

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.6 EDN: DZGXGB

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 3. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И ФАРМАКОДИНАМИКА СРЕДСТВ ДЛЯ БЛОКАДЫ ИШЕМИЧЕСКИХ КАСКАДОВ)**

© 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.** В третьей части работы представлено научно-аргументированное обоснование выбора и фармакодинамика средств для первичной и вторичной фармакологической нейропротекции, реализуемой путем блокады патогенетических звеньев ишемического каскада. Обсуждаются результаты экспериментальных и клинических исследований нейропротекторной активности различных фармакологических агентов. Проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп и потенциальных лекарственных соединений в модельных условиях ишемии/гипоксии и перспективы их клинического использования при цереброваскулярной недостаточности.

**Заключение.** Выбор средств для блокады ишемических каскадов с целью фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга зависит от периода нейропротекции и путей ее реализации с учетом патогенетических мишеней для фармакологического воздействия. Для повышения эффективности противоишемической фармакотерапии целесообразно проводить комбинированную нейропротекцию с использованием лекарственных средств для блокады основных патологических реакций ишемического каскада (глутаматная эксайтотоксичность, гипоксия и окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.), и проводить ее последовательно (первичная и вторичная нейропротекция).

**Ключевые слова:** фармакологическая нейропротекция, ишемия головного мозга, глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS  
(PART 3. JUSTIFICATION OF THE CHOICE AND PHARMACODYNAMICS OF DRUGS  
FOR BLOCKADE OF ISCHEMIC CASCADES)**

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 third part of the work presents a scientifically reasoned justification for the choice and pharmacodynamics of drugs for primary and secondary pharmacological neuroprotection, implemented by blocking the pathogenetic links of the ischemic cascade. The results of experimental and clinical

studies of the neuroprotective activity of various pharmacological agents are discussed. A comparative assessment of the effectiveness and safety of the use of drugs of various pharmacotherapeutic groups and potential medicinal compounds in model conditions of ischemia/hypoxia and the prospects for their clinical use in cerebrovascular insufficiency is carried out.

**Conclusion.** The choice of the means for blocking ischemic cascades for the purpose of pharmacological neuroprotection in cerebral ischemia depends on the period of neuroprotection and ways of its implementation, taking into account pathogenetic targets for pharmacological effects. To increase the effectiveness of anti-ischemic pharmacotherapy, it is advisable to carry out combined neuroprotection using drugs to block the main pathological reactions of the ischemic cascade (glutamate excitotoxicity, hypoxia and oxidative stress, mitochondrial dysfunction, etc.), and to carry it out sequentially (primary and secondary neuroprotection).

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

## Введение

Самой частой причиной различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) является ишемическое поражение головного мозга, в результате чего происходят функциональные и структурные изменения в нейронах и других клетках мозга [19, 38, 58]. Цереброваскулярная недостаточность нередко приводит к инвалидизации, а при острой ее форме (ишемический инсульт) регистрируются высокие показатели смертности. В остром периоде ишемического инсульта летальность достигает 35%, а в течение года – 50% [4].

В условиях недостаточного кровоснабжения в головном мозге формируются каскады патофизиологических реакций (ишемические каскады), приводящие в конечном итоге к гибели нейронов в результате некроза или апоптоза. В результате многочисленных экспериментальных исследований установлено, что повысить устойчивость нервных клеток к воздействию ишемии/гипоксии возможно путем фармакологической нейропротекции [12, 15, 17, 26]. Получив научно-экспериментальное обоснование, такой подход к фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности стал применяться в клинической практике, и в настоящее время нейропротекция считается стратегическим направлением специфической терапии ишемического инсульта [4, 14].

На экспериментальных моделях ишемии и гипоксии изучено большое количество фармакологических соединений в качестве нейропротекторов [16, 18, 31, 40]. Способность повышать толерантность нейронов к ишемии/гипоксии выявлена у лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп [13, 27, 36]. Однако лекарственные препараты, применение которых способствует выживаемости нейронов в модельных условиях эксперимента с различными неблагоприятными воздействиями на головной мозг (ишемия, гипоксия, травма и др.), далеко не всегда проявляют нужную терапевтическую эффективность в клинических исследованиях. Более того, нередко регистрируются существенные различия результатов эффективности нейропротекторов по данным экспериментальных и клинических исследований и успешные результаты экспериментального изучения потенциальных нейропротекторов не находят своего подтверждения в клинических условиях, что не позволяет экстраполировать результаты экспериментов на клиническую практику. Возможно, это обусловлено различными методическими подходами к условиям проведения фармакологической нейропротекции.

Сегодня для целей фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности предложено достаточно большое количество лекарственных средств с различной фармакодинамикой, отличающихся спектром фармакологической активности, механизмами действия, нежелательными реакциями и другими показателями. При ишемических поражениях головного мозга для эффективной фармакологической нейропротекции необходимо, прежде всего, блокировать реакции ишемического каскада. Для достижения этих целей важен научно-обоснованный выбор лекарственных средств, рациональное их комбинирование и последовательность применения в периоды первичной и вторичной нейропротекции.

