

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.6 EDN: CLCRVT

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 2. ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)

© Новиков В.Е., Пожилова Е.В.

*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. Во второй части работы представлен подробный анализ возможных подходов к проведению фармакологической нейропротекции с учетом основных патогенетических путей ишемического каскада и физиологических механизмов нейропротекции. Обсуждаются результаты научных исследований по проведению первичной и вторичной фармакологической нейропротекции. Отмечается, что реализовать основные цели фармакологической нейропротекции возможно двумя путями: блокируя патогенетические звенья ишемического каскада (прежде всего, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс) и путем индукции процессов нейропластичности и нейротрофики. При этом важен обоснованный выбор лекарственных средств для воздействия на реакции ишемического каскада и физиологические механизмы адаптации. Рассматриваются перспективные возможности применения различных фармакотерапевтических средств в целях первичной и вторичной нейропротекции.

Заключение. Возможны разные подходы к проведению фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга. Рациональный выбор мишеней (патогенетических и физиологических) и лекарственных средств для проведения первичной и вторичной фармакологической нейропротекции определяют ее эффективность, так как позволяют последовательно повысить устойчивость клеток головного мозга к ишемии/гипоксии и стимулировать репаративно-восстановительные процессы в ЦНС.

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

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS
(PART 2. POSSIBLE APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION)**

Novikov V.E., Pozhilova E.V.

*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 second part of the work presents a detailed analysis of possible approaches to pharmacological neuroprotection, taking into account the main pathogenetic pathways of the ischemic cascade and the physiological mechanisms of neuroprotection. The results of scientific research on primary and secondary pharmacological neuroprotection are discussed. It is noted that it is possible to realize the main goals of pharmacological neuroprotection in two ways: by blocking the pathogenetic links of the ischemic cascade (primarily glutamate excitotoxicity and oxidative stress) and by inducing the processes of neuroplasticity and neurotrophy. At the same time, it is important to make a reasonable

choice of drugs to influence the reactions of the ischemic cascade and the physiological mechanisms of adaptation. Promising possibilities of using various pharmacotherapeutic agents for primary and secondary neuroprotection are considered.

Conclusion. There are different approaches to pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions. The rational choice of targets (pathogenetic and physiological) and drugs for primary and secondary pharmacological neuroprotection determine its effectiveness, as they consistently increase the resistance of brain cells to ischemia/hypoxia and stimulate reparative-regenerative processes in the central nervous system.

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

Введение

При цереброваскулярной недостаточности в нейронах и других клетках головного мозга происходят выраженные функциональные и структурные изменения, что проявляется развитием различных клинических симптомов и заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [14, 19, 34, 48]. Во всем мире регистрируются высокие показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации, обусловленные ишемическим поражением мозга, особенно острой ее формой. По данным литературы [1], в РФ ежегодно развивается около 500 000 новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения. В остром периоде ишемического инсульта летальность достигает 35%, а в течение года – 50%.

Научные исследования патогенеза индуцированных ишемией поражений ЦНС показали наличие сложной цепи патофизиологических и нейрохимических реакций, развивающихся в головном мозге в условиях недостаточного кровоснабжения [5, 9, 11, 32]. Каскады этих реакций (патофизиологические или ишемические каскады) во многом идентичны при поражениях головного мозга различными этиологическими факторами (гипоксия, ишемия, травма), поскольку все они связаны с нарушением церебральной гемодинамики. Изучена последовательность формирования патологических реакций ишемического каскада, выявлены ключевые патогенетические факторы, которые выступают индукторами развития дальнейших функциональных и структурных нарушений ЦНС и рассматриваются как маркеры тяжести ишемического поражения.

Результаты многочисленных клинических наблюдений показали, что одним из стратегических направлений специфической фармакотерапии ишемического поражения головного мозга является нейропротекция [1, 2, 4]. Фармакологическая нейропротекция считается наиболее обоснованной и клинически значимой среди предлагаемых методов защиты нейронов от ишемического поражения [3, 8, 27]. Вопросы фармакологической нейропротекции имеют всестороннее научно-теоретическое и экспериментальное обоснование. Защитные свойства на экспериментальных моделях ишемии/гипоксии выявлены у ряда известных лекарственных средств, а также у многих химических соединений, синтезированных для этих целей [2, 6, 7, 13]. Однако применение фармакологических средств в качестве нейропротекторов в клинической практике далеко не всегда демонстрирует должный терапевтический эффект. Вероятно, это обусловлено разными подходами к проведению фармакологической нейропротекции.

Стратегия фармакологической нейропротекции предполагает применение лекарственных средств, направленных на патогенетические пути ишемического каскада и эндогенные механизмы адаптации ЦНС к ишемии/гипоксии. Для практической реализации этой стратегии фармакологической нейропротекции используют разные подходы, которые различаются выбором мишеней и лекарственных средств для её проведения. Так, потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологического воздействия при ишемии мозга могут выступать, например, структурные и функциональные компоненты глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Это важнейшие процессы ишемического каскада, являющиеся индукторами последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности [34, 40, 47]. Наряду с блокадой патофизиологических реакций ишемического каскада для успешной нейропротекции стали задействовать механизмы эндогенной (физиологической) нейропротекции путем активации процессов нейропластичности и нейротрофики [12, 20, 46]. Воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности, возможно активировать эндогенные механизмы адаптации нейронов к функционированию в условиях цереброваскулярной недостаточности.

Однако наличие достаточно большого выбора патогенетических и физиологических мишеней для фармакологического воздействия, как и широкий набор лекарственных средств для проведения нейропротекции еще не определяют ее успешность и возможность достижения требуемых терапевтических целей. В динамике ишемического процесса терапевтическая значимость как потенциальных патогенетических и физиологических мишеней, так и лекарственных средств на них воздействующих может меняться, что требует учета и своевременной фармакотерапевтической коррекции.

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

Во второй части работы проведен фармакотерапевтический анализ возможных подходов к проведению фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга с учетом основных патогенетических путей и динамики ишемического процесса.

Цели фармакологической нейропротекции и возможные подходы к их достижению

Лечение цереброваскулярной недостаточности, особенно острых ишемических поражений головного мозга, включает проведение базисной фармакотерапии (поддержание жизненно важных функций организма) и патогенетической. Последняя призвана блокировать развитие индуцированных ишемией патофизиологических реакций (реакций ишемического каскада) и обеспечить нейропротективное действие. Успешное проведение патогенетической фармакотерапии позволяет защитить нейроны от повреждения, обеспечить их выживание и функционирование в условиях острой цереброваскулярной недостаточности. При острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) патогенетическую фармакотерапию рекомендуется начинать сразу после развития ишемии (в первые 3-6 часов) и проводить ее интенсивно в течение первых 3-5 дней. Клинические наблюдения свидетельствуют, что из всех проводимых терапевтических мероприятий при ОНМК наиболее существенный вклад в нейропротекцию вносит своевременно начатая и адекватно спланированная патогенетическая фармакотерапия. Именно фармакологическая нейропротекция, направленная на патогенетические звенья ишемического каскада, позволяет ограничить зону инфаркта, уменьшить функциональные нарушения нейронов вокруг ишемического ядра, тем самым способствуя повышению их выживаемости [8, 38, 39, 42].

В качестве основных патогенетических мишеней для реализации нейропротективного эффекта фармакологических средств при ОНМК рассматриваются различные звенья ишемического каскада: глутаматная эксайтотоксичность, ионный дисбаланс вследствие массивного притока в нейроны ионов кальция, свободные радикалы и продукты свободно-радикального окисления (СРО), активация каспаз и др. [11, 23, 25, 32, 45]. Исходя из обозначенных потенциальных мишеней, предпринимаются попытки выявления нейропротективных свойств у химических соединений и лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп: антагонисты основного возбуждающего нейромедиатора глутамата конкурентного и неконкурентного типа действия, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых и натриевых каналов, антиоксидантные препараты, предшественники фосфолипидов, блокаторы NO-опосредованного сигнального пути, и многие другие [5, 7, 19, 24, 44].

Следует отметить, что эффект фармакологической нейропротекции может быть достигнут не только блокадой патофизиологических реакций ишемического каскада, но и другими путями. Например, доказано, что от функциональной активности нервных клеток (прежде всего, активности метаболических и нейромедиаторных процессов) зависит их выносливость в условиях гипоксии/ишемии. Это свидетельствует о том, что для проведения фармакологической нейропротекции могут быть применены разные подходы со своими путями и лекарственными средствами их реализации (табл. 1).

Главной целью фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности любого генеза является повышение толерантности нейронов к ишемии/гипоксии. Для достижения этой стратегической цели защиты нейронов головного мозга от ишемического (гипоксического, травматического) повреждения возможны следующие фармакотерапевтические подходы: блокада патофизиологических реакций ишемического каскада; снижение активности метаболизма в зоне ишемии; активация физиологических механизмов нейропротекции.

Все перечисленные подходы по фармакологической нейропротекции изучены на экспериментальных моделях ишемии/гипоксии и апробированы в клинической практике. Результаты этих исследований неоднозначны и зависят от многих факторов. Тем не менее при ОНМК лучший нейропротективный эффект был отмечен при фармакологической блокаде реакций

ишемического каскада. Поэтому блокада индуцированных ишемией патофизиологических реакций рассматривается в качестве приоритетной, так как направлена на конкретные патогенетические мишени, позволяет уменьшить гибель нейронов в очаге ишемии и снизить апоптоз клеток в зоне пенумбры.

Таблица 1. Возможные фармакотерапевтические подходы к повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии

Подходы к фармакологической нейропротекции	Блокада патофизиологических реакций ишемического каскада	Снижение активности метаболизма в зоне ишемии	Активация физиологических механизмов нейропротекции
Средства реализации	<ul style="list-style-type: none"> • Антагонисты глутамата • Агонисты ГАМК • Блокаторы кальциевых и натриевых каналов • Антигипоксанты • Антиоксидантные препараты • Модуляторы NO-опосредованного сигнального пути 	<ul style="list-style-type: none"> • Средства для наркоза • Барбитураты • Бензодиазепины 	<ul style="list-style-type: none"> • Нейротрофические факторы • Аналоги и агонисты нейротрофических факторов • Ноотропные средства

Такая стратегия фармакологической нейропротекции предполагает снижение выброса глутамата и его возбуждающего воздействия на ионотропные глутаматные рецепторы, удаление и блокаду образования свободных радикалов кислорода, уменьшение вторичной воспалительной реакции и других нарушений [4, 18, 29, 34]. Одним из фундаментальных факторов патогенеза ишемического повреждения нейронов головного мозга является гипоксия. Это обстоятельство требует обязательного учета при проведении нейропротективной фармакотерапии. При ишемии мозга необходимо, по возможности, устранить или минимизировать действие гипоксического фактора [10, 22, 28, 30].

Другой возможный подход к достижению цели защиты нейронов головного мозга от ишемического повреждения заключается в снижении активности метаболических процессов в зоне ишемии. Известно, что снижение метаболической активности клеток повышает их толерантность к ишемии/гипоксии, увеличивает продолжительность жизни и выживаемость экспериментальных животных в модельных условиях. Установлено, что при применении средств для наркоза, барбитуратов, бензодиазепинов активность метаболических процессов в нейронах снижается и это, вероятно, имеет определенную роль в нейропротективном эффекте данных групп лекарственных средств [8, 15]. Однако эффективность стратегии фармакологической защиты клеток головного мозга путем снижения активности метаболизма в зоне ишемии не имеет убедительных доказательств и остается дискуссионной [3, 15].

В последние годы все чаще стала обсуждаться возможность повышения устойчивости нейронов к ишемии/гипоксии путем активации физиологических механизмов нейропротекции [26, 27]. Такой подход имеет большую актуальность, так как реализуется через эндогенные механизмы адаптации (табл. 1).

Периоды фармакологической нейропротекции

При многообразии факторов, определяющих эффективность фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности и требующих учета при выборе средств фармакотерапии, следует учитывать, прежде всего, временной фактор. Другими словами, от времени, прошедшего с момента патологического воздействия этиологического фактора (ишемия, гипоксия, травма), зависит выбор подхода к проведению нейропротекции и средств ее фармакологического обеспечения. С этой точки зрения фармакологическую нейропротекцию можно представить двумя периодами (этапами) – первичная и вторичная нейропротекция. Для каждого периода имеется свой выбор патогенетических и физиологических мишеней, позволяющих воздействовать на конкретные патологические реакции или физиологические процессы с помощью фармакологических средств. Ряд патофизиологических процессов

ишемического каскада требуют фармакологической коррекции в оба периода нейропротекции (табл. 2).

Таблица 2. Периоды фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга и процессы, требующие коррекции в эти периоды

Периоды нейропротекции	Первичная нейропротекция	Вторичная нейропротекция
Процессы, регулируемые при первичной и вторичной фармакологической нейропротекции	Снижение глутаматной эксайтотоксичности	-
	Устранение ионного дисбаланса в нейронах	-
	Восстановление баланса нейромедиаторных систем	-
	Восстановление функциональной активности ионных каналов	
	Устранение митохондриальной дисфункции	
	Снижение образования свободных радикалов кислорода, продуктов СРО и ПОЛ	
	Регуляция активности нейрональной и индуцибельной синтазы NO	
	Восстановление церебральной микроциркуляции	
	-	Блокада образования провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов
	-	Восстановление нейрометаболических процессов
	-	Активация нейротрофических процессов
-	Устранение эндотелиальной дисфункции	
-	Восстановление иммунного баланса	

Целью первичной нейропротекции является блокада быстрых механизмов поражения нейронов, индуцированных этиологическим фактором, и нормализация баланса нейромедиаторных систем. Первичная нейропротекция предполагает, прежде всего, прерывание глутамат-кальциевого каскада, а также других патологических механизмов, индуцированных ишемией и охватывающих сложные биохимические процессы клетки, увеличивающих тяжесть первичного повреждения, вызывающих дисфункцию и гибель нейронов. Первичную нейропротекцию начинают с первых минут ишемии и наиболее активно проводят в первые 12 часов. В результате своевременного и комплексного блокирования патофизиологических реакций ишемического каскада уменьшаются нейрональные потери. Так, при остром ишемическом поражении мозга подобный вид нейропротекции предотвращает гибель нейронов в зоне пенумбры (вокруг ишемического ядра), где есть угроза гибели клеток, но которые еще можно спасти [35, 37, 39]. Этот период фармакологической нейропротекции призван нивелировать эффекты различных звеньев ишемического каскада, что считается одним из важнейших направлений в лечении ишемического инсульта. Для реализации цели первичной нейропротекции были предложены антагонисты NMDA-рецепторов. В условиях экспериментальных исследований они оказывали выраженный нейропротективный эффект, повышали выживаемость нейронов в зоне ишемической полутени. Положительный эффект был отмечен при применении и неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (препараты магния). Вместе с тем, в клинических условиях при лечении ишемического инсульта подавляющее большинство применяемых нейропротекторных препаратов подобного механизма действия не продемонстрировали убедительной эффективности в этот период нейропротекции [37, 42, 43].

Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов поражения клеток мозга, которые формируются в динамике ишемического процесса. Реализуется она путем угнетения избыточного синтеза NO, блокады развития оксидативного стресса и локального воспаления, устранения нарушений микроциркуляции и функции ГЭБ, восстановления трофической функции и иммунного баланса. Вторичную нейропротекцию рекомендуется начинать через 6-12 часов после ОНМК и продолжать не менее 7 дней. В качестве фармакологических средств для вторичной нейропротекции используются антиоксиданты и

антигипоксантами, антагонистами провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, нейротрофины и регуляторные нейропептиды [33, 36, 48].

Пути фармакологической нейропротекции

Если временной фактор позволяет делить фармакологическую нейропротекцию на первичную и вторичную, то с точки зрения механизма ее реализации она может быть достигнута двумя основными путями (рис. 3). Первый – блокада патофизиологических реакций, индуцированных ишемией и развивающихся в динамике ишемии (ишемических каскадов). Этот путь приемлем для первичной и вторичной нейропротекции. Второй путь – активация механизмов естественной нейропротекции (физиологической) и усиление репаративных процессов. Этот путь больше подходит для вторичной нейропротекции и предполагает использование препаратов нейротрофических факторов, регуляторных пептидов и других средств, способных активировать нейротрофические и нормализовать нейромедиаторные процессы в мозге. Своевременная стимуляция физиологических механизмов нейропластичности и нейротрофики ведет к структурной и функциональной нейрорепарации, что является залогом быстрой и успешной клинической реабилитации после перенесенных ишемических (гипоксических, травматических) поражений головного мозга [16, 17, 21, 31].

Таблица 3. Пути фармакологической нейропротекции и механизмы их реализации

Основные пути фармакологической нейропротекции	Блокада патофизиологических реакций, индуцированных ишемией	Стимуляция механизмов физиологической нейропротекции
Механизмы реализации	Снижение выброса глутамата	Восстановление нейрометаболических процессов
	Блокада внесинаптических ионотропных рецепторов глутамата	Активация нейротрофических процессов
	Регуляция активности ионных каналов	Восстановление баланса нейромедиаторных систем
	Снижение образования свободных радикалов кислорода, продуктов СРО и ПОЛ	Восстановление баланса прооксидантных / антиоксидантных систем
	Блокада индуцибельной синтазы NO, провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов	Фармакологическое прекондиционирование
	Устранение нарушений церебральной микроциркуляции и функции ГЭБ	Устранение эндотелиальной дисфункции

Таким образом, фармакологическую нейропротекцию (первичную и вторичную) можно реализовать двумя путями: блокируя патофизиологические каскады, развивающиеся в условиях ишемии, и стимулируя физиологические механизмы нейропротекции. Патофизиология ишемии мозга позволяет выделить довольно много ключевых точек (мишеней) для реализации этих путей фармакологической нейропротекции. Например, для блокады ишемических каскадов могут быть предложены нейропротекторы со следующими механизмами действия: антагонисты рецепторов NMDA; модуляторы кальциевых каналов; модуляторы натриевых каналов; агонисты рецепторов ГАМК; антиоксиданты и антигипоксантами; корректоры митохондриальной дисфункции; антагонисты молекул адгезии; ингибиторы синтеза NO, провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов и другие.

Для стимуляции физиологических механизмов нейропротекции могут быть рекомендованы: нейротрофические факторы и вещества подобного действия; ноотропные средства; средства, потенцирующие эффект прекондиционирования.

Нейродеструктивные процессы в головном мозге, индуцированные ишемией, обусловлены не только метаболическими и нейромедиаторными нарушениями, но и тесно связаны с иммунной системой организма [41]. Это требует учета при проведении фармакологической нейропротекции. С этой целью в период вторичной нейропротекции необходимо системное

фармакотерапевтическое воздействие с учетом иммунного статуса организма, что будет способствовать повышению эффективности нейропротективной фармакотерапии и восстановлению функциональной активности ЦНС.

Заключение

Современная стратегия фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга предполагает разные подходы к ее проведению при условии достижения главной цели – повышения толерантности нейронов к ишемии/гипоксии. С учетом патогенетической значимости индуцированных ишемией патофизиологических каскадов применяемые средства фармакологической нейропротекции направлены в основном на борьбу с эксайтотоксичностью, оксидантным стрессом и апоптозом. Однако сложные взаимосвязанные механизмы патофизиологических реакций, развивающихся в динамике ишемического процесса, свидетельствуют о том, что для повышения эффективности фармакотерапии и выживаемости нейронов головного мозга в условиях ишемии наиболее предпочтительным следует считать подход с комбинированной фармакологической нейропротекцией и этапностью ее проведения. Такая нейропротекция должна включать как лекарственные средства для блокады патологических реакций ишемического каскада, так и средства активации физиологических механизмов адаптации, и проводиться последовательно (первичная и вторичная нейропротекция).

При ишемии мозга активируется несколько каскадов патофизиологических реакций, вызывающих гибель клеток. Последовательность их развития и выраженность в динамике ишемического процесса меняются. Поэтому эффективная нейропротекция требует рациональной комбинации лекарственных средств и определенной последовательности применения препаратов, действующих на различные звенья сложной цепи патофизиологических событий по мере эволюции повреждения мозга. При остром нарушении мозгового кровообращения общепринятым считается борьба с глутаматной эксайтотоксичностью (применение антагонистов глутамата), оксидантным стрессом (применение антиоксидантов), гипоксией (применение антигипоксантов), регуляция ионного баланса клеток (баланса кальция и натрия), регуляция образования оксида азота (модуляторы активности NO-синтазы). Применяют также препараты с нейротрофическими свойствами и корректоры энергетического метаболизма.

С учетом молекулярно-клеточных взаимодействий в патогенезе ишемического поражения и эндогенных механизмов адаптации нейронов успешная фармакологическая нейропротекция при ишемии/гипоксии головного мозга должна включать блокаду инициированных повреждающим фактором патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, гипоксия, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.) и активацию эндогенных механизмов адаптации (экспрессия и синтез нейротрофических факторов, регуляторных белков и нейротрансмиттеров, подавляющих выживание нейронов). Нейротрофические факторы и их аналоги оказывают воздействие как на патологический каскад повреждения, так и на процессы восстановления в последующем. Поэтому для успешной нейропротекции целесообразна комбинированная фармакотерапия с использованием препаратов нейротрофических факторов и других средств, активирующих физиологические механизмы адаптации. Рациональный выбор патогенетических и физиологических мишеней для фармакологического воздействия с целью первичной и вторичной нейропротекции, оптимально подобранные синергичные комбинации лекарственных средств и последовательность их назначения, адекватная динамике ишемического процесса, являются залогом успешной фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга.

Литература (references)

1. 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 nevrologii 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)]
2. 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)]
3. 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)]
 4. 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., Eremenko A.A., Shepelyuk A.N., Antonov I.O. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. *Anesthesiology and intensive care*. – 2015. – V.60, N4. – P. 43-49. (in Russian)]
 5. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического preconditionирования 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)]
 6. 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)]
 7. 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)]
 8. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // *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)]
 9. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования 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. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
 10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного preconditionирования 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)]
 11. 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 Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. *Bulletin of the Smolensk state medical Academy*. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
 12. Локтин Е.М., Кохно В.Н., Шмаков А.Н., Чернова Е.М., Рукавицына А.А. Нейропротективная терапия инфаркта мозга в остром периоде. Эффективность применения препарата Целлекс // *Нервные болезни*. – 2023. – №1. – С. 60-65. [Loktin E.M., Kohno V.N., Shmakov A.N., Chernova E.M., Rukavitsyna A.A. *Nervny'e bolezni*. *Nervous diseases*. – 2023. – N1. – P. 60-65. (in Russian)]
 13. 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)]
 14. 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)]
 15. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакология и биологическая наркологию*. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psixofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. *Psychopharmacology and biological narcology*. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]

16. 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)]
17. 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)]
18. 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)]
19. 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)]
20. 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 preconditionирования // 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)]
21. 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 gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // 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 farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
23. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
24. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
25. 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 farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Preconditionирование 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое preconditionирование: 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
28. 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)]
29. 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., Ponamareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 49-61. (in Russian)]
 30. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponamareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
 31. 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. – V.54, N6. – С. 44-46. (in Russian)]
 32. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
 33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
 34. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
 35. 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)]
 36. Понамарёва 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. [Ponamareva 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)]
 37. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №26. – С. 1521-1526. [Sergeev D.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2010. – V.18, N26. – P.1521-1526. (in Russian)]
 38. 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)]
 39. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция – стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №8. – С. 441-445. [Sergeev D.V., Piradov M.A. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2010. – V.18, N8. – P.441-445. (in Russian)]
 40. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Н-Л, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. *Farmakologicheskie korrektory` gipoksii*. Pharmacological correctors of hypoxia / Ed. by A.B. Belevitin. – St. Petersburg: N-L, 2010. – 912 p. (in Russian)]
 41. Bodhankar S., Chen Y., Vandenberg A.A. et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke // *Metabolic Brain Disease*. – 2013. – V.28, N3. – P. 375-386.
 42. Ford G.A. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies // *The British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – V.153, Suppl.1. – P.112-119.
 43. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview // *Stroke*. – 2009. – V.40, Suppl.3. – P.111-114.

44. Ginsberg M.D. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation // *Progress in Neurobiology*. – 2016. – V.145-146. – P.46-77. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.002.
45. Grupke S, Hall J, Dobbs M, Bix G, Fraser J. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2015. – V.129. – P.1-9. Doi: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013.
46. Marmolejo-Martínez-Artesero S., Casas C., Romeo-Guitart D. Endogenous Mechanisms of Neuroprotection: To Boost or Not to Boost // *Cells*. – 2021. – V.10, N2. – P. 370. Doi: 10.3390 / cells10020370.
47. 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.
48. 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.

Информация об авторах

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

Пожилова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.03.2024

Принята к печати 30.05.2024