

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.5 EDN: GSQPVA

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)**

© Новиков В.Е.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ данных литературы и результатов собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга.

**Результаты.** В первой части работы представлен анализ результатов научных исследований физиологических механизмов нейропротекции, а также основных патогенетических путей ишемического каскада, приводящих к структурным и функциональным нарушениям в ЦНС. Выявлено, что физиологическая нейропротекция реализуется путем индукции таких процессов как нейропластичность и нейротрофика, ведущими триггерами которых являются нейротрофические факторы. Ключевыми факторами ишемического каскада, выполняющими роль индукторов последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности, являются глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс. При этом многие исследователи обоснованно считают глутаматную эксайтотоксичность главной причиной гибели нейронов при ишемии мозга в результате некроза и апоптоза. Закономерен интерес к лекарственным средствам, способным предотвратить развитие или уменьшить глутаматную эксайтотоксичность.

**Заключение.** Механизмы нейропластичности и нейротрофики, как фундаментальные биологические процессы, постоянно протекающие в ЦНС, можно рассматривать в качестве физиологических мишеней для фармакологической нейропротекции. Потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологической регуляции при ишемии головного мозга могут выступать процессы, связанные с развитием глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Выбор физиологических и патогенетических мишеней для фармакологической нейропротекции является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии ишемических поражений головного мозга.

**Ключевые слова:** фармакологическая нейропротекция, глутаматная эксайтотоксичность, оксидантный стресс, ишемия головного мозга, фармакологические мишени

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS  
(PART 1. PHYSIOLOGICAL AND PATHOGENETIC TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL  
NEUROPROTECTION)**

Novikov V.E.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of pharmacological neuroprotection and the prospects for its clinical use in ischemic brain lesions.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of literature data and the results of our own research on the experimental and clinical study of pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions.

**Results.** The first part of the work presents an analysis of the results of scientific research on the physiological mechanisms of neuroprotection, as well as the main pathogenetic pathways of the ischemic cascade leading to structural and functional disorders in the central nervous system. It has been revealed that physiological neuroprotection is realized by induction of such processes as neuroplasticity and neurotropy, the leading triggers of which are neurotrophic factors. The key factors of the ischemic cascade, acting as inducers of subsequent pathophysiological changes in brain structures and the development of neurotoxicity, are glutamate excitotoxicity and oxidative stress. At the same time, many researchers reasonably consider glutamate excitotoxicity to be the main cause of neuronal death in cerebral ischemia as a result of necrosis and apoptosis. There is a natural interest in medicines that can prevent the development or reduce glutamate excitotoxicity.

**Conclusion.** The mechanisms of neuroplasticity and neurotropy, as fundamental biological processes constantly occurring in the central nervous system, can be considered as physiological targets for pharmacological neuroprotection. Potential pathogenetic targets for pharmacological regulation in cerebral ischemia may be processes associated with the development of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. The choice of physiological and pathogenetic targets for pharmacological neuroprotection is a promising direction in the development of pharmacotherapy strategies for ischemic brain lesions.

*Keywords:* pharmacological neuroprotection, glutamate excitotoxicity, oxidant stress, cerebral ischemia, pharmacological targets

## Введение

В патогенезе многих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) имеет место гипоксия клеток головного мозга, что в свою очередь часто связано с ишемическим поражением. Ишемия/гипоксия вызывает функциональные и структурные изменения в тканях мозга с различными клиническими проявлениями и нередко приводит к гибели нейронов [2, 17, 43, 66]. Проблема острой и хронической цереброваскулярной недостаточности остается актуальной во всем мире в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. В РФ ежегодно развивается около 500 000 новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения, из которых 80% составляет ишемический инсульт, в остром его периоде летальность достигает 35%, а в течение года – 50% [2].

На протяжении последних десятилетий ученые активно изучают патофизиологические механизмы и патохимические реакции, развивающиеся в головном мозге в условиях недостаточного кровоснабжения, и возможность защиты нервных клеток от воздействия ишемии [8, 13, 15, 25, 39]. Благодаря научным исследованиям, подходы к фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения периодически меняются. Нередко из-за низкой терапевтической эффективности при длительных клинических наблюдениях высказываются сомнения в целесообразности применения целых фармакотерапевтических групп препаратов. Так, эксперты ВОЗ, оценив эффективность различных фармакотерапевтических воздействий при ишемических поражениях мозга, признали недоказанной эффективность таких препаратов как стероидные гормоны, антиагреганты и антикоагулянты, вазоактивные препараты, ноотропы, барбитураты и некоторых других [50]. В результате многочисленных исследований и клинических наблюдений в настоящее время считается, что стратегическими направлениями специфической терапии ишемического инсульта являются системный тромболитизис с реперфузией и нейропротекция [2, 49].

Для нейропротекции предлагаются различные подходы, включая гипотермию, ишемическое и фармакологическое прекондиционирование [11, 12]. Однако больше всего исследований посвящено изучению фармакологических соединений в качестве нейропротекторов [6, 14, 33, 45]. Нейропротекторная активность выявлена у большого количества лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп [4, 9, 10, 21, 40]. Таким образом, несмотря на скептическое отношение ряда ученых к возможностям фармакологической нейропротекции, сегодня эти вопросы перестали быть чисто теоретической концепцией, получили научно-экспериментальное обоснование и возможность клинического применения фармакологических средств в качестве нейропротекторов.