В третьей части работы представлены научно-аргументированное обоснование выбора и фармакодинамика средств для первичной и вторичной фармакологической нейропротекции, реализуемой путем блокады патогенетических звеньев ишемического каскада.

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

## Выбор нейропротекторов для блокады ишемических каскадов

Изучение молекулярных механизмов ишемического поражения головного мозга позволило выявить ряд патогенетических мишеней, фармакологическое воздействие на которые представляется перспективным направлением в фармакотерапии цереброваскулярных нарушений и предполагает разработку эффективных нейропротекторов, в том числе таргетного типа действия. В этом смысле внимание ученых давно привлекает глутаматный каскад. Высокая внеклеточная концентрация глутамата в мозге показана как в экспериментальных моделях ишемии, так и в клинических исследованиях у пациентов с ишемией и черепно-мозговой травмой (ЧМТ). В связи с этим эффективным методом фармакологической нейропротекции рассматривается применение препаратов, которые снижают глутаматную эксайтотоксичность (блокируют активацию внесинаптических NMDA-рецепторов, не угнетая при этом процессы нейропластичности - отсроченный результат действия возбуждающих аминокислот на синаптические NMDA-рецепторы).

По данным литературы [48, 50, 65], к наиболее важным подгруппам нейропротекторов, блокирующих или снижающих индуцированные глутаматной эксайтотоксичностью патофизиологические реакции ишемического каскада, следует отнести: антагонисты глутамата (ингибиторы высвобождения глутамата, антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов), агонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), регуляторы внутриклеточного содержания  $Ca^{++}$ , антагонисты натриевых каналов, активаторы калиевых каналов, ингибиторы пути модуляции свободных радикалов оксидом азота и развития оксидантного стресса. Блокировать развитие ишемических каскадов и повышать толерантность нейронов к ишемии/гипоксии возможно и другими средствами, путем фармакологического воздействия на иные патогенетические мишени.

**Антагонисты глутамата.** На экспериментальных моделях ишемии нейропротекторное действие отмечено у препаратов, которые препятствуют чрезмерному высвобождению глутамата, блокируют рецепторы к нему и препятствуют его внутриклеточным эффектам. Применение таких препаратов представляется рациональным в терапии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так как уменьшает повреждение нейронов, вызванное эксайтотоксичностью. В экспериментах антагонисты NMDA-рецепторов показали нейропротективные свойства в условиях фокальной ишемии, но при глобальной ишемии они были малоэффективны [55]. Особое внимание в качестве мишеней для фармакологического воздействия привлекают ионотропные рецепторы глутамата. Однако, при подробном изучении фармакодинамики ингибиторов NMDA-рецепторов было установлено, что они (как и антагонисты AMPA-рецепторов) вызывают серьезные нежелательные неврологические реакции (моторные нарушения, угнетение когнитивных функций и др.), поэтому их клиническое применение оказалось невозможным.

В научной литературе обсуждается ряд антагонистов глутамата (амдифлузол, рилузол, лубелузол и др.), способных оказывать на пре- и постсинаптические ионотропные глутаматные рецепторы (NMDA, AMPA и KA) конкурентное, неконкурентное или модулирующее действие. Однако клиническое использование этих антагонистов глутамата сопряжено с высокой вероятностью развития побочных эффектов, поскольку глутаматные рецепторы играют весьма важную роль в нормальном функционировании мозга [48]. По этой причине клинические исследования многих препаратов подобного типа действия при инсульте были досрочно прекращены, и они не нашли практического применения. Антагонист NMDA-рецепторов под названием траксопродил с избирательным действием на субъединицу NR2B показал хорошую переносимость и определенный протективный эффект у пациентов с тяжелой ЧМТ. Тем не менее, клиническая эффективность ингибиторов глутаматной эксайтотоксичности в условиях ишемии, ЧМТ или другого повреждения мозга остается недоказанной [20]. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования фармакологических средств, способных предупреждать развитие глутаматной эксайтотоксичности.

Одним из антагонистов глутамата, который сегодня применяется в клинической практике, является производное адамантана мемантин (акатинол). Это лекарственное средство относится к неконкурентным антагонистам глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы (уменьшает поступление  $Ca^{2+}$  в нейроны, снижает возможность их деструкции), нормализует мембранный потенциал. Обладает церебровасодилатирующим, противогипоксическим и ноотропным действием. Улучшает ослабленную память, повышает способность к концентрации внимания, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии, вызванные заболеваниями или повреждениями мозга. Мемантин разрешен к применению для лечения деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Изучается клиническая эффективность мемантина при ишемических поражениях мозга. Так, его применение у 38 больных с хронической ишемией мозга в течение 3 недель показало достоверное улучшение памяти, внимания и психоэмоционального статуса [9]. По мнению авторов, эти изменения косвенно свидетельствуют о нормализации нейродинамических, метаболических и биосинтетических процессов в мозге за счет мобилизации адаптационно-компенсаторных механизмов. В то же время применение мемантина не оказало влияния на показатели очагового неврологического дефицита.

Модулирующее влияние на глутаматергическую систему мозга путем воздействия на различные участки глутаматных рецепторов оказывают также препараты глицин и семакс (нейропептид АКТГ<sub>4-10</sub>), которые обладают ноотропной активностью [36]. Учитывая представленную фармакодинамику, препараты мемантин, глицин и семакс подходят для вторичной нейропротекции при когнитивных нарушениях в результате ишемических и травматических поражений головного мозга.

