complex treatment of epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013;5(2):24-30. (In Russ.).
3. *ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности»*.
GOST 12.1.007-76 «Harmful substances. Classification and general safety requirements. (In Russ.).
https://ecomonitoring360.ru/gost-12-1-007-76/]
4. Антонова М.И. *Экспериментальная фармакокинетика фенотропила*. Дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2005.
Antonova MI. *Experimental pharmacokinetics of phenotropil*. Diss. ... can of chem. Sci. Moscow, 2005. (In Russ.).
5. Антонова М.И., Прокопов А.А., Ахапкина В.И., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика фенотропила у крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(11):7-8.
Antonova MI, Prokopov AA, Akhapkina VI, Berlyand AS. Experimental pharmacokinetics of phenotropil in rats. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2003;37(11):7-8. (In Russ.).
6. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейропередачи. *Нервные болезни*. 2007;4:22-26.
Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firstova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neuropransmission. *Nervous Diseases*. 2007;4:22-26. (In Russ.).
7. Осипчук Д.О., Дрикер М.Б. Влияние нейромодулятора фенотропила, вводимого пренатально, на поведенческую активность животных в постнатальном периоде развития. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2010;1(28):66-69.
Osipchuk DO, Driker MB. Influence of the neuromodulator phenotropil, administrated prenatally, on the behavioral activity of animals in the postnatal period of development. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2010;1(28):66-69. (In Russ.).
8. Хамидова Т.В., Чигиринский Ю.Л. Влияние карфедона на репродуктивную функцию самок-крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005;68(5):29-31.
Khamidova TV, Chigirinsky YuL. Influence of carphedon on the reproductive function of female rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2005; 68(5):29-31. (In Russ.).
9. Чеботарева Л.Л., Муравский А.В., Солонович А.С. Эффективность применения препарата Энтроп в лечении астении у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. *Международный неврологический журнал*. 2016;7:85-90.
Chebotareva LL, Muravsky AV, Solonovich AS. The effectiveness of the drug Entrop in the treatment of asthenia in patients who have suffered traumatic brain injury. *International Journal of Neurology*. 2016;7:85-90. (In Russ.).
10. Городник Г.А., Андронова И.А., Андронова М.А. и др. Коррекция глутаматной эксайтотоксичности у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Вестник донецкого национального медицинского университет им. М. Горького*. 2017;1(3):48-52.
Gorodnik GA, Andronova IA, Andronova MA, et al. Correction of glutamate excitotoxicity in patients with severe traumatic brain injury. *Vestnic Donetsk State Medical University M. Gorky*. 2017;1(3):48-52. (In Russ.).
11. Путилина М.В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. *Нервные болезни*. 2022;1:72-76.
Putilina MV. Effective neuromodulation as the basis of modern neuroprotection in the therapy of vascular diseases of the nervous system. *Nervous Diseases*. 2022;1:72-76. (In Russ.).
12. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2011;21(4):652-662.
13. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Доклады Академии наук*. 2011;441(1):24-28.
Rudakov KV, Torshin IYu. On the selection of informative feature values based on solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. *Reports of the Academy of Sciences*. 2011;441(1):24-28. (In Russ.).
14. Боголепова А.Н. Терапия эмоциональных и когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга. *Фарматека*. 2014;9:59-64.
Bogolepova AN. Therapy of emotional and cognitive disorders in patients with chronic brain ischemia. *Pharmateka*. 2014;9:59-64. (In Russ.).
15. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014;1(45):203-211.
Perfilova VN, Borodkina LE. Participation of the gamma-aminoylanoyanocyoki-ergic system in the regulation of cerebral circulation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;1(45):203-211. (In Russ.).
16. Куркин Д.В., Воскресенский С.А., Багметов М.Н., Епишина В.В. Нейропротекторные свойства фенотропила и его новых производных в условиях гравитационной ишемии. В книге: *X Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области*. Тезисы докладов. Под редакцией М.Е. Стаценко. 2005;28-29.
Kurkin DV, Voskresensky SA, Bagmetov MN, Epishina VV. Neuroprotectory properties of phenotropil and its new derivatives in conditions of gravitational ischemia. In the book: *X Regional Conference of Young Researchers of the Volgograd Region*. Abstracts of reports. Ed. by M.E. Statsenko. 2005;28-29. (In Russ.).
17. Тюренков И.Н., Багметов М.Н., Епишина В.В. Фенотропил и пирацетам — сравнительная характеристика нейропротекторного действия в условиях экспериментальной ишемии головного мозга у лабораторных животных. В сборнике: *Фенотропил. Экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение*. Сборник статей. Москва, 2007;27-33.
Tyurenkov IN, Bagmetov MN, Epishina VV. Phenotropil and piracetam — comparative characteristics of neuroprotectory effects under conditions of experimental cerebral ischemia in laboratory animals. In the collection: *Phenotropil. Experimental clinical pharmacology and practical application.* Digest of articles. Moscow, 2007;27-33. (In Russ.).
18. Ковальчук В.В., Ковальчук И.В., Высоцкая М.Л. и др. Влияние фенотропила на функциональное состояние и качество жизни пациентов после инсульта. *The Practitioner*. 2013;1:33-36.
Kovalchuk VV, Kovalchuk IV, Vysotskaya ML, et al. The effect of phenotropil on the functional state and quality of life of patients after stroke. *The Practitioner.* 2013;1:33-36. (In Russ.).
19. Чайковский Ю.Н., Ельчанинов А.П. Фенотропил в системе лекарственной реабилитации больных с гемипарезами после перенесенного ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2007;1:35-39.
Tchaikovsky YuN, Elchaninov AP. Phenotropil in the system of drug rehabilitation of patients with hemiparesis after ischemic stroke. *Nervous Diseases*. 2007;1:35-39. (In Russ.).
20. Савченко А.Ю., Захарова Н.С., Степанов И.Н. Применение фенотропила при органических поражениях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(12):22-26.
Savchenko AIu, Zakharova NS, Stepanov IN. The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;105(12):22-26. (In Russ.).
21. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Федотова А.В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга: результаты неинтервенционной наблюдательной программы «ТРИУМФ». *Фармация Казахстана*. 2015;5(168):46-55.
Fedin AI, Solovyova EYu, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic cerebral ischemia: results of the non-interventional observation program «TRIUMPH». *Pharmacy of Kazakhstan*. 2015;5(168):46-55. (In Russ.).
22. Лемешко Е.Х., Колесниченко Л.С., Верлан Н.В. и др. Изучение системы глутатиона у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом типа 2 при лечении фенотропилом. *Биомедицина*. 2010;3:87-88.
Lemeshko EKh, Kolesnichenko LS, Verlan NV, et al. Study of the glutathione system in patients with chronic cerebral ischemia and type 2 diabetes mellitus during treatment with phenotropil. *Biomedicine*. 2010;3:87-88. (In Russ.).
23. Селянина Н.В., Шутов А.А. Опыт применения фенотропила у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. *Нервные болезни*. 2005;4:30-32.
Selyanina NV, Shutov AA. Experience of using phenotropil in patients with initial manifestations of insufficiency of blood supply to the brain. *Nervous Diseases*. 2005;4:30-32. (In Russ.).