Нейропротекторами называют лекарственные препараты, применение которых способствует выживаемости нейронов в условиях различных неблагоприятных воздействий (ишемия, гипоксия, травма, интоксикация и др.). В связи с наличием таких свойств нейропротекторы рекомендуются к применению при первичных церебральных заболеваниях и неврологических осложнениях соматических болезней. Нейропротекторные препараты, используемые сегодня в клинической

практике, как правило, хорошо переносятся и отличаются безопасностью [4, 5, 7]. Однако доказательную базу эффективности большинства лекарственных средств с нейропротекторной активностью составляют, преимущественно, экспериментальные данные. Согласно научным исследованиям, эффективность фармакологической нейропротекции может различаться в зависимости от методических подходов и условий ее проведения. Нередко регистрируются существенные различия в эффективности нейропротекторов по результатам экспериментальных исследований и результатам клинического применения. Довольно часто успешные экспериментальные исследования потенциальных нейропротекторов не находят своего подтверждения в клинических условиях [47]. В связи с этим, следует отметить, что для многих нейропротекторных препаратов отсутствуют убедительные доказательства терапевтической эффективности при попытке экстраполировать результаты экспериментальных исследований на клиническую практику.

Цель исследования – оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

В первой части работы проведен анализ возможных мишеней для успешной фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности.

### **Физиологические механизмы нейропротекции**

Под нейропротекцией (церебропротекцией) понимают комплекс механизмов, препятствующих повреждающему действию различных экзогенных и эндогенных факторов на нервную клетку. Физиологические (эндогенные) механизмы нейропротекции генетически детерминированы и работают в постоянном режиме, обеспечивая адекватную функцию ЦНС в различных условиях обитания организма. Механизмы нейропротекции в естественных условиях (физиологическая нейропротекция) реализуются путем индукции ряда физиологических процессов и биохимических реакций, повышающих устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам [29, 31, 32, 35]. С механизмами физиологической нейропротекции во многом связаны такие процессы в ЦНС как нейропластичность и нейротрофика.

Нейропластичность – процесс постоянной структурной и функциональной перестройки (трансформации) нейрональных сетей в случае естественного или патологического повреждения, выражающийся в образовании новых синапсов, изменении синаптической передачи и других изменений, адаптирующий нервную клетку к новым функциональным условиям [57].

Нейротрофика – естественный физиологический процесс, подразумевающий пролиферацию, миграцию, дифференцировку нейрональных предшественников, обеспечивающий нормальное функционирование и выживание нервных клеток и всей ЦНС. Определены основные факторы, которые регулируют нейротрофические процессы. К ним относятся нейротрансмиттеры, нейротрофины и факторы роста, паракринные сигнальные молекулы, нейропептиды, факторы транскрипции, эндогенные психотропные системы, половые гормоны, цитокины и др. [55, 61].

Считается, что ведущими триггерами нейротрофики являются нейротрофические факторы. К настоящему времени выделено достаточно много нейротрофических факторов и факторов роста с нейротрофическим действием: большое семейство нейротрофинов (фактор роста нейронов, нейротрофический фактор, выделяемый мозгом, нейротрофины NT-3, NT-4/5, NT-6, нейротрофические цитокины, фактор холинергической дифференциации, фактор промоции активности, онкостатин М, кардиотрофин-1, фактор некроза опухоли); нейрорегулины (фактор дифференциации херегулин, фактор индукции активности рецепторов к ацетилхолину, глиальные факторы роста); трансформирующие факторы роста (нейротрофический фактор клеток глии, нейротурин, персефин, остеогенный протеин, факторы роста/дифференциации); инсулиноподобные ростовые факторы; белки, участвующие в образовании синапсов; нейроиммунотрофины; ростовой фактор ангиогенеза и др.

Нейропротекторное действие нейротрофических факторов подтверждено в экспериментах. Так, *in vitro* показано, что низкомолекулярный миметик фактора роста нервов (NGF) димерный замещенный дипептид ГК-2 увеличивает синтез белков эндогенной системы защиты клетки из семейства белков теплового шока, а также увеличивает фосфорилирование тирозинкиназы А – специфического нейротрофинового рецептора [1]. Вещество имитирует эффекты фактора роста нервов NGF, обладает нейропротекторным действием.

Таким образом, физиологические механизмы нейропротекции обеспечиваются нейротрофикой и нейропластичностью – фундаментальными биологическими процессами, естественно и постоянно протекающими в нервной системе и поддерживающими ее гомеостаз. Вместе с тем в условиях массивного воздействия неблагоприятных факторов (ишемия, гипоксия, черепно-мозговая травма

и др.) физиологические механизмы нейропротекции не компенсируют возникающие изменения, в результате развиваются те или иные патофизиологические процессы, приводящие к неврологическим заболеваниям. При этом молекулярные механизмы развития таких патологических состояний практически не отличаются, несмотря на разнообразие этиологических факторов и клинических проявлений неврологических нарушений. Разнородные этиологические агенты инициируют схожие патогенетические процессы, в конечном итоге приводящие к нарушению функционирования нервных клеток и их смерти в результате некроза или апоптоза.