На экспериментальных моделях ишемии мозга и ЧМТ было выявлено нейропротективное действие у магния сульфата, эффекты которого опосредованы рядом механизмов: неконкурентная блокада NMDA-рецепторов, подавление пресинаптического высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, торможение распространения волны деполяризации в коре мозга и блокирование вольтажзависимых кальциевых каналов. Однако в клинических исследованиях у пациентов с инсультом или ЧМТ не было выявлено церебропротективных свойств и клинически значимых результатов применения препарата магния. Кроме того, получены сведения о возможном вреде от данного терапевтического подхода [63].

Перспективным подходом к нейропротекции при поражениях головного мозга может быть модуляция активности синаптических метаболитных рецепторов глутамата (mGlu). Показано, что стимуляция mGlu приводит к снижению активности потенциал-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов [1]. В экспериментальных условиях фармакологические агонисты mGlu проявляли нейропротекторное действие. Ведутся дальнейшие исследования фармакодинамики модуляторов mGlu и подобных агентов.

В некоторых экспериментальных исследованиях выявлена способность известных лекарственных средств подавлять эксайтотоксичность. Так, отмечается, что проявления эксайтотоксичности снижает мелатонин. Его применение после действия каиновой кислоты снижало содержание ионов кальция и оксида азота в нейронах и способствовало их выживанию [54]. На такой же каинат-индуцированной модели эксайтотоксичности показано нейропротективное действие статинов (симвастатина) [59]. Эти результаты требуют дополнительного изучения на других экспериментальных моделях.

Также приводятся данные, что прогестерон проявляет свойства потенциального нейропротектора. При ЧМТ он противодействует эффектам эксайтотоксичности, устраняет митохондриальную дисфункцию, уменьшает выраженность отека мозга вследствие воздействия на проницаемость ГЭБ и ГАМК-ергические нейромедиаторные системы, подавляет процессы апоптоза и глиоза, снижает выраженность воспалительной реакции [61]. Однако клинические испытания не подтвердили нейропротекторную эффективность прогестерона.

**Блокаторы кальциевых каналов.** Выброс возбуждающих аминокислот (ВАК) при ишемии головного мозга способствует массивному поступлению ионов кальция в нейроны. На этом основании неоднократно предпринимались попытки заблокировать кальциевые каналы с целью нейропротекции. Однако фармакологическая блокада поступления Ca<sup>2+</sup> в нейроны, например, с использованием блокаторов кальциевых каналов (нимодипин и др.), оказалась неэффективной [62].

**Агонисты рецепторов ГАМК.** Отдельного рассмотрения заслуживают фармакологические агенты, способные снижать уровень возбуждения ЦНС. Среди них обращают на себя внимание активаторы тормозной ГАМК-ергической системы мозга. Например, нейропротекторное действие отмечено у вальпроата-натрия в эксперименте при травме мозга, что проявлялось снижением гибели нейронов гиппокампа и улучшением моторной функции животных [50]. При ишемии мозга у животных нейропротекторное действие проявлял диазепам. В наших исследованиях на экспериментальных моделях ЧМТ и токсического отека мозга выявлено выраженное нейропротективное действие нескольких производных ГАМК и бензодиазепина [21, 24, 25, 34]. Вероятно, нейропротективное действие ГАМК-позитивных средств обусловлено снижением выброса возбуждающих нейромедиаторов, в том числе глутамата. Вместе с тем следует отметить, что данные препараты влияют не только на нейромедиаторные реакции, но и на метаболические процессы в нейронах. Все отмеченные компоненты фармакодинамики в совокупности и обеспечивают нейропротективный эффект ГАМК-позитивных средств.

**Митохондриальная дисфункция.** При травматических и ишемических поражениях головного мозга одним из патогенетически значимых механизмов нарушения функции нейронов является митохондриальная дисфункция. Полное или частичное прекращение поступления кислорода в условиях цереброваскулярной недостаточности или травматического повреждения приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях и уменьшению синтеза АТФ [24, 25, 58]. Дефицит глюкозы делает неэффективным и анаэробный гликолиз. В мозговой ткани накапливается избыточный лактат. Подобные метаболические изменения в мозге мы наблюдали в эксперименте на модели ЧМТ (табл. 1).

Таблица 1. Показатели биоэнергетики мозговой ткани в динамике черепно-мозговой травмы

Группы животных	Стат. показ.	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ+ АДФ+ АМФ	Е	Лак- тат	Пиру- Ват	Лак- тат/ Пиру- Ват	Избы- точн. Лактат
Интактная	М + m	2,10 0,03	0,47 0,02	0,07 0,004	2,65 0,029	0,88 0,005	4,25 0,122	0,143 0,006	28,6 0,91	-
ЧМТ 1 сутки	М + m	1,52* 0,031	0,56* 0,019	0,16* 0,009	2,25* 0,022	0,80* 0,008	5,92* 0,254	0,130 0,005	45,8* 1,22	2,04
ЧМТ 4 суток	М + m	1,65* 0,04	0,60* 0,026	0,15* 0,008	2,41* 0,043	0,82* 0,006	5,81* 0,409	0,141 0,011	41,6* 1,16	1,62
ЧМТ 7 суток	М + m	1,79* 0,034	0,50 0,022	0,12* 0,007	2,40* 0,054	0,85* 0,003	5,08* 0,157	0,150 0,008	34,2* 1,52	0,63