24. Федин А.И., Амчеславская Е.В., Красноперов Е.Н. и др. Применение фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни*. 2010;3:22-31.
Fedin AI, Amcheslavskaya EV, Krasnoperov EN, et al. Use of phenotropil in patients with chronic brain ischemia and moderate cognitive impairments. *Nervous Diseases*. 2010;3:22-31. (In Russ.).

25. Васильев Ю.Н., Колесникова О.А. Влияние препарата фенотропил на моторные функции больных болезнью Паркинсона. *Фундаментальные исследования*. 2008;12:74-78.
Vasiliev YuN, Kolesnikova OA. Influence of the drug fenotropil on motor functions of patients with Parkinson's disease. *Basic research*. 2008;12:74-78. (In Russ.).

26. Карабанов А.В., Шведков В.В., Илларионшкин С.Н. Опыт применения фенотропила при болезни Паркинсона. *Нервные болезни*. 2009;4:29-32.
Karabanov AV, Shvedkov VV, Illarioshkin SN. Experience of using phenotropil in parkinson's disease. *Nervous Diseases*. 2009;4:29-32. (In Russ.).

27. Жукова Н.Г., Масенко А.Я., Кузнецова К.С. и др. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2023; 26(6):62-68.
Zhukova NG, Masenko AYa, Kuznetsova KS, et al. Neurometabolic therapy for Parkinson's disease. *Attending Doctor*. 2023;26(6):62-68. (In Russ.).

28. Сазонов Д.В., Рябухина О.В., Булатова Е.В. и др. Опыт применения фенотропила в комплексном лечении рассеянного склероза. *Нервные болезни*. 2006;4:18-21.
Sazonov DV, Ryabukhina OV, Bulatova EV, et al. Experience of using phenotropil in complex treatment of multiple sclerosis. *Nervous Diseases*. 2006; 4:18-21. (In Russ.).

29. Богатырева И.А. Совершенствование лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с профессиональными полинейропатиями и нарушениями адаптационных систем организма. *Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. В 2-х томах. Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. Пермь, 2023;308-313.
Bogatyreva IA. Improving treatment and preventive measures for patients with occupational polyneuropathies and disorders of the body's adaptive systems. *Materials of the XIII All-Russian scientific and practical conference with international participation*. In 2 volumes. Edited by A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva. Perm, 2023;308-313. (In Russ.).

30. Bobkov IuG, Morozov IS, Glozman OM, et al. Pharmacological characteristics of a new phenyl analog of piracetam-4-phenylpiracetam. *Biull Eksp Biol Med*. 1983 Apr;95(4):50-3.

31. Бородкина Л.Е., Ковтун В.В., Берестовицкая В.М. и др. Противосудорожное действие производных карфедона. В сборнике: *Материалы 56-й региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров*. Сборник научных трудов. Пятигорская государственная фармацевтическая академия. 2001;175.
Borodkina LE, Kovtun VV, Berestovitskaya VM, et al. Anticonvatvant effect of carphedon derivatives. In the collection: *Proceedings of the 56th regional conference on pharmacy, pharmacology and personnel training.* Collection of scientific papers. Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. 2001;175. (In Russ.).

32. Стародубцев А.В., Сарапеев Ч.Н., Жалсанов Ю.В. и др. Дифференцированное применение фенотропила при прогредиентном течении очаговых форм эпилепсии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;90(7):49-51.
Starodubtsev AV, Sarapeev ChN, Zhalsanov YuV, et al. Differentiated use of phenotropil in progradent course of focal forms of epilepsy. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;90(7):49-51. (In Russ.).

33. Гребенюк О.В., Жукова Н.Г., Алифирова В.М. Эффективность дополнительной терапии фенотропилом при локально-обусловленной эпилепсии у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11-2):27-31.
Grebenyuk OV, Zhukova NG, Alifirova VM. Effectiveness of additional therapy with phenotropil for locally-caused epilepsy in adults. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11-2):27-31. (In Russ.).

34. Савенков А.А., Бадалян О.Л., Авакян Г.Н. Ноотропы и антиоксиданты при симптоматической эпилепсии. *Журнал неврологии и сихиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(6):26-34.
Savenkov AA, Badalian OL, Avakian GN. Nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic posttraumatic epilepsy. *S.S. Korsakov Zhurnal of Nevrology and Psikhiatry*. 2013;113(6):26-34. (In Russ.).

35. Бельская Г.Н., Пономарева И.А. Новые возможности повышения результативности комплексной терапии симптоматической локально-обусловленной эпилепсии с резистентным течением. *Уральский медицинский журнал*. 2011;10(88):63-67.
Belskaya GN, Ponomareva IA. New opportunities for increasing the performance of complex therapy for symptomatic locally-caused epilepsy with a resistant course. *Ural Medical Journal*. 2011;10(88):63-67. (In Russ.).

36. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):93-98.
Khasanova DR, Zhitkova YuV, Vaskaeva GR. Post-Covid syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(3):93-98. (In Russ.).

37. Охремчук Л.В., Семинский И.Ж. Особенности поведения беспородных крыс при острой интоксикации аминазином и ее коррекция фенотропилом. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;95(4):57-59.
Okhremchuk LV, Seminsky IZh. Features of behavior of mogular rats during acute intoxication with aminazine and its correction with phenotropil. *Siberian Medical Journal*. 2010;95(4):57-59. (In Russ.).

