

## МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НООТРОПОВ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дмитриевская М. И., Петрова Д. А., Молоков В. И.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

**Для корреспонденции:** Дмитриевская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

**For correspondence:** Dmitrievskaya Maria Igorevna, candidate of medical sciences, associate professor, of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU) e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

### Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Petrova D. A., <https://orcid.org/0009-0000-3533-5300>

Molokov V. I., <https://orcid.org/0009-0003-6686-4397>

### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается проблема хронического нарушения мозгового кровообращения как одна из ключевых медицинских проблем, которая особенно актуальна для пожилого возраста и характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных функций вследствие сосудистых факторов. Основное внимание уделено роли эндотелиальной дисфункции как ведущего механизма патогенеза хронического нарушения мозгового кровообращения, проявляющегося в утрате эндотелием барьерных, регуляторных и противовоспалительных функций, а также нарушении синтеза оксида азота. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний маркер атеросклероза, способствующий вазоконстрикции, тромбообразованию и апоптозу нейронов, что ухудшает прогноз заболевания. Комплексная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения включает модификацию факторов риска, антигипертензивные, антитромботические и нейропротективные подходы, среди которых выделяется применение ноотропных препаратов (пирацетам, цитиколин, винпоцетин, тиоцетам). Ноотропы демонстрируют эффективность в улучшении когнитивных функций, микроциркуляции и коррекции эндотелиальной дисфункции за счёт нейропротективных, метаболических и вазоактивных свойств. Однако недостаточная изученность влияния ноотропов на эндотелий требует дальнейших исследований. Цель обзора — анализ современных знаний о воздействии ноотропов на эндотелиальную дисфункцию при хроническом нарушении мозгового кровообращения. В процессе подготовки данного исследования был проведен систематический поиск и анализ научной литературы с использованием электронных баз данных eLibrary, CyberLeninka и PubMed. Поиск осуществлялся за период с 2019 по 2024 годы по ключевым словам, относящимся к тематике исследования, с применением фильтров по релевантности и хронологии публикаций. Отобранные материалы включали оригинальные исследования и обзоры, опубликованные в рецензируемых научных изданиях. Этот подход обеспечил всесторонний охват актуальной научной информации, что позволило сформировать объективное представление о данной проблеме на текущий момент и обеспечить высокую доказательную базу для представленных в статье данных.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение мозгового кровообращения, эндотелиальная дисфункция, когнитивные функции, ноотропные препараты, нейропротекция, цереброваскулярная патология, микроциркуляция, вазоактивные свойства, антигипоксическое действие, метаболизм мозга.

## MECHANISMS OF INFLUENCE OF NOOTROPICS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

Dmitrievskaya M. I., Petrova D. A., Molokov V. I.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The review examines the problem of chronic cerebrovascular accident as one of the key medical problems, which is especially relevant for the elderly and is characterized by progressive deterioration of cognitive functions due to vascular factors. The main attention is paid to the role of endothelial dysfunction as the leading mechanism of pathogenesis of chronic cerebrovascular accident, manifested in the loss of barrier, regulatory and anti-inflammatory functions by the endothelium, as well as disruption of nitric oxide synthesis. Endothelial dysfunction is considered as an early marker of atherosclerosis, promoting vasoconstriction, thrombus formation and neuronal apoptosis, which worsens the prognosis of the disease. Complex therapy of chronic cerebrovascular accident includes modification of risk factors, antihypertensive, antithrombotic and neuroprotective approaches, among which the use of nootropic drugs (piracetam, citicoline, vinpocetine, thioctam) stands out. Nootropics

demonstrate effectiveness in improving cognitive functions, microcirculation and correction of endothelial dysfunction due to neuroprotective, metabolic and vasoactive properties. However, insufficient study of the effect of nootropics on the endothelium requires further research. The objective of the review is to analyze current knowledge about the effects of nootropics on endothelial dysfunction in chronic cerebrovascular accident. In the process of preparing this study, a systematic search and analysis of scientific literature was conducted using electronic databases eLibrary, CyberLeninka and PubMed. The search was carried out for the period from 2019 to 2024 using keywords related to the research topic, using filters for relevance and publication chronology. The selected materials included original studies and reviews published in peer-reviewed scientific journals. This approach provided a comprehensive coverage of current scientific information, which made it possible to form an objective understanding of this problem at the current moment and provide a high evidence base for the data presented in the article.