С помощью фармакологических средств возможно стимулировать физиологические механизмы нейропротекции, воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности – базовыми процессами физиологической нейропротекции. Например, такими мишенями могут выступать митохондриальные структуры, клеточные ферменты, ростовые факторы и др. [24, 26, 30, 42, 44]. В качестве стимуляторов физиологических механизмов нейропротекции рассматриваются препараты нейротрофических факторов, нейромедиаторы и нейропептиды, другие регуляторные пептиды и сигнальные молекулы, способные активировать эндогенные защитные системы и повышать устойчивость нейронов к неблагоприятным воздействиям [22, 37, 41].

### Патофизиологические изменения в структурах мозга при ишемии

В сложном патогенезе индуцированных ишемией функциональных и структурных нарушений в ЦНС задействованы многие нейромедиаторы, ферменты, нейропептиды, сигнальные молекулы и другие механизмы. Среди них выделены ключевые факторы, выполняющие роль индукторов последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности, и которые можно рассматривать в качестве патогенетических мишеней для фармакологической нейропротекции. К таким факторам, прежде всего, относятся глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс.

Ведущая роль в патофизиологии ишемии головного мозга отводится эксайтотоксичности – патологическому процессу, обусловленному гиперактивностью NMDA и AMPA-рецепторов под воздействием возбуждающих аминокислот, главным образом глутамата [59, 64]. Глутамат (натриевая соль глутаминовой кислоты) как основной возбуждающий нейромедиатор выполняет важнейшую роль в функционировании ЦНС. Он регулирует пролиферацию эмбриональных клеток-предшественников и дифференцировку нейронов, модулирует процессы миграции нейронов и синаптической пластичности, обеспечивает формирование нейрональных сетей [54]. Иными словами, глутамат на всех этапах развития и функционирования организма необходим для таких физиологических процессов в ЦНС как нейротрофика, нейропластичность и нейрогенез. Однако при избыточном его выбросе из пресинаптических везикул происходит чрезмерная активация глутаматных рецепторов (явление эксайтотоксичности) и гибель нейронов [38].

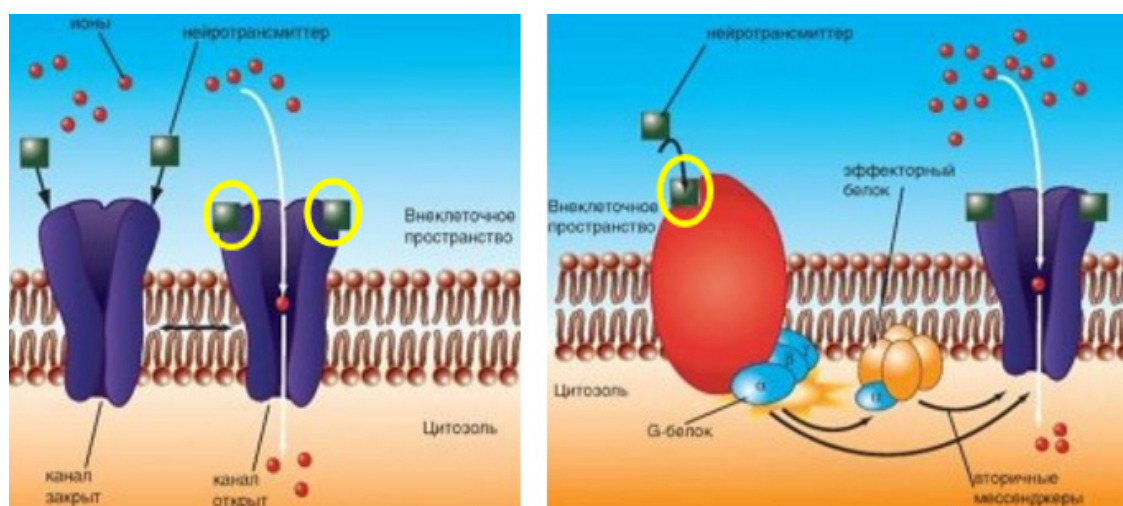


Рис. 1. Ионотропный (слева) и метаботропный (справа) рецепторы глутамата

Динамическая последовательность развития эксайтотоксичности при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) выглядит следующим образом. Процесс начинается с

уменьшения кровотока. В течение первых 3-х часов в ишемизированной зоне формируется выраженный энергетический дефицит. Резкое снижение концентрации энергетических субстратов ограничивает активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы. Активность АТФ-зависимых ионных каналов нарушается, что приводит сначала к гиперполяризации мембран нейронов, затем из-за накопления  $\text{K}^+$  во внеклеточном пространстве и избыточного поступления  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клеток нейроны утрачивают мембранный потенциал. Деполяризация приводит к выбросу глутамата из нервных окончаний, который стимулирует глутаматные рецепторы NMDA и AMPA, что дополнительно увеличивает поток натрия и кальция в клетки, а калия из них [3, 7].