Примечание: Е – величина энергетического заряда системы АТФ-АДФ-АМФ; \* - достоверные различия с интактной группой,  $p < 0,05$

Развивающийся в результате митохондриальной дисфункции энергетический дефицит приводит к нарушению функционирования различных регуляторов ионного баланса клетки. Происходит внутриклеточное накопление натрия и кальция [30, 37, 39, 41]. Кальций накапливается в матриксе митохондрий, активирует продукцию свободных радикалов.

Последствия митохондриальной дисфункции могут быть уменьшены применением фармакологических средств, например, антигипоксантов, ноотропных и некоторых других [28, 29, 33]. В качестве корректоров энергетического метаболизма и функциональной активности митохондрий используют препараты цитохрома С, убихинона (коэнзим Q). Мы наблюдали на моделях травматического и токсического поражения мозга улучшение энергетического метаболизма (повышалась функциональная активность митохондрий и продукция АТФ) под влиянием ряда производных ГАМК с ноотропной активностью [24, 25, 34]. Выявлена способность циклоспорина А стимулировать церебральный энергетический метаболизм и повышать перфузионное давление в мозге при применении препарата у больных с ЧМТ [52]. В экспериментах обнаружено, что функциональную активность митохондрий способны восстанавливать селективные блокаторы вольтажзависимых кальциевых каналов N-типа (соединения SNX-185, SNX-111 и др.). Однако фармакодинамика этих соединений продолжает изучаться.

Энергетический метаболизм в мозге улучшают такие препараты как липоевая кислота и карнитин, являющиеся эндогенными соединениями. Механизмы их церебропротекторного действия, вероятно, реализуются за счет улучшения функции митохондрий. Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса. Установлено, что она увеличивает в головном мозге продукцию ацетилхолина за счет активации холинацетилтрансферазы и повышения синтеза ацетил-коэнзима А, уменьшает церебральный оксидативный стресс и синтез индуцибельной синтазы оксида азота, что является основой ее нейропротективного эффекта и позволяет использовать при нейродегенеративных процессах [57]. Альфа-липоевая кислота обладает мощным антиоксидантным действием, уменьшает содержание свободных радикалов и активность ПОЛ, увеличивает активность супероксиддисмутазы и каталазы [43], повышает содержание в мозге нейротрофических факторов [49]. В эксперименте после травматического повреждения мозга альфа-липоевая кислота снижала выраженность оксидативного стресса и отека, которые играют важную роль во вторичных механизмах нарушения мозговых функций, а также уменьшала гистопатологические изменения мозговой ткани [53, 64].

Эффективным средством для коррекции метаболических процессов считается карнитин. Карнитина хлорид (L-карнитин) – отечественный препарат, восполняет запасы эндогенного карнитина в тканях мозга, что важно для энергетического метаболизма в условиях гипоксии/ишемии. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению

длинноцепочных жирных кислот с образованием ацетил-КоА (необходим в процессе глюконеогенеза, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Поддерживает активность коэнзима А, нормализует окисление жирных кислот, обмен белков и нейромедиаторов, тормозит ПОЛ. Оказывает нейротрофическое действие, тормозит апоптоз, ограничивает зону поражения при ишемии, повышает устойчивость тканей к влиянию токсичных продуктов распада, активизирует анаэробный гликолиз. Способствует восстановлению ауторегуляции церебральных сосудов и микроциркуляции в ишемизированной области мозга, проявляет регенераторно-репаративные свойства. Применение препарата в острый период ишемического инсульта (в первые 7-10 дней) улучшало клиническое течение и исход инсульта, регресс очаговых неврологических симптомов и нарушений психических функций наступал быстрее. Используют в комплексной терапии ишемического инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, травматических и токсических поражений головного мозга [5, 45].

**Препараты, угнетающие метаболические процессы в ЦНС.** По мнению ряда ученых [10, 21], успешная нейропротекция в острый период ишемических и травматических поражений ЦНС может быть достигнута путем снижения клеточного и тканевого метаболизма в мозге. Высокая активность церебральных метаболических процессов приводит к быстрому истощению метаболических резервов поврежденной, но еще жизнеспособной, мозговой ткани и должна быть предотвращена. Параллельно снижению метаболизма в мозге идет редукция скорости потребления кислорода, снижается метаболизм арахидоновой кислоты, синтез свободных радикалов и продуктов ПОЛ, уменьшается кислотность ликвора и продукция лактата [21].

Для этой цели предлагается использовать препараты, снижающие метаболическую активность нейронов. Такое действие в отношении метаболических и нейромедиаторных процессов в ЦНС оказывают средства для наркоза, наркотические анальгетики, производные барбитуровой кислоты и бензодиазепины. Эти препараты уменьшают энергетические потребности мозга, оказывают стресс-протекторное действие, что имеет важное значение для сохранения компенсаторных реакций в острый период воздействия этиологического фактора и проявления нейропротективного действия в итоге. Подобное действие оказывает также ишемическое и фармакологическое прекодиционирование [14, 15].