**Key words:** chronic cerebrovascular insufficiency, endothelial dysfunction, cognitive functions, nootropic drugs, neuroprotection, cerebrovascular pathology, microcirculation, vasoactive properties, antihypoxic effect, brain metabolism.

На сегодняшний день состояние хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) является важнейшей медицинской проблемой и относится к числу самых распространённых в клинической практике, особенно у пациентов пожилого возраста. Данный синдром вызван воздействием сосудистых факторов и является одной из наиболее часто встречающихся форм цереброваскулярной патологии, которая характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных функций [1]. В группу ХНМК следует отнести всех пациентов, имеющих поражение головного мозга вследствие действия сосудистых факторов риска. Эта группа включает в себя: пациентов с артериальной гипертензией, мерцательной аритмией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), стенозами брахиоцефальных артерий, пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку либо кровоизлияние, а также больных с метаболическими нарушениями. Современные представления о патогенезе ХНМК указывают на ряд особенностей метаболизма нервной ткани на фоне факторов риска и в условиях измененной перфузии. Именно это и определяет тактику ведения пациентов и влияет на выбор лекарственной терапии. Основными факторами, влияющими на развитие ХНМК являются: повышение артериального давления, кардиогенные или артериальные эмболии, гипоперфузия, связанная с поражением мелких (микроангиопатия, гиалиноз) или крупных (атеросклероз, фибромышечная дисплазия) сосудов. Также одной из причин прогрессирования нарушения мозгового кровообращения может являться резкое снижение артериального давления. Как было отмечено, ХНМК – это синдром поражения головного мозга у пациентов с разнообразными сердечно-сосудистыми расстройствами, объединенными изменениями кровотока и дегенеративных процессов. Это позволяет выделить у таких больных три группы симптомов: синдром когнитивного нарушения; аффективные расстройства и очаговые неврологические нарушения. Такое

разделение на группы имеет важное значение для ведения пациентов.

Одним из ключевых механизмов развития ХНМК является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Данное состояние определяется как утрата эндотелием его барьерных функций, способности контролировать тонус и толщину сосудов, а также управлять процессами фибринолиза и коагуляции, и оказывать иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект [1-3].

Терапия ХНМК требует разностороннего подхода. Успешное лечение предполагает проведение вторичной профилактики инсульта, коррекцию депрессивных и иных эмоциональных нарушений, а также использование необходимой терапии. Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию факторов риска, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. Также при лечении ХНМК используют ноотропные препараты способствующие активации когнитивных функций и повышающие устойчивость мозга к различным повреждающим факторам [4-7]. Эти лекарственные средства используются для терапии деменции различного происхождения, хронической недостаточности мозгового кровообращения, психоорганических расстройств, вегетативной дисфункции, а также ряда других патологических состояний. Они рассматриваются как перспективное направление в терапии ХНМК, особенно с целью предотвращения ЭД [8-10]. Но, в то же время воздействие этих препаратов на функцию эндотелия сосудов изучено недостаточно.

Целью данного обзора является изучение и анализ имеющихся на данный момент новейших литературных знаний, а также выявление особенностей влияния ноотропных препаратов на ЭД у больных ХНМК.

В процессе подготовки данного исследования был проведен систематический поиск и анализ научной литературы с использованием электронных баз данных eLibrary, CyberLeninka и PubMed на русском и английском языках. Поиск осуществ-

влялся за период с 2019 по 2024 годы по ключевым словам, относящимся к тематике исследования, с применением фильтров по релевантности и хронологии публикаций, на русском языке – хроническое нарушение мозгового кровообращения, эндотелиальная дисфункция, когнитивные функции, ноотропные препараты, нейропротекция, цереброваскулярная патология, микроциркуляция, вазоактивные свойства, антигипоксическое действие, метаболизм мозга, и на английском языке – chronic cerebrovascular insufficiency, endothelial dysfunction, cognitive functions, nootropic drugs, neuroprotection, cerebrovascular pathology, microcirculation, vasoactive properties, antihypoxic effect, brain metabolism.