Следует отметить, что существует 2 типа глутаматных рецепторов – метаботропные и ионотропные (рис. 1). Глутаминовая кислота является основным медиатором всей глутаматергической системы, которая объединяет несколько типов ионотропных и метаботропных рецепторов. Для всех этих рецепторов глутаминовая кислота является лигандом. Вместе с тем каждый тип глутаматных рецепторов имеет свой селективный лиганд (например, NMDA, AMPA, каинат и т.п.), по названию которого подразделяют рецепторы (рис. 2).

Такая мультипотентность глутамата как нейротрансмиттера, вероятно, связана с высокой конформационной лабильностью молекулы глутаминовой кислоты.

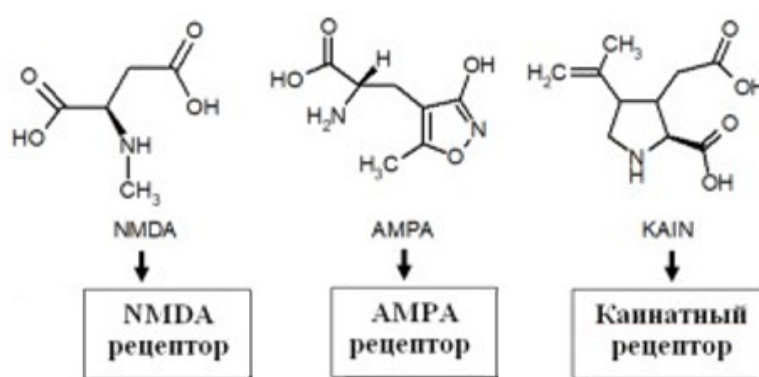


Рис. 2. Типы ионотропных рецепторов глутамата (NMDA – N-метил-D-аспартат, AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота)

Выделено 8 типов метаботропных рецепторов глутамата (mGluR1 – mGluR8), которые сопряжены с G-белками и регулируют метаболические процессы в нейронах, в частности, с их участием происходят пролиферация и дифференцировка нейронов, такие процессы как обучение и память.

Ионотропные рецепторы представляют собой лиганд-управляемые катионные каналы и глутамат, связываясь с ними, регулирует трансмембранный поток ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{K}^+$  [38]. В формировании ишемических каскадов в результате эксайтотоксичности задействованы именно ионотропные рецепторы глутамата. Их подразделяют на три вида: NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) и КА (каиновая кислота) – рецепторы. Они функционально между собой взаимосвязаны и могут оказывать влияние на активность друг друга. Так, воздействие на AMPA или КА-рецепторы изменяет мембранный потенциал в сторону деполяризации и активирует NMDA-рецепторы. Через NMDA-рецепторы глутамат обеспечивает регуляцию проводимости ионных каналов для кальция и поэтому при их гиперактивации (эксайтотоксичность) в нейроны устремляется поток  $\text{Ca}^{2+}$  и запускаются сигнальные механизмы многих патофизиологических процессов (рис. 3). В неактивной форме каналы для  $\text{Ca}^{2+}$  NMDA-рецепторов закрыты ионом магния. При деполяризации постсинаптической мембраны ион магния удаляется и канал открывается [38].

Глутаматная эксайтотоксичность развивается через 3-6 часов после ишемического воздействия и вызывает качественные функциональные нарушения в нейронах (прежде всего, недостаточность нейрональной электрической активности, недостаточность энергетически зависимых ионных насосов, нарушение гомеостаза внутренней среды нейронов с развитием каскада необратимых изменений), приводящие к гибели нейронов (рис. 3).

При этом наблюдаются 2 основных пути гибели нейронов: некроз и апоптоз [18, 48]. Отдаленные последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в виде оксидантного стресса и локального воспаления максимально формируются через 12-36 часов и сохраняются длительно.