38. Девликамова Ф.И. Эффективность и безопасность препарата актитропил у пациентов с астеническим синдромом. *Нервные болезни*. 2022;4:36-46.
Devlikamova FI. Effectiveness and safety of actitropil in patients with asthenic syndrome. *Nervous Diseases*. 2022;4:36-46. (In Russ.).

39. Юрьева Л.Н., Дукельский А.А., Шустерман Т.И. и др. Оценка эффективности действия препарата фенилпирацетам (энтроп) при лечении пациентов с астенией органического и невротического генеза. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019;10(1):135-147.
Yuryeva LN, Dukelsky AA, Shusterman TI, et al. Assessment of the effectiveness of phenylpiracetam (entrop) in the treatment of patients with asthenia of organic and neurotic genesis. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2019;10(1):135-147. (In Russ.).

40. Голубовская О.А., Гудзенко О.А., Шестакова И.В. и др. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018;7(1):140-148.
Golubovskaya OA, Gudzenko OA, Shestakova IV, et al. Post-infectious asthenic syndrome and possibilities for its correction. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2018;7(1):140-148. (In Russ.).

41. Прилучный С.В., Самотруева М.А., Тюренков И.Н. и др. Влияние фенотропила и фенибута на поведение животных в условиях экспериментального гипертиреоза. *Современные наукоемкие технологии*. 2010; 9:138-141.
Priluchny SV, Samotrueva MA, Tyurenkov IN, et al. Influence of phenotropil and phenibut on the behavior of animals under conditions of experimental hyperthyroidsis. *Modern High Technology*. 2010;9:138-141. (In Russ.).

42. Визило Т.Л. Эффективность и безопасность препарата Актитропил в терапии реактивной астении у пациентов молодого возраста. *Фарматека*. 2023;9:159-166.
Visilo TL. Efficacy and safety of the drug Actitropil in the treatment of reactive asthenia in young patients. *Farmateka*. 2023;9:159-166. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.159-166

43. Токарева Е.Р., Логинова Н.Б.. Возможности нейропротективной терапии препаратом Актитропил (фонтурацетам) у пациентов в постковидном периоде с коморбидной неврологической патологией. *Нервные болезни*. 2023;3:62-68.
Tokareva ER, Loginova NB. Possibilities of neuroprotective therapy with Actitropil (phenylpiracetam) in patients in the post-Covid period with comorbid neurological pathology. *Nervous Diseases*. 2023;3:62-68. (In Russ.). https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-13008

44. Салей А.П., Мещерякова М.Ю. Влияние фенотропила на условнорефлекторное поведение. В сборнике: Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни. *Материалы V Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием*. Воронежский государственный институт физической культуры. 2016;73-75.
Saley AP, Meshcheryakova MYu. Influence of phenotropil on conditioned reflex behavior. In the collection: *Medical, biological and pedagogical foundations of adaptation, sports activity and a healthy lifestyle. collection of scientific articles of the V All-Russian correspondence scientific and practical conference with international participation*. Voronezh State Institute of Physical Culture. 2016;73-75. (In Russ.).

45. Zvejniece L, Svalbe B, Veinberg G, et al. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 109(5):407-412.
https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x

46. Зинчук А.Н., Зубач Е.А., Орфин А.Я., Плевачук О.Ю. Астенический синдром и его коррекция у пациентов с инфекционной патологией. *Семейная медицина*. 2019;4(84):41-46.

Zinchuk AN, Zubach EA, Orfin AYa, Plevachuk OYu. Asthenic syndrome and its correction in patients with infectious pathology. *Family Medicine*. 2019;4(84):41-46. (In Russ.).

47. Черний В.И., Андронова И.А., Городник Г.А. и др. Нейромедиаторные механизмы восстановления сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицина неотложных состояний*. 2018;1(88):114-121.
Cherniy VI, Andronova IA, Gorodnik GA, et al. Neuromediator mechanisms of restoration of consciousness in patients with severe brain injury. *Emergency Medicine*. 2018;1(88):114-121. (In Russ.).