Среди механизмов, способствующих развитию ХНМК, выделяется дисфункция эндотелия. При этом состоянии эндотелий утрачивает свои ключевые свойства: барьерную функцию, способность регулировать сосудистый тонус и толщину стенок сосудов, а также управлять процессами свёртывания крови и фибринолиза. Также нарушается его участие в иммунных и противовоспалительных реакциях [11]. Клетки эндотелия отличаются выраженной активностью и вырабатывают вещества, которые имеют большое значение для механизмов свёртываемости крови, тонуса сосудов, уровня артериального давления, фильтрационной работы почек, сократительной функции сердца и метаболического обеспечения деятельности мозга. Кроме этого, эндотелий может реагировать на механическое воздействие потока крови, уровень давления в сосуде и степень напряжения мышечной ткани сосудистой стенки [2;9]. Молекулярные механизмы ЭД напрямую связаны с уменьшением синтеза и усилением распада оксида азота (NO) – биологического медиатора широкого спектра действия, подавляющего сосудосуживающие механизмы, размножение клеток и агрегацию тромбоцитов, возникающие из-за факторов риска.

ЭД является одним из самых ранних маркеров атеросклероза и важных патогенетических звеньев. При данном состоянии происходит дисбаланс между гуморальными элементами, которые могут оказывать защитное влияние (оксид азота, простагландины, фактор гиперполяризации эндотелия), и веществами, способными повреждать сосудистую стенку (тромбоксан А<sub>2</sub>, эндотелин-1, супероксидные анионы) [12]. В настоящее время доказана роль NO как универсального биорегулятора в ЦНС, участвующего в обеспечении внутриклеточной сигнализации, а также как нейромедиатора сопряжения локальных уровней нейрональной активности и кровотока в одном и том же участке мозга [13; 14]. Молекулярные механизмы ЭД напрямую связаны с нарушением

в системе синтеза NO и угнетением NO-синтазы (NOS) под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности крови [1]. Развившаяся при этом дисфункция эндотелия способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах. В настоящее время доказано, что ЭД также способствует развитию окислительных процессов и апоптоза нейронов, что ухудшает когнитивные функции и прогноз заболевания [2; 3]. Кроме описанного выше влияния NO на поддержание тонуса сосудов, эндотелий также высвобождает фактор роста эндотелия сосудов В – VEGF-В, который, в свою очередь, влияет на развитие гипертонии, а также участвует в поддержании функций эндотелиальных клеток, поэтому значительное повышение VEGF-В является одним из факторов риска [1].

При эндотелиальной дисфункции нарушаются функции клеток эндотелия и количество выделяемых ими веществ начинает уменьшаться. Среди них: колебания уровня молекул адгезии в сыворотке крови (sVCAM-1, sICAM-1, E-селектин), ингибитора активатора плазминогена-1 – PAI-1, тканевого активатора плазминогена – tPA, фактора фон Виллебранда, лектиноподобного окисленного рецептора липопротеина низкой плотности-1 – LOX-1, циркулирующих зрелых эндотелиальных клеток, клеток-предшественников эндотелия и вазоконстрикторного агента – ET-1 [1; 2]. Гипергликемия также играет роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции [3]. При данном состоянии снижается регуляция субстрата рецептора p53 – IRSp53 и, следовательно, повышается регулировка gal-3, который активирует NF-κB, что в итоге, ухудшает миграцию эндотелиальных клеток. Кроме того, изучено, что гипергликемия является индуктором клеточной гипоксии, включая клетки эндотелия. Цитокины включают IL-1β, также участвующий в дисфункции эндотелиальных клеток, особенно путем снижения выработки eNOS.

Также было выявлено, что изменения в функции эндотелиальных прогениторных клеток (Endothelial progenitor cell — EPC) также влияют на возникновение эндотелиальной дисфункции [1]. Данные клетки-предшественницы, обеспечивают поддержание целостности эндотелия и его восстановление после сосудистого повреждения. В связи с этим, EPC, полученные из костного мозга и периферической крови, могут производить факторы роста, включая фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов, которые являются факторами риска.

Невозможно создать универсальное лекарственное средство, которое могло бы воздейство-

вать на повреждающие факторы головного мозга, аффективные расстройства и одновременно быть нейропротектором. Поэтому все качественные исследования проведены для отдельных клинических ситуаций. Следовательно, нельзя говорить об универсальных лекарствах для лечения ХНМК [1; 4]. Основным принципом терапии ХНМК является комплексный подход, так как необходимо не только воздействовать на симптомы и жалобы, но и препятствовать прогрессированию когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств. Эффективная терапия ХНМК должна включать вторичную профилактику инсульта и когнитивных нарушений, лечение депрессии и других аффективных расстройств и нейропротективную терапию [5].

В настоящее время в терапии ХНМК широко применяются различные препараты и схемы антигипертензивной, антикоагулянтной и антитромботической терапии, а также гиполипидемические средства. Среди наиболее актуальных и перспективных инструментов фармакотерапевтического воздействия на ЦНС следует назвать ноотропные средства [8; 16]. Благодаря своим нейропротективным, метаболическим и вазоактивным свойствам они демонстрируют значительную эффективность в коррекции и предотвращении ЭД и улучшении клинических исходов у пациентов с ХНМК. Классификация ноотропных препаратов включает в себя: производные пирролидона, производные ГАМК, производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина), препараты с преимущественно вазоактивным действием, препараты с комбинированным действием и стимуляторы дофаминергической системы [5]. На сегодняшний день ноотропные препараты представляют собой уникальную группу лекарственных средств, обладающих целенаправленным воздействием на обмен веществ в нервной ткани. Их терапевтический эффект базируется на двух основных механизмах: улучшении когнитивных способностей и защитной функции для нейронов. Это становится возможным благодаря комплексному влиянию на различные процессы в нервной системе, включая стабилизацию клеточных мембран, а также борьбу со свободными радикалами [4].

Ноотропные препараты способствуют улучшению умственных способностей, оптимизации памяти, а также нормализации взаимосвязи между психическими и соматическими процессами. Они замедляют прогрессирование нейродегенеративных изменений, вызванных стрессом и возрастными факторами, и снижают выраженность неврологических нарушений. Особую значимость имеет их способность корректировать церебральную гемодинамику, улучшая кровоснабжение струк-

тур головного мозга [17; 18]. По мнению ряда авторов, ноотропы улучшают микроциркуляцию в головном мозге за счёт оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о непосредственном влиянии на состояние и функции эндотелия.

Важно отметить, что ноотропы, воздействуя через холинергический механизм, активируют синтез NO – эндогенного медиатора, выполняющего роль мощного вазодилататора. Этот молекулярный фактор не только регулирует тонус сосудов, но и участвует в нейробиологических процессах, включая консолидацию кратковременной памяти.

В последние годы были проведены исследования, подтверждающие эффективность ноотропов (пирацетам, цитиколин, винпоцетин и тиоцетам) в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХНМК [19-23]. Анализ данных показывает, что применение препаратов обусловлено их противоишемическим действием, в основе которого лежит способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов с сохранением фонда АТФ и стабилизировать метаболизм клеток мозга [24-26]. Применение пирацетама в течение 12 недель у пациентов с ХНМК привело к значительному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации на 25% и снижению уровня маркеров окислительного стресса, что свидетельствует о его эффективности [27; 28]. Также было выявлено, что цитиколин улучшает когнитивные функции у пациентов с ХНМК за счёт восстановления эндотелиальной функции и увеличения мозгового кровотока, а винпоцетин доказал свою эффективность за счёт снижения уровня провоспалительных цитокинов и улучшения микроциркуляции [10; 22; 26]. Установлено, что препарат тиоцетам наиболее эффективен в лечении астенических проявлений ХНМК, что объясняется его мембраностабилизирующим, противоишемическим и нейропротективным действием [15; 24]. При патологических процессах дисфункция синтеза NO возникает вследствие дефицита ферментов, необходимых для его синтеза, а также апоптоза нейронов-продуцентов, что клинически проявляется спазмом церебральных артерий. Под влиянием ноотропных препаратов значительно снижается уровень провоспалительных цитокинов и происходит стимуляция активности NOS, так как она регулируется холинергическими механизмами, что, в свою очередь, способствует повышению синтеза NO и улучшению микроциркуляции [1; 2]. Таким образом, ноотропы предотвращают дальнейшее повреждение эндотелия, тем самым значительно влияя на ме-

ханизмы эндотелиальной дисфункции и частично предотвращая ее.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ноотропные препараты представляют собой перспективное направление в терапии ХНМК, особенно в контексте коррекции эндотелиальной дисфункции. Выбор конкретного препарата зависит от клинической картины, показаний и индивидуальных особенностей пациента. Способность ноотропных препаратов заключается в улучшении синтеза NO, снижении уровня эндотелина-1 и подавлении окислительного стресса, что способствует восстановлению микроциркуляции и нейропротекции. Поскольку клинические данные подтверждают перспективность применения ноотропных средств, в частности тиоцетама, в борьбе с гипоксией, необходимо использовать данный препарат для достижения противоишемического эффекта и стабилизации метаболизма клеток мозга. Однако для повышения эффективности терапии ХНМК необходимы дальнейшие исследования долгосрочных эффектов ноотропов, их комбинаций с другими препаратами и разработка индивидуальных подходов к лечению данного заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cug A. R., Huckaby L. V., Shiva S. S., Zuckerbraun B. S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020 Apr;36(2):307-321. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009.
2. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 8;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.
3. Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Eliwa D., Alexiou A., Papadakis M., Alruwaili M., Batiha G. E. The mechanistic role of piracetam in the management of vascular dementia. *Behav Brain Res.* 2025 May 28;486:115551. doi:10.1016/j.bbr.2025.115551.
4. Dang C., Wang Q., Zhuang Y., Li Q., Feng L., Xiong Y., Lu Y. Pharmacological treatments for vascular dementia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024 Aug 22;15:1451032. doi:10.3389/fphar.2024.1451032.
5. Malík M., Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients.* 2022 Aug 17;14(16):3367. doi:10.3390/nu14163367.
6. Roe A. L., Venkataraman A. The Safety and Efficacy of Botanicals with Nootropic Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(9):1442-1467. doi:10.2174/1570159X19666210726150432.
7. Panda P. K., Ramachandran A., Panda P., Sharawat I. K. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care.* 2022 Aug;37(1):314-325. doi:10.1007/s12028-022-01499-y.
8. Смирнова А. А., Живолупов С. А. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Нервные болезни.* 2023;17(6):85-93. doi:10.21518/ms2023-099.
9. Исайкин А. И., Чердак М. А. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии хронических нарушений мозгового кровообращения. *Нервные болезни.* 2023;13(3):20-26.
10. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D., Antonelli Incalzi R., Pedone C. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023 Jan 12;15(2):386. doi:10.3390/nu15020386.
11. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W. A. W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Jun 20;29(6):223. doi:10.31083/j.fbl2906223.
12. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020;17(2):76-84. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
13. Ajoolabady A., Pratico D., Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2024 Oct;45(10):2023-2031. doi:10.1038/s41401-024-01295-8.
14. Poredos P., Poredos A. V., Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology.* 2021 Aug;72(7):604-615. doi:10.1177/0003319720987752.
15. Эфендиева К. М. Г. Основания Манниха в качестве ноотропных препаратов. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы.* 2023;3(71):149-154.
16. Cichon N., Wlodarczyk L., Saluk-Bijak J., Bijak M., Redlicka J., Gorniak L., Miller E. Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *J Clin Med.* 2021 Aug 24;10(17):3778. doi:10.3390/jcm10173778.
17. Battle C. E., Abdul-Rahim A. H., Shenkin S. D., Hewitt J., Quinn T. J. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi:10.1002/14651858.CD013306.pub2.

18. Баранов К. К., Котова Е. Н., Вязьменов Э. О., Полунин М. М. Возможности применения ноотропов у пациентов с когнитивной дисфункцией и оториноларингологической патологией. *Лечебное дело*. 2024;(4):121-132. doi:10.24412/2071-5315-2024-13214.

19. Ковалев Г. И., Сухорукова Н. А., Кондрахин Е. А., Васильева Е. В., Салимов Р. М. Влияние пирацетама на рецепторные системы мозга мышцей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(8):15-20. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-8-10-14.

20. Талалаенко А. Н., Абрамец И. И. Экспериментальная фармакология и нейрохимические механизмы действия ноотропных средств. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2023;1(2):56-68.

21. Secades J. J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89. doi:10.33588/rn.75s05.2022311.

22. Fan F., Xu S., Guo M., Cai T. Effect of organic acids on the solid-state polymorphic phase transformation of piracetam. *Int J Pharm*. 2023 Nov 25;647:123532. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123532.

23. Meador K. J., Leeman-Markowski B., Medina A. E., Illamola S. M., Seliger J., Novak G., Lin C., Ivanisevic M., Razavi B., Marino S., Boyd A., Loring D. W. Vinpocetine, cognition, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Jun;119:107988. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107988.

24. Ганьшина Т. С., Курза Е. В. Влияние ноотропных препаратов на когнитивные функции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(5):23-29. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-5-3-5.

25. Ebrahimi S., Ashkani Esfahani S., Ebrahimi A. Comparison of the Effects of Citicoline and Piracetam on Hypoxic-ischemic Brain Damage in Neonatal Rabbits. *Iran J Child Neurol*. 2022 Winter;16(1):77-84. doi:10.22037/ijcn.v15i4.29816.

26. Abdelmageed N., Twafik W. A., Morad O. A., Haridy M., Hassan R., Ahmed M., El-Zorba H. Y., El-Banna H. A., Seddek A. L., Ghallab A., Morad S. A. F. Vinpocetine protects against chloroquine-induced cardiotoxicity by mitigating oxidative stress. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2763-2770. doi:10.1007/s00204-023-03546-9.

27. Соловьева Э. Ю., Амелина И. П., Баранова О. А., Чеканов А. В. Лечение когнитивных и астенических расстройств сосудистого генеза. От пирацетама к Тиоцетаму. *Нервные болезни*. 2023;(1):48-58 doi:10.24412/2226-0757-2023-12845.

28. Mohylyuk V. Effect of roll compaction pressure on the properties of high drug-loaded piracetam granules and tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2022 Sep;48(9):425-437. doi:10.1080/03639045.2022.2123499.

29. Соловьева Э. Ю., Филатова И. П. Эффективное управление когнитивными нарушениями у пациента с хронической ишемией головного мозга. *Нервные болезни*. 2024;(2):75-84. doi:10.24412/2226-0757-2024-13130.

30. Khoury R., Liu Y., Sheheryar Q., Grossberg G. T. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*. 2021 Apr;35(4):425-438. doi:10.1007/s40263-021-00813-0.

#### REFERENCES

1. Cyr A. R., Huckaby L. V., Shiva S. S., Zuckerbraun B. S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009.

2. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.

3. Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Eliwa D., Alexiou A., Papadakis M., Alruwaili M., Batiha G. E. The mechanistic role of piracetam in the management of vascular dementia. *Behav Brain Res*. 2025 May 28;486:115551. doi:10.1016/j.bbr.2025.115551.

4. Dang C., Wang Q., Zhuang Y., Li Q., Feng L., Xiong Y., Lu Y. Pharmacological treatments for vascular dementia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024 Aug 22;15:1451032. doi:10.3389/fphar.2024.1451032.

5. Malík M., Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients*. 2022 Aug 17;14(16):3367. doi:10.3390/nu14163367.

6. Roe A. L., Venkataraman A. The Safety and Efficacy of Botanicals with Nootropic Effects. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(9):1442-1467. doi:10.2174/1570159X19666210726150432.

7. Panda P. K., Ramachandran A., Panda P., Sharawat I. K. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. 2022 Aug;37(1):314-325. doi:10.1007/s12028-022-01499-y.

8. Smirnova A. A., Zhivolupov S. A. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Nervous Diseases*. 2023;17(6):85-93. doi:10.21518/ms2023-099. (In Russ.).

9. Isaikin A. I., Cherdak M. A. Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and therapy of chronic cerebrovascular disorders. *Nervous diseases*. 2023;13(3):20-26. (In Russ.).
10. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D., Antonelli Incalzi R., Pedone C. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Jan 12;15(2):386. doi:10.3390/nu15020386.
11. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W. A. W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 Jun 20;29(6):223. doi:10.31083/j.fbl2906223.
12. Vlasov T. D., Petrishchev N. N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly? *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;17(2):76-84. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84. (In Russ.).
13. Ajoalabady A., Pratico D., Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2024 Oct;45(10):2023-2031. doi:10.1038/s41401-024-01295-8.
14. Poredos P., Poredos A. V., Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021 Aug;72(7):604-615. doi:10.1177/0003319720987752.
15. Efendieva K. M. G. Mannich bases as nootropic drugs *Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla*. 2023;3(71):149-154. (In Russ.).
16. Cichon N., Wlodarczyk L., Saluk-Bijak J., Bijak M., Redlicka J., Gorniak L., Miller E. Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *J Clin Med*. 2021 Aug 24;10(17):3778. doi:10.3390/jcm10173778.
17. Battle C. E., Abdul-Rahim A. H., Shenkin S. D., Hewitt J., Quinn T. J. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi:10.1002/14651858.CD013306.pub2.
18. Baranov K. K., Kotova E. N., Vyazmenov E. O., Polunin M. M. Possibilities of using nootropics in patients with cognitive dysfunction and otolaryngological pathology. *Medical care*. 2024;(4):121-132. doi:10.24412/2071-5315-2024-13214. (In Russ.).
19. Kovalev G. I., Sukhorukova N. A., Kondrakhin E. A., Vasilyeva E. V., Salimov R. M. The effect of piracetam on the receptor systems of the brain of CD-1 mice with different phenotypes of attention stability. *Chemical and pharmaceutical journal*. 2021;55(8):15-20. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-8-10-14. (In Russ.).
20. Talalaenko A. N., Abramets I. I. Experimental pharmacology and neurochemical mechanisms of action of nootropic drugs. *Journal of psychiatry and medical psychology*. 2023;1(2):56-68. (In Russ.).
21. Secades J. J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89. doi:10.33588/rn.75s05.2022311.
22. Fan F., Xu S., Guo M., Cai T. Effect of organic acids on the solid-state polymorphic phase transformation of piracetam. *Int J Pharm*. 2023 Nov 25;647:123532. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123532.
23. Meador K. J., Leeman-Markowski B., Medina A. E., Illamola S. M., Seliger J., Novak G., Lin C., Ivanisevic M., Razavi B., Marino S., Boyd A., Loring D. W. Vinpocetine, cognition, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Jun;119:107988. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107988.
24. Ganshina T. S., Kurza E. V. Effect of nootropic drugs on cognitive functions. *Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(5):23–29. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-5-3-5. (In Russ.).
25. Ebrahimi S., Ashkani Esfahani S., Ebrahimi A. Comparison of the Effects of Citicoline and Piracetam on Hypoxic-ischemic Brain Damage in Neonatal Rabbits. *Iran J Child Neurol*. 2022 Winter;16(1):77-84. doi:10.22037/ijcn.v15i4.29816.
26. Abdelmageed N., Twafik W. A., Morad O. A., Haridy M., Hassan R., Ahmed M., El-Zorba H. Y., El-Banna H. A., Seddek A. L., Ghallab A., Morad S. A. F. Vinpocetine protects against chloroquine-induced cardiotoxicity by mitigating oxidative stress. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2763-2770. doi:10.1007/s00204-023-03546-9.
27. Solovieva E. Yu., Amelina I. P., Baranova O. A., Chekanov A. V. Treatment of cognitive and asthenic disorders of vascular genesis. From Piracetam to Thiocetam. *Nervous Diseases*. 2023;(1):48-58. doi:10.24412/2226-0757-2023-12845. (In Russ.).
28. Mohylyuk V. Effect of roll compaction pressure on the properties of high drug-loaded piracetam granules and tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2022 Sep;48(9):425-437. doi:10.1080/03639045.2022.2123499.
29. Solovieva E. Yu., Filatova I. P. Effective management of cognitive impairment in a patient with chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases*. 2024;(2):75-84. doi:10.24412/2226-0757-2024-13130. (In Russ.).
30. Khoury R., Liu Y., Sheheryar Q., Grossberg G. T. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*. 2021 Apr;35(4):425-438. doi:10.1007/s40263-021-00813-0.