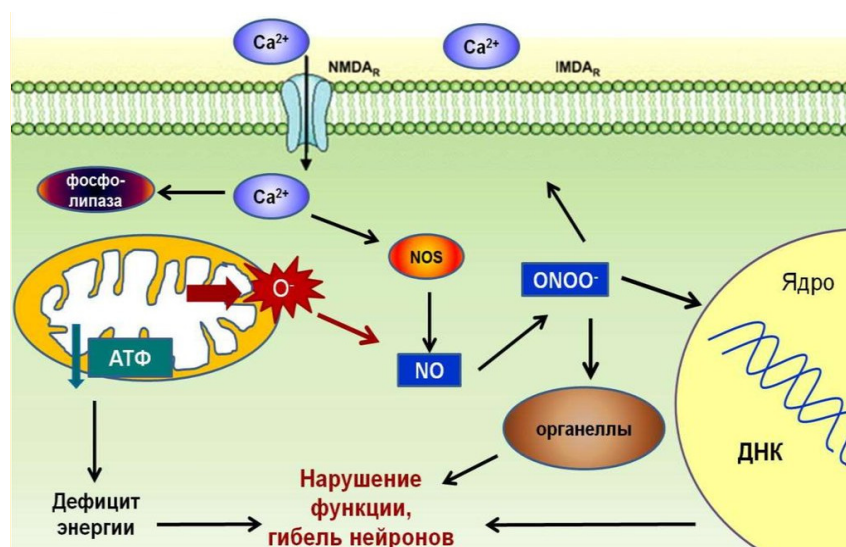


Рис. 3. Схема развития глутаматной эксайтотоксичности

Таким образом, главной причиной гибели нейронов при ишемии мозга многие исследователи обоснованно считают глутаматный каскад (индуцированные глутаматом патофизиологические реакции). В условиях ишемии возбуждающий нейромедиатор глутамат высвобождается из окончаний ишемизированных нейронов вследствие деполяризации клеточных мембран в межклеточное пространство. Из-за дефицита энергии в нейронах и клетках глии обратной реабсорбции глутамата не происходит. Глутамат накапливается в большом количестве в межклеточном пространстве и взаимодействует с внесинаптическими (экстрасинаптическими) рецепторами соседних нейронов, расширяя зону поражения [50]. В отличие от синаптических рецепторов глутамата, которые способствуют нейропротекции и синаптической пластичности, внесинаптические NMDA-рецепторы ответственны за инициирование эксайтотоксичности и непосредственным образом вовлечены в развитие патофизиологических реакций ишемического каскада и в этиологию нейродегенеративных заболеваний.

Выраженная стимуляция возбуждающими аминокислотами NMDA-рецепторов вызывает аномальный трансмембранный поток ионов кальция внутрь нейронов, запускает каскад патофизиологических процессов, приводящих к тяжелому повреждению нервных клеток [63]. Гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата и высокая внутриклеточная концентрация Ca<sup>2+</sup> вызывают в нейронах нейротоксические процессы, такие как деполяризация митохондриальной мембраны и разобщение митохондриальной транспортной цепи, активацию фосфолипаз, протеаз и других ферментов [23, 67]. В цитоплазме клеток происходит индукция необратимых деструктивных реакций с образованием большого количества свободнорадикальных соединений. В результате таких изменений в ишемическом ядре (область мозга с выраженной олигиемией, менее 10-15 мл) наступают необратимые повреждения и имеет место, главным образом, набухание и последующий лизис (некроз) нервных клеток. Менее сильная стимуляция NMDA-рецепторов вокруг ишемического ядра (зона пенумбры или ишемической полутени) повышает образование свободных радикалов и стимулирует другие механизмы повреждения, приводящие к апоптозу. В этой зоне имеются преимущественно функциональные изменения клеток и при адекватной нейропротективной терапии их функция может быть восстановлена.

Некроз и апоптоз различаются патофизиологическими механизмами, несмотря на то что оба процесса ведут к гибели клеток. Некроз – процесс, при котором теряется целостность клеточных мембран, развивается внутриклеточный отек, что приводит к осмолизису и пассивной смерти клетки без затрат энергии. Высвобождающееся в зоне некроза клеточное содержимое является мощным индуктором воспаления, что проявляется повышением образования провоспалительных цитокинов (циклооксигеназы-2, интерлейкина-1 и др.). Роль воспаления установлена в патогенезе церебральной ишемии, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и других неврологических заболеваний [34, 36]. У некоторых препаратов с антигипоксантами и нейропротекторной активностью (гипоксен, мексидол, метапрот) выявлены противовоспалительные свойства, что свидетельствует о возможном участии этого компонента фармакодинамики препаратов в механизме их нейропротекторного действия [19, 20, 51].

В то же время существуют доказательства того, что медиаторы воспаления играют важную роль в нейрорепарации и восстановлении неврологических функций после ишемических и травматических поражений. Это объясняется тем, что воспалительная реакция стимулирует образование нейротрофических факторов (например, продукцию Т-лимфоцитами нейронального фактора роста), которые стимулируют пролиферацию и дифференциацию нервных клеток.

Апоптоз – активный энергетически зависимый (АТФ) процесс, находящийся под жестким генетическим контролем и обычно связанный с активацией белков семейства каспаз (Всl-2, Аraf-1) [68]. Как правило, он протекает без воспаления в отличие от некроза. Выделяют два пути активации апоптоза: внутренний и внешний. Внутренний путь инициируется повышением внутриклеточного содержания кальция, реактивных молекул кислорода, митохондриальной дисфункцией (например, апоптоз запускается высвобождением цитохрома С из митохондрий). Внешний путь связан с так называемыми «рецепторами клеточной смерти» (например, Fas-рецептор). Оба пути прямо или косвенно ведут к активации каспаз (группы цистеинзависимых и аспартатспецифических протеаз) [48]. В случае грубого повреждения клетки (особенно при повреждении ДНК) к ней прекращают поступать сигналы, поддерживающие ее жизнеспособность (нейротрофические факторы), что приводит к апоптозу.

Эксайтотоксическая гибель нейронов в результате как апоптоза, так и некроза развивается при ишемических, гипоксических поражениях головного мозга и при ЧМТ. Часто эти процессы (некроз и апоптоз) протекают одновременно. Так, на экспериментальной модели ишемии мозга выявлены как цитотоксические (некроз нейронов), так и сосудистые (застой крови, эритропедез) изменения, способные привести к апоптозу [46]. Эксайтотоксичность наиболее выражена в первые часы от момента повреждения (острейший период). Фундаментальные механизмы NMDA-зависимой смерти клеток можно представить в виде последовательных этапов ишемического каскада: 1) Снижение мозгового кровотока; 2) Энергетический дефицит в ишемизированной зоне; 3) Нарушение функции АТФ-зависимых ионных каналов; 4) Электролитный дисбаланс (внутриклеточное накопление ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и внеклеточное  $\text{K}^+$ ); 5) Демполяризация клеточных мембран нейронов; 6) Выброс глутамата из нервных окончаний и гиперстимуляция ионотропных NMDA-рецепторов (глутаматная эксайтотоксичность); 7) Массивный поток ионов кальция внутрь нейронов; 8) Митохондриальная дисфункция; 9) Активация внутриклеточных ферментов; 10) Гиперактивация  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой нейрональной NO-синтазы (nNOS), повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса; 11) Некроз и апоптоз; 12) Отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждение ГЭБ).

Следует отметить, что в отличие от негативных эффектов избыточной стимуляции ионотропных NMDA-рецепторов, физиологическое воздействие на синаптические метаботропные NMDA-рецепторы способствует выживанию нейронов.

Таким образом, каскад глутаматной эксайтотоксичности при ишемии головного мозга является важной патогенетической мишенью для фармакологической нейропротекции. Снижение выброса глутамата из пресинаптических окончаний нейронов в зоне ишемии и блокаду воспринимающих глутамат сайтов различных типов внесинаптических ионотропных рецепторов можно рассматривать как перспективную патогенетическую фармакотерапию при ишемических поражениях мозга.

Наряду с глутаматной эксайтотоксичностью в патофизиологии индуцированных ишемией неврологических нарушений значительная роль отводится свободно-радикальному окислению (СРО). Свободные радикалы приводят к нарушению функции ГЭБ, эндотелиальной дисфункции, срыву ауторегуляции мозгового кровотока. Имеются данные о том, что различные прооксидантные вещества, в том числе вырабатываемые в митохондриях (активные формы кислорода), непосредственно участвуют в широком спектре биохимических процессов, включая реакции некроза и апоптоза [43, 65]. Нарушение баланса между образованием и элиминацией активных форм кислорода приводит к развитию оксидантного стресса (ОС). Инициированные ОС реакции способны вести как к острому повреждению клетки (некрозу), так и к ее отсроченной гибели вследствие активации механизмов апоптоза. Установлена существенная роль ОС в индукции апоптоза и гибели нейронов в условиях церебральной ишемии [62]. Выявлена определенная взаимосвязь повреждающего действия свободных радикалов и эксайтотоксичности в патогенезе индуцированных ишемией нарушений.

Механизмы повреждающего действия свободных радикалов на клетки мозга при его ишемии реализуются через усиление экспрессии гемм-оксигеназ, циклооксигеназы 2-го типа, индуцибельной синтазы оксида азота, молекул клеточной адгезии-1 и массы других биологически активных молекул, способных инициировать сложные механизмы повреждения вещества мозга [31, 56]. В клинических исследованиях установлена зависимость между уровнем циркулирующих в крови гидроперекисей – продуктов ПОЛ, концентрацией и активностью естественных

антиоксидантов, и характером течения и клинического исхода острого ишемического инсульта [53, 58]. Правда эта зависимость не всегда линейна и определяется рядом конкретных условий на уровне целостного организма. Активация процессов ПОЛ и развитие ОС при остром нарушении мозгового кровообращения есть следствие не только непосредственного поражения мозговой ткани, но и системной реакции организма на повреждающее воздействие.

Снижение образования свободных радикалов и активности СРО предупреждает развитие ОС, уменьшает нейротоксические нарушения в клетках мозга в условиях ишемии и гипоксии. Поэтому процессы, связанные с активацией СРО и развитием ОС, являются мишенями для фармакологического воздействия, а препараты с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами потенциально могут проявлять нейропротекторное действие [16, 27, 28]

Необходимо отметить, что активация СРО при ишемии мозга имеет и положительную сторону, так как эти реакции принимают участие в процессах элиминации продуктов распада клеток мозга из зоны инфаркта, в активации нейтрофилов и др. [52, 60]. Данный факт свидетельствует о возможности трансформации компенсаторных механизмов в патогенные факторы, когда приведенные в действие защитные по своей сути реакции адаптации, превышая физиологические (гомеостатические) границы, трансформируются в мощные факторы патологии с неблагоприятным влиянием на метаболические и функциональные параметры мозга [43, 50].

## Заключение

Проведенный анализ результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о том, что нейропротективный эффект при ишемических поражениях головного мозга может быть достигнут путем фармакологического воздействия на конкретные физиологические и патогенетические мишени.

Потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологической регуляции при ишемии головного мозга могут выступать структурные и функциональные компоненты, связанные с развитием процессов глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Так, мишенями для блокады эксайтотоксичности могут быть ионотропные рецепторы глутамата, сам глутамат и опосредованные им патохимические реакции. В качестве мишеней для предупреждения оксидантного стресса следует рассматривать ферменты антирадикальной защиты, реакции СРО и ПОЛ. Глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс – это ключевые факторы ишемического каскада, выполняющие роль индукторов последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности. При этом ведущая патогенетическая роль отводится глутаматной эксайтотоксичности, она является главной причиной гибели нейронов при ишемии мозга в результате некроза и апоптоза. С учетом представленных патогенетических путей ишемического каскада успешная фармакологическая нейропротекция должна включать блокаду процессов эксайтотоксичности и оксидантного стресса и ассоциированных с ними патофизиологических нарушений (гипоксия, митохондриальная дисфункция, электролитный дисбаланс и др.).

Механизмы физиологической нейропротекции реализуются путем индукции таких процессов как нейропластичность и нейротрофика, ведущими триггерами которых являются нейротрофические факторы. Процессы нейропластичности и нейротрофики, как фундаментальные биологические процессы, постоянно протекающие в ЦНС, можно рассматривать в качестве физиологических мишеней для фармакологической нейропротекции. Воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности, возможно активировать эндогенные механизмы адаптации. В качестве стимуляторов физиологических механизмов нейропротекции рассматриваются препараты нейротрофических факторов, нейромедиаторы и нейропептиды, другие сигнальные молекулы, способные активировать эндогенные защитные системы и повышать устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам.

Рациональный выбор физиологических и патогенетических мишеней для фармакологической нейропротекции является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии ишемических поражений головного мозга.

## Литература (references)

1. Антипова Т.А. Нейропротекторное действие низкомолекулярного пептидного миметика фактора роста нервов NGF ГК-2 связано с активацией синтеза белков теплового шока HSP32 и HSP70 и увеличением



- фосфорилирования TrkA // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №12. – С. 6-8. [Antipova T.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N12. – P. 6-8. (in Russian)]
2. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №10. – С. 117-122. Doi.org/10.17116/jnevro2021121101117. [Belskaya G.N. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2021. – V.121, N10. – P. 117-122. (in Russian)]
  3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшин Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т.111, №12. – С. 90-101. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Kuramshin D.B. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2011. – V.111, N12. – P. 90-101. (in Russian)]
  4. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Фарматека. – 2010. – №13. – С. 119-123. [Duma S.N. *Farmateka*. Pharmateca. – 2010. – N13. – P. 119-123. (in Russian)]
  5. Захаров В.В. Нейропротекторы – новые возможности применения // Новая аптека. – 2008. – №9. – С.26-29. [Zakharov V.V. *Novaya apteka*. A new pharmacy. – 2008. – N9. – P. 26-29. (in Russian)]
  6. Йенари М., Китагава К., Лиден П., Перез-Пинзон М. Подавление метаболизма – ключ к успешной нейропротекции // Stroke (инсульт). – 2008. – №6. – <http://Stroke-journal.ru> [Yenari M., Kitagawa K., Liden P., Perez-Pinzon M. *Insul't*. Stroke. – 2008. – N6. – <http://Stroke-journal.ru> (in Russian)]
  7. Клыпа Т.В., Еременко А.А., Шепелюк А.Н., Антонов И.О. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т.60, №4. – С.43-49. [Klypa T.V., Eremanko A.A., Shepelyuk A.N., Antonov I.O. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Anesthesiology and intensive care. – 2015. – V.60, N4. – P. 43-49. (in Russian)]
  8. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического прекодиционирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
  9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанта: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
  10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
  11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекодиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
  12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекодиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
  13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекодиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
  14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекодиционирования при ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №8. – С. 173-177. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov E.A., Kulagin K.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – V.162, N8. – P. 173-177. (in Russian)]

15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
16. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32. [Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N1. – P. 27-32. (in Russian)]
17. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. – М.: Изд. дом «Третьяковъ», 2022. – 370 с. [*Farmakologiya cerebrovaskulyarny`x zabolevanij i migreni*. Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraines. – М.: Publishing house "Tretyakov", 2022. – 370 p. (in Russian)]
18. Мурешану Д.Ф. (1) Комплексный подход к нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т.16, №6. – <http://neurology.mif-ua.com>. [Mureshanu D.F. *Mezhdunarodny`j nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2007. – V.16, N6. – <http://neurology.mif-ua.com>. (in Russian)]
19. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
20. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекондиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Содержание эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов в условиях нормоксии и при ишемии головного мозга под действием фармакологического и гипоксического прекондиционирования // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66, № 4. – С. 339-344. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Biomedicinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2020. – V.66, N4. – P. 339-344. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]

28. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического прекондиционирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2019. – Т.17. – №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Преко́ндиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое преко́ндиционирование: возможности и перспективы // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Пожилова Е.В. Аквапорины в физиологии и патологии ЦНС и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2022. – Т.21. – №3. – С. 49-61. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 49-61. (in Russian)]
36. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта́ при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotiolye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
37. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // *Фармакология и токсикология*. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]
38. Павлова О.В., Павлов К.А., Мурашко А.А., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. NMDA-рецепторы, антитела к ним и их роль при различных психических и нейровоспалительных заболеваниях // *Молекулярная медицина*. – 2021. – Т.19, №1. – С. 3-10. [Doi.org/10.29296/24999490-2021-01-01](https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-01). [Pavlova O.V., Pavlov K.A., Murashko A.A., Gurina O.I., Shmukler A.B. *Molekulyarnaya medicina*. Molecular medicine. – 2021. – V.19, N1. – P. 3-10. (in Russian)]
39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
40. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]

41. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н., Деревцова С.Н. Нейропептид АКТГ<sub>4-10</sub> ускоряет адаптацию пациентов к стоматологическим протезам // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21. – №1. – С. 17-25. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Abolmasov N.N., Derevtsova S.N. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N1. – P. 17-25. (in Russian)]
42. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
44. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
45. Пономарёва Н.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Перспективы фармакологической регуляции функции аквапоринов при заболеваниях центральной нервной системы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2023. – Т.21, №1. – С. 35-48. [Ponomareva N.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2023. – V.21, N1. – P. 35-48. (in Russian)]
46. Пономарева Н.А., Новочадов В.В., Стрепетов Н.Н. Морфологические параметры нейропротекции при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т.33, №1. – С. 103-106. [Ponomareva N.A., Novochadov V.V., Strepetov N.N. *Vestnik VolGMU*. Bulletin of VolGMU. – 2010. – V. 33, N1. – P. 103-106. (in Russian)]
47. Ретхер Дж. Нейропротекция не работает // Stroke (инсульт). – 2008. – №3. - <http://Stroke-journal.ru> [Retcher J. *Insul't*. Stroke. – N3. – <http://Stroke-journal.ru> (in Russian)]
48. Саватеев А.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Апоптоз – универсальный механизм гибели и выживания при ишемии и реперфузии. Пути фармакологического контроля // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №12. – С. 44-49. [Savateev A.V., Savateeva-Lyubimova T.N. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N12. – P. 44-49. (in Russian)]
49. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 86-91. Doi: 10.17116/jnevro20171174186-91. [Sergeev D.V., Domashenko M.A., Piradov M.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2017. – N4. – P. 86-91. (in Russian)]
50. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта // Нервные болезни. – 2004. – №3. – С. 4-7. [Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. *Nervny'e bolezni*. Nervous diseases. – 2004. – N3. – P. 4-7. (in Russian)]
51. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
52. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №10, Вып.2. – С. 65-68. [Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Mikhailova N.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2009. – N10, Issue 2. – P. 65-68. (in Russian)]
53. Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P. et al. Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke // Stroke. – 2009. – V.40, N4. – P. 1282-1288.
54. Balazs R. Trophic effect of glutamate // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2006. – N6. – P. 961-968.
55. Balu D. T., Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2009. – V.33, N3. – P.232-252.
56. Collino M., Aragno M., Mastrocola R. et al. Oxidative stress and inflammatory response evoked by transient cerebral ischemia/reperfusion: effects of the PPAR-alpha agonist WY14643 // Free Radical Biology and Medicine. – 2006. – V.41, N4. – P. 579-589.

57. Deng W. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain // *The Journal of Neuroscience*. – 2009. – V.29, N43. – P. 13532-13542.
58. Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S. et al. Lipid peroxidation in stroke patients // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – V. 46, N1. – P. 113-117.
59. Gagliardi R.J. Neuroprotection, excitotoxicity and NMDA antagonists // *Archives of Neuropsychiatry*. – 2000. – V.58, N2B. – P. 583-588.
60. Innamorato N., Lastres-Becker I., Cuadrado A. Role of microglial redox balance in modulation of neuroinflammation // *Current Opinion in Neurology*. – 2009. – V. 22, N3. – P. 308-314.
61. Lucassen P.J., Meerlo P., Naylor A.S. et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action // *European Neuropsychopharmacology*. – 2010. – V.20, N1. – P. 1-17.
62. Matsuda S., Umeda M., Uchida H. et al. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats // *The Journal of Neural Transmission*. – 2009. – V.116, N4. – P. 395-404.
63. Mehta A., Prabhakar M., Kumar P. et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders // *The European Journal of Pharmacology*. – 2013. – V.698, N1. – P. 6-18.
64. Namura S., Ooboshi H., Liu J. et al. Neuroprotection after cerebral ischemia // *The Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2013. – V.1278. – P. 25-32.
65. Niizuma K., Endo N., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // *The Journal of Neurochemistry*. – 2009. – V.109, Suppl.1. – P. 133-138.
66. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N., Vorobieva V.V. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. – 2019. – V.17, N4. – P. 31-42.
67. Szidlovska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium*. – 2010. – V.47, N2. – P. 122-129.
68. Wang Y., Qin Z. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death // *Apoptosis*. – 2010. – V.15. – P. 1382-1402.

### **Информация об авторе**

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.02.2024

Принята к печати 15.03.2024