48. Самотруева М.А. Экспериментальная оценка иммунотропного действия фенотропила в условиях блокады различных типов ГАМК-рецепторов. В сборнике: *Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»*. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. 2016;524-527.
Samotrueva MA. Experimental assessment of the immunotropic effect of phenotropil under conditions of blocked different types of GABA receptors. In the collection: *Collection of materials of the IV All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation.»* St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy. 2016;524-527. (In Russ.).

49. Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Капица И.Г. и др. Влияние скополамина и ноотропного препарата фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания. *Нейрохимия*. 2011;28(2):130-141.
Firstova YuYu, Abaimov DA, Kapitsa IG, et al. The influence of scopolamine and the nootropic drug fenotropil on neurotransmitter receptors in the brain of rats in the conditioned passive avoidance reflex test. *Neurochemistry*. 2011;28(2):130-141. (In Russ.).

50. Zvejniece L, Zvejniece B, Videja M, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice. *Inflammopharmacology*. 2020 Oct;28(5):1283-1292.
https://doi.org/10.1007/s10787-020-00705-7

51. Афанасов В.С., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В. Фенотропил восстанавливает цветное зрение. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;12(2):231-232.
Afanasov VS, Ivashev MN, Sergienko AV. Phenotropil restores color vision. *International Journal of Experiential Education*. 2015;12(2):231-232. (In Russ.).

52. Басинский С.Н., Басинский А.С. Двойное слепое, плацебо контролируемое исследование препарата фенотропил в лечении больных первичной нестабилизированной глаукомой. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2008;2:61-64.
Basinsky SN, Basinsky AS. Double-blind, placebo-controlled study of phenotropil in the treatment of patients with primary unstabilized glaucoma. *Scientific notes of Oryol State University. Series: Natural, technical and medical sciences*. 2008;2:61-64. (In Russ.).

53. Firstova IuIu, Vasil'eva EV, Kovalev GI. Studying specific effects of nootropic drugs on glutamate receptors in the rat brain. *Eksp Klin Farmakol*. 2011;74(1):6-10.

54. Алексеева Л.В., Гамзин С.С. Активность карбоксипептидазы Е в нервной ткани крыс после однократного введения ноотропных препаратов. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*. 2016;2:20-29.
Alekseeva LV, Gamzin SS. Activity of carboxypeptidase E in the nervous tissue of rats after a single administration of nootropic drugs. *Bulletin of Tver State University. Series: Biology and ecology*. 2016;2:20-29. (In Russ.).

55. Алексеева Л.В., Гамзин С.С. Активность пептидил-дипептидазы А в нервной ткани крыс при длительном действии ноотропных препаратов. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*. 2016;1:34-42.
Alekseeva LV, Gamzin SS. Activity of peptidyl dipeptidase A in the nervous tissue of rats during long-term effect of nootropic drugs. *Bulletin of Tver State University. Series: Biology and ecology*. 2016;1:34-42. (In Russ.).

56. Фирстова Ю.Ю., Долотов О.В., Кондрахин Е.А. и др. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(6):3-6.
Firstova YuYu, Dolotov OV, Kondrakhin EA, et al. Influence of nootropic drugs on the BDNF level in the hippocampus and cerebral cortex of mice with different effectiveness of exploratory behavior. *Exp Clin Pharmacol*. 2009;72(6):3-6. (In Russ.).

57. Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н., Громова О.А. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;23:34-38.
Torshin IYu, Rubashkina AN, Gromova OA. Chemotranscriptomic analysis of the effects of the 7-hydroxymatairesinol molecule on human breast tumor cells of the MCF7 line. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;23:34-38. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409

58. Крюков В.В., Краснов В.Н., Рыжова И.А. и др. Оценка влияния фенотропила на органические психические расстройства. В книге: *Современные принципы терапии и реабилитации психически больных*. Пленум Правления Российского общества психиатров. 2006;45-46.
Kryukov VV, Krasnov VN, Ryzhova IA, et al. Assessment of the Influence of phenotropil on organic mental disorders . In the book: *Modern principles of therapy and rehabilitation of mentally ill patients*. Plenum of the Board of the Russian Society of Psychiatrists. 2006;45-46. (In Russ.).

59. Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. Влияние ноотропных средств на поведение мышей BALB/C и C57BL/6 в крестообразном лабиринте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(7):3-7.
Vasilyeva EV, Salimov RM, Kovalev GI. Influence of nootropic drugs on the behavior of BALB/C and C57BL/6 mice in a cross-shaped maze. *Exp Clin Pharmacol*. 2012;75(7):3-7. (In Russ.).

60. Хорват Н.В. *Эффективность применения рисперидона и фенотропила при лечении шизофрении у пациентов пожилого возраста*. Дис. ... канд. мед. наук. Курск. 2006.
Horvat NV. *Effectiveness of risperidone and phenotropil in the treatment of schizophrenia in elderly patients*. Dis. ... cand med sci. Kursk. 2006. (In Russ.).

61. Ахапкина В.И., Ахапкин Р.В. Выявление и оценка нейролептической активности фенотропила. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(7):42-46.
Akhapkina VI, Akhapkin RV. Identification and evaluation of neuroleptic activity of phenotropil. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(7):42-46. (In Russ.).

62. Михейкина О.В., Охапкин А.С. Применение фенотропила при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей младшего школьного возраста. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2009;4:58-59.
Mikheykina OV, Okhapkin AS. Use of phenotropil in attention deficiency syndrome with hyperactivity in children of primary school age. *Review of Psychiatry and Medical Psychology n.a. V.M. Bekhterev*. 2009;4:58-59. (In Russ.).

63. Лужнова С.А., Самотруева М.А., Дуйко В.В. и др. Психокорригирующая активность фенотропила при дапсон-индуцированных нарушениях поведения. *Фундаментальные исследования*. 2014;6(1):67-71.
Luzhnova SA, Samotrueva MA, Duiko VV, et al. Psychocorregive activity of phenotropil in dapsone-induced behavioral disorders. *Basic Research*. 2014;6(1):67-71. (In Russ.).

64. Кучерявенко А.С. Изучение влияния соединений vma 10-18 и vma 13-15 на функциональное состояние эндотелия у крыс после хронической алкогольной интоксикации. В сборнике: *XXVI региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области*. Сборник статей. Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, 2023;470-472.
Kucheryavenko AS. Study of the effect of compounds vma 10-18 and vma 13-15 on the functional state of the endothelium in rats after chronic alcohol intoxication. In the collection: *XXVI regional conference of young scientists and researchers of the Volgograd region*. Digest of articles. Volgograd State Medical University. Volgograd. 2023;470-472. (In Russ.).

65. Бородкина Л.Е., Смольнякова Ю.А., Музыко Е.А., Тюренков И.Н. Изменение психоэмоционального состояния под влиянием производных нейроактивных аминокислот у крыс после хронической алкогольной интоксикации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):112-116.
Borodkina LE, Smolnyakova YuA, Muzyko EA, Tyurenkov IN. Changes in the psychoemotional state under the influence of neuroaactive amino acids derivatives in rats after chronic alcohol intoxication. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(4):112-116. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2022122041112

66. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначев С.О. и др. Терапевтическая эффективность и безопасность использования фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2008;4:16-32.
Ivanets NN, Vinnikova MA, Mokhnachev SO, et al. Therapeutic effectiveness and safety of use of phenotropil in patients with alcohol dependence. *Issues of Addiction*. 2008;4:16-32. (In Russ.).

67. Кузембаева Л.Б. *Индивидуальная чувствительность к действию ноотропных средств у больных алкоголизмом в постабстинентный период*. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2009.

Kuzembaeva LB. *Individual sensitivity to the effect of nootropics in patients with alcoholism in the post withdrawal period*. Diss. ... cand. med. sci. St. Petersburg. 2009. (In Russ.).

68. Барыльник Ю.Б., Филлипова Н.В., Сизов С.В. Изучение эффективности и безопасности фенотропила в комплексной терапии алкогольной зависимости. *Наркология*. 2013;12(12):61-64.
Barylnik YuB, Fillipova NV, Sizov SV. Studying the effectiveness and safety of phenotropil in complex therapy of alcohol dependence. *Narcology*. 2013;12(12):61-64. (In Russ.).

69. Ахапкина В.И. Реювенационная, репаративная и антикревинговая активность модуляторного препарата фенотропил. *Фарматека*. 2013; 6(259):130-135.
Akhapkina VI. Rejuvenation, repair and anti-creving activity of the modulating drug fenotropil. *Pharmateka*. 2013;6(259):130-135. (In Russ.).

70. Drachouv IS, Bykov VN, Seleznev AB. Administration of Palonosetron and Phenotropil for Prophylaxis of the N-V-D Stage of Acute Radiation Syndrome. *Radiats Biol Radioecol.* 2016 Jan-Feb;56(1):64-72.

71. Потиевская В.И., Потиевский Б.Г., Чижов А.Я. Влияние препарата фенотропил на сроки адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии у пилотов гражданской авиации и лиц наземных профессий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2004;1:110-115.
Potievskaya VI, Potievsky BG, Chizhov AYa. Influence of the drug fenotropil on the time of adaptation to intermittent normobaric hypoxia in civil aviation pilots and persons of ground professions. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Ecology and life safety*. 2004;1:110-115. (In Russ.).

72. Хусаинова Г.Х. *Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях*. Дис. ... канд. фарм. наук. Волгоград. 2022.
Khusainova GKh. *Derivatives of neuroactive amino acids as regulators of the functional state of mitochondria in excitable tissues of rats in normal conditions and in experimental pathologies*. Diss. ... Cand. Pharm. Sci. Volgograd. 2022. (In Russ.).

73. Хусаинова Г.Х., Попова Т.А., Кустова М.В., Островский О.В. Влияние производных ГАМК и глутаминовой кислоты на функциональную активность митохондрий клеток печени in vitro в условиях окислительного стресса. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):147-152.
Khusainova GKh, Popova TA, Kustova MV, Ostrovsky OV. The influence of GABA and glutamic acid derivatives on the functional activity of liver cell mitochondria in vitro under conditions of oxidative stress. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):147-152. (In Russ.).

74. Zhiliuk VI, Mamchur VI, Pavlov SV. Role of functional state of neuronal mitochondria of cerebral cortex in mechanisms of nootropic activity of neuroprotectors in rats with alloxan hyperglycemia. *Eksp Klin Farmakol*. 2015;78(2):10-14.

75. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(12):15-17.
Tyurenkov IN, Samotrueva MA, Tsibizova AA, Yasenyavskaya AL. Phenotropil as a modulator of cytokine levels in experimental immunopathology. *Exp Clin Pharmacol*. 2015;78(12):15-17. (In Russ.).

76. Самотруева М.А., Магомедов М.М., Хлебцова Е.Б., Тюренков И.Н. Влияние производных ГАМК на некоторые аспекты перекисного окисления липидов иммунокомпетентных органов при экспериментальных иммунопатологических состояниях. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(8):32-36.
Samotrueva MA, Magomedov MM, Khlebtsova EB, Tiurenkov IN. [Influence of GABA derivatives on some indices of lipid peroxidation in immunocompetent organs under experimental immunopathology conditions. *Eksp Klin Farmakol*. 2011;74(8):32-36. (In Russ.).

77. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(4):270-276.
Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270-276. (In Russ.).

78. Zhilyuk VI, Levykh AE, Mamchur VI. A study of the mechanisms for antiaggregant activity of pyrrolidone derivatives in rats with chronic hyperglycemia. *Bull Exp Biol Med*. 2014 Apr;156(6):799-802.
https://doi.org/10.1007/s10517-014-2454-8

79. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Андриашвили Т.М. и др. Скрининг в ряду структурных аналогов ГАМК веществ с панкреопротективным действием. *Лекарственный вестник*. 2023;3(91):36-42.
Tyurenkov IN, Bakulin DA, Andriashvili TM, et al. Screening in a number of structural analogues of GABA substances with pancreoprotective effect. *Medicinal Bulletin*. 2023;3(91):36-42. (In Russ.).

80. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Sep;160:21-29.
https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009

Поступила 14.05.2024
Received 14.05.2024
Принята к печати 24.05.2024
Accepted 24.05.2024