Препараты для общей анестезии. Многие исследователи обращают внимание на нейропротективные свойства препаратов для ингаляционного и неингаляционного наркоза, которые угнетают метаболизм и способны вызывать эффект прекодиционирования. Основным возможным механизмом нейропротективного действия анестетиков является подавление спонтанной электрической активности нейронов, уменьшение энергопотребления, а, следовательно, и восприимчивости головного мозга к гипоксии с большей вероятностью сохранности его функций, особенно коры. Свойств модуляции патофизиологических каскадов, обусловленных ишемией, у большинства анестетиков не выявлено [11, 14].

На протяжении многих лет определенный интерес в плане нейропротективных свойств проявляется к кетамину – неконкурентному антагонисту NMDA-рецепторов головного мозга. Однако экспериментальные и клинические исследования этих свойств препарата показали разнонаправленные результаты [66]. В то время как нейротоксическое действие кетамина в клинической практике подтверждено многочисленными исследованиями, и в основном проявляется нарушением когнитивных функций. Особенно пагубным является влияние кетамина на развивающийся мозг у детей, что было подтверждено зафиксированным замедлением развития детей после назначения им кетамина [56, 60, 67].

На экспериментальных моделях церебральной ишемии были выявлены нейропротективные свойства пропофола, который обладает гипнотическими свойствами. Пропофол снижает церебральный кровоток, внутричерепное давление и церебральный метаболизм, подавляет спонтанную активность электроэнцефалограммы, уменьшая в результате потребность мозга в кислороде до 50%. Препарат обладает свойствами антагониста кальция, также описаны его антиоксидантные свойства. Однако в клинических испытаниях нейропротективные свойства пропофола не подтверждены [11].

Некоторое время в качестве нейропротекторов при травматических и ишемических поражениях головного мозга предлагалось использовать препараты барбитуровой кислоты (например, тиопентал). В ряде клинических исследований регистрировалась способность тиопентала-натрия проявлять первичные нейропротективные эффекты и снижать неврологический дефицит после ишемии [11]. Отмечалось, что барбитураты улучшают выживаемость корковых нейронов и сокращают зону некроза. Их нейропротективные свойства связывали с угнетением метаболизма мозга, в результате чего при глобальной ишемии барбитураты могут поддерживать энергетический баланс в лишенных кислорода клетках и уменьшать объем поражения. Однако в дальнейших исследованиях нейропротективные свойства барбитуратов были признаны

бездоказательными. Кроме того, было выявлено, что барбитураты вызывают дисфункцию митохондрий, потенцируя эксайтотоксичность глутамата [11, 21].

**Бензодиазепины.** Метаболическую активность нейронов выражено снижают бензодиазепины. В наших экспериментальных исследованиях применение в динамике ЧМТ диазепам, феназепам, как и производного ГОМК натрия оксibuтирата, достоверно изменяло активность метаболических процессов в мозге, что проявлялось снижением соотношения лактат/пируват, уровня избыточного лактата в гомогенате мозга, нормализацией потребления кислорода в тканях мозга и активности мембранных АТФаз [21]. Из производных бензодиазепина чаще всего мидазолам рассматривают в качестве нейропротектора, который усиливает протективный эффект других препаратов, нейтрализует их негативное действие на ЦНС, а также как средство для седации больных с поражением головного мозга, т.е. в роли вторичного нейропротектора.

**Дексмететомидин.** В клинических исследованиях нейропротективное действие выявлено у дексмететомидина. Этот препарат используется как компонент анестезиологического пособия [7]. Нейропротективный эффект дексмететомидина связывают с его воздействием на  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы, а также с влиянием на имидазолиновые рецепторы 1-го и 2-го типов. Данный препарат предотвращает глутаматиндуцированный апоптоз и некроз клеток. Его нейропротективные свойства проявляются уменьшением степени неврологического дефицита после ишемического воздействия на мозг [11]. Предполагается, что дексмететомидин является универсальным (первичным и вторичным) нейропротектором.

**Ингаляционные анестетики.** Определенные нейропротекторные свойства отмечены у ингаляционных анестетиков. Эти средства отличаются тем, что нарушают сопряжение между метаболизмом мозга и мозговым кровотоком. Они, с одной стороны, вызывают расширение церебральных сосудов с увеличением церебрального кровотока, с другой, угнетают метаболизм мозга, как и другие наркотические средства. На экспериментальных моделях фокальной и тотальной ишемии головного мозга ингаляционные анестетики проявляли нейропротективные свойства посредством угнетения глутаматной эксайтотоксичности. Возможно, активация ГАМК-рецепторов или блокада NMDA-рецепторов выступает основой механизма их нейропротективного действия [14].

Большинство работ свидетельствуют, что ингаляционные анестетики эффективны в прекодиционировании ткани мозга и повышении его толерантности к последующей ишемии. Эффект пре- и посткодиционирования ими, возможно, реализуется через активацию NO-синтазы, гипоксией индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$  и через рецептор аденозина [11]. В эксперименте при моделировании ишемического повреждения головного мозга было показано краткосрочное нейропротективное действие изофлюрана, а севофлюран обеспечивал длительный эффект нейропротекции. По мнению ученых [11], именно современные галогенсодержащие ингаляционные анестетики являются наиболее простыми и эффективными фармакологическими нейропротекторами. Они великолепно выполняют свою функцию анестетика и обладают эффектом ишемического пре- и посткодиционирования. Ингаляционные анестетики уменьшают повреждение нейронов, снижают уровень лактатдегидрогеназы и улучшают неврологические результаты после перенесенной ишемии мозга. При этом известно, что ингаляционные анестетики замедляют, но не предотвращают гибель нейрональных клеток [14].

Среди ингаляционных анестетиков отдельного рассмотрения заслуживает ксенон, который является антагонистом NMDA-рецепторов, увеличивает мозговую перфузию и скоростные показатели мозгового кровотока, не оказывая влияния на ауторегуляцию. Нейропротекторные механизмы ксенона реализуются через регуляцию транспорта кальция и снижение глутаматной эксайтотоксичности. В отличие от других представителей NMDA-антагонистов нейротоксические свойства у ксенона отсутствуют [51]. Ксенон является перспективным нейропротектором как с точки зрения фармакологического воздействия на головной мозг, так и с позиций обеспечения минимального влияния на церебральную гемодинамику [11].

**Антиоксиданты и антигипоксанты.** Поскольку гипоксия и реакции свободнорадикального окисления (СРО) играют важную роль в механизме поражения клеток мозга при расстройствах кровообращения, представляется вполне обоснованным использование антиоксидантов и антигипоксантов для устранения последствий церебральной ишемии. В условиях различных экспериментальных моделей ишемии мозга у животных применение препаратов с антиоксидантной и антигипоксантной активностью обеспечивало большую сохранность клеток головного мозга и их органелл, уменьшало летальность, улучшало клинический исход заболевания с меньшей выраженностью очагового неврологического дефицита. Угнетение продукции свободных радикалов и активизация собственных антиоксидантных систем организма повышает выживаемость нейронов после перенесенной тотальной и региональной ишемии мозга [65]. Такие результаты позволяют рассматривать использование антиоксидантной терапии как одно из

перспективных направлений нейропротекции. Однако, по мнению некоторых исследователей, применение антиоксидантов в клинических условиях при нарушениях мозгового кровообращения не показало той эффективности, которая была достигнута в экспериментах на животных [46].

Известно, что в условиях ишемии происходит существенное нарушение баланса между образованием продуктов СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ), с одной стороны, и активностью эндогенных антиоксидантных защитных систем, с другой. Наблюдается резкое возрастание активности СРО, что определяется как оксидантный стресс (ОС). ОС является одним из важнейших патогенетических факторов в развитии и прогрессировании различных заболеваний головного мозга, включая нейродегенеративные. Развитию ОС наиболее подвержены именно клетки головного мозга, что обусловлено высокой интенсивностью окислительного метаболизма (потребление  $O_2$  нейронами в десятки раз превышает потребности других клеток и тканей) и высоким содержанием липидов в мозге, ненасыщенные связи которых являются идеальным субстратом для ПОЛ [6, 38].

ОС сопровождается значительными цереброваскулярными изменениями. При острой и хронической ишемии мозга они ассоциированы со структурными и функциональными нарушениями в эндотелиальных клетках мозга (эндотелиальная дисфункция). Обнаружена зависимость между эндотелиальной дисфункцией и уровнем активности свободно-радикальных процессов [42]. При острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения ОС выступает как универсальный патологический процесс, один из основных механизмов повреждения клеток при ишемии мозга. ОС сопровождается образованием и накоплением в зоне ишемии не только свободных радикалов, но и эйкозаноидов, цитокинов, медиаторов воспаления, которые являются значимыми звеньями в развитии функциональных и структурных нарушений, в том числе приводящих к апоптозу. Поэтому антиоксидантная терапия обоснованно рассматривается как важнейшая патогенетическая составляющая нейропротекции при ишемии мозга [6, 42]. Показано, что некоторые препараты с антиоксидантным действием проявляют и противовоспалительные свойства [22, 23, 44]. Сочетание антиоксидантного действия с противовоспалительным способствует нейропротекции.

В медицинской практике при ишемических состояниях применяются различные по химической структуре, составу и механизму действия препараты с антиоксидантной и антигипоксантами активностью (мексидол, эмоксипин, триметазидин, милдронат, гипоксен, токоферол и др.). Так, комбинированный отечественный препарат Цитофлавин® (содержит янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин и рибофлавин) показал цитопротекторную эффективность во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Он достоверно уменьшал неврологические нарушения у больных с ишемией мозга [2]. В условиях критических состояний цитофлавин подавлял чрезмерное ПОЛ, активировал эндогенные антиоксидантные системы организма, стабилизировал клеточные мембраны, препятствовал резкому снижению уровня АТФ, активировал анаэробный гликолиз и, как следствие, повышал защитные резервы клетки [41]. Терапевтическая эффективность цитофлавина показана при цереброваскулярных нарушениях в результате ишемии, острых отравлений нейротропными ядами, дисфункции ЦНС при алкоголизме, а также при ишемической болезни сердца.

Широкое применение получил препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который проявляет антиоксидантное и антигипоксантами действие. Мексидол тормозит СРО и ПОЛ, активировать эндогенную антиоксидантную систему, в результате чего уменьшает выраженность оксидативного стресса. За счет многофакторного механизма действия мексидол широко используется в комплексном лечении больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения для первичной и вторичной нейропротекции. Доказана целесообразность использования мексидола в комплексной терапии инсульта и других заболеваний нервной системы, при которых имеют место повышение скорости ПОЛ, гипоксия, нарушения мозгового метаболизма. Максимальный эффект выявлен при применении мексидола в первые часы от момента развития нарушения мозгового кровообращения [8, 32, 35]. Нейропротекторное действие мексидола при терапии ишемического поражения мозга связано с его антиоксидантной, антигипоксантами активностью и положительным влиянием на метаболические процессы [6].

Мы изучили влияние мексидола в дозе 10 мг/кг на функцию митохондрий мозга крыс в динамике ЧМТ. Под действие препарата наблюдали увеличение скорости дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях (начального окисления  $V_0$ , фосфорилирующего окисления  $V_3$ , окисления после фосфорилирования  $V_4$ , разобшенного окисления  $V_{днф}$ ), а также скорости фосфорилирования добавки АДФ (АДФ/т), что указывает на положительный фармакотерапевтический эффект препарата (табл. 2).

Таблица 2. Показатели окислительного фосфорилирования митохондрий мозга крыс в динамике ЧМТ и при ее коррекции мексидолом (M+m)

Группы животных	V0	V3	V4	V <sub>дно</sub>	ДКл	ДКч	АДФ/0	АДФ/t
Интактная (n=12)	21,13±0,74	55,27±1,5	24,55±0,74	61,71±1,65	2,66±0,06	2,28±0,05	1,64±0,04	92,24±3,42
Травма 1 сутки (n=10)	15,92±0,51*	38,02±1,63*	18,82±0,97*	41,16±2,01*	2,41±0,1*	2,1±0,1	1,48±0,05*	55,75±3,17*
Травма 4 сутки (n=10)	14,67±0,52*	28,55±1,3*	17,56±0,6*	29,31±1,3*	1,97±0,07*	1,67±0,08*	1,4±0,04*	41,98±2,7*
Мексидол 10мг/кг+ травма 1 сут. (n=8)	21,09±1,13**	42,17±2,28**	24,18±1,78**	46,42±2,6	1,98±0,07**	1,81±0,09**	1,35±0,06	54,97±2,61
Мексидол 10мг/кг+ травма 4 сут. (n=8)	21,37±1,2***	43,44±2,7***	25,36±2,0***	47,68±2,6***	2,08±0,11	1,81±0,1	1,49±0,09	63,8±4,0***

Примечание: скорости дыхания митохондрий (нмоль O<sub>2</sub>/мин/мг белка митохондрий): V0 – начальное окисление, V3 – окисление, сопряженное с фосфорилированием, V4 – окисление после фосфорилирования добавки АДФ, V<sub>дно</sub> – скорость разобщенного окисления; АДФ/t – скорость фосфорилирования добавки АДФ; АДФ/0 – коэффициент сопряженности окислительного фосфорилирования; ДК<sub>л</sub> и ДК<sub>ч</sub> – дыхательные контроли по Ларди и Чансу соответственно. Достоверность различий (p<0,05): \* - в сравнении с контролем; \*\* - в сравнении с травмой 1 сутки; \*\*\* - в сравнении с травмой 4 суток

**Ингибиторы синтеза оксида азота.** В механизмах вторичного повреждения мозга при гипоксии, ишемии, травме важная роль отводится оксиду азота (NO). Соединение потенциально нейротоксично, т.к. способствует образованию цитотоксических пероксинитритов, прямому повреждению и угнетению синтеза ДНК, а также ингибированию окисления в митохондриях и стимуляции апоптоза [3, 30]. Оксид азота синтезируется из L-аргинина при помощи фермента NO-синтазы (NOS). NOS имеет 4 изоформы, три из которых являются конституциональными (нейрональная, эндотелиальная и митохондриальная), а одна – индуцируемой (индуцибельной) патологическими состояниями (iNOS). Индукция iNOS и накопление NO в мозге начинается сразу после повреждения и может продолжаться в течение нескольких дней и недель. Экспериментальные исследования выявили нейропротективную активность ингибиторов NOS, особенно ингибиторов нейрональной nNOS и индуцированной iNOS. Синтезированы и исследованы в эксперименте мощные ингибиторы NOS, являющиеся структурными аналогами естественного кофактора NOS (нитро-L-аргинин). Однако в клинических условиях эффективность ингибиторов NOS пока не подтверждена, что может быть связано с функциональными различиями изоформ NOS у человека и животных [20, 29, 30].

**Антагонисты индукторов воспаления.** В динамике ишемического процесса в пораженных участках мозга, особенно в зоне некроза, в большом количестве образуются индукторы воспалительной реакции (провоспалительные цитокины, эндоперекиси, кинины и др.), которые имеют ключевое значение в развитии вторичных реакций ишемического каскада. С целью снижения активности таких реакций в период вторичной нейропротекции возможно использование средств с противовоспалительной активностью (ингибиторов ЦОГ и провоспалительных цитокинов). Определенная противовоспалительная активность выявлена у некоторых антиоксидантов/антигипоксантов [23, 24].

Важную роль в развитии воспалительной реакции в ответ на ишемическое повреждение мозга играют рецепторы к брадикинину второго типа (B<sub>2</sub>). Специфическое угнетение B<sub>2</sub>-рецепторов может быть перспективным способом вторичной нейропротекции, направленным на уменьшение тяжести вторичного повреждения мозга, опосредованного воспалением. Разработан и проходит исследования блокатор B<sub>2</sub>-брадикининовых рецепторов анатибант [20].

Таким образом, проведенный анализ результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований по использованию различных групп фармакотерапевтических средств для блокады ишемических каскадов не выявил таких соединений, которые проявляли бы должный нейропротективный эффект путем воздействия на конкретные патогенетические мишени. Сложные взаимосвязанные механизмы патофизиологических реакций, развивающихся при

ишемии головного мозга, свидетельствуют о том, что для их подавления и, в результате, повышения выживаемости нейронов наиболее предпочтительной следует считать комбинированную нейропротекцию. Так, при остром ишемическом нарушении мозгового кровообращения перспективным представляется сочетание антагонистов глутамата с агонистами ГАМК-рецепторов, антиоксидантами и антигипоксантами. При хронической цереброваскулярной недостаточности развивающиеся в мозге нейродеструктивные процессы тесно связаны с иммунной системой организма и образованием индукторов воспаления [47]. Поэтому для успешной вторичной нейропротекции необходимо системное фармакотерапевтическое воздействие с учетом иммунного статуса.

## Заключение

При ишемии мозга активируется несколько каскадов патофизиологических реакций (ишемических каскадов), вызывающих функциональные и структурные нарушения в клетках мозга и приводящих к гибели нейронов. В динамике ишемического процесса выраженность этих каскадов и их значимость в развитии нейротоксических и нейродегенеративных изменений в ЦНС меняется. Поэтому эффективная фармакологическая нейропротекция требует рациональной комбинации и определенной последовательности применения препаратов, действующих на различные патогенетические звенья сложной цепи патофизиологических событий по мере эволюции повреждения мозга (первичная и вторичная нейропротекция).

С учетом значимости патогенетических путей в формировании реакций ишемических каскадов логичной представляется схема нейропротекции, направленная на борьбу с эксайтотоксичностью, гипоксией и окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и электролитным дисбалансом, воспалением и апоптозом. Выбор лекарственных средств для блокады ишемических каскадов с целью фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга зависит от периода нейропротекции и путей ее реализации с учетом патогенетических мишеней для фармакологического воздействия. Для повышения эффективности противоишемической фармакотерапии целесообразно проводить комбинированную нейропротекцию, составляющие компоненты которой воздействуют на основные патологические реакции ишемического каскада, и проводить ее последовательно.

При остром нарушении мозгового кровообращения для первичной нейропротекции следует использовать антагонисты глутамата, активаторы тормозной ГАМК-ергической системы и снижающие возбудимость ЦНС средства, препараты с антиоксидантной и антигипоксантами активностью. С целью вторичной нейропротекции наряду с антигипоксантами и антиоксидантами назначают средства, регулирующие функцию митохондрий, электролитный баланс, а также блокаторы воспалительной реакции. При хронической цереброваскулярной недостаточности показаны те же средства, что используются для вторичной нейропротекции.

## Литература (references)

1. Архипов В.И., Капралова М.В. Метаботропные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т.74, №10. – С. 46-52. [Arkhipov V.I., Kapralova M.V. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2011. – V.74, N10. – P. 46-52. (in Russian)]
2. Бейн Б.Н., Драверт Н.Е. Эффективность цитофлавина при лечении вертебробазилярной недостаточности // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2010. - Т.73, №4. – С. 8-10. [Bain B.N., Dravert N.E. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N4. – P. 8-10. (in Russian)]
3. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с. [Belenichev I.F., Cherniy V.I., Kolesnik Yu.M. et al. *Racional'naya nejroprotekcija*. Rational neuroprotection. – Donetsk: Publisher Zaslavsky A.Yu., 2009. – 262 p. (in Russian)]
4. 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)]
5. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). – 2012. – №1. – С. 83-86. [Vertkin A.L. *Consilium Medicum*.

- Nevrologiya i revmatologiya. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Adj.).* – 2012. – N1. – P. 83-86. (in Russian)]
6. Воробьева О.В. Оксидантный стресс, ассоциированный с цереброваскулярной дисфункцией: возможности терапии // Фарматека. – 2010. – №5. – С. 1-5. [Vorobyova O.V. *Farmateka. Pharmateca.* – 2010. – N5. – P. 1-5. (in Russian)]
  7. Еременко А.А., Чернова Е.В. Сравнение дексмететомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №2. – С. 37-41. [Eremenko A.A., Chernova E.V. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Anesthesiology and intensive care.* – 2014. – N2. – P. 37-41. (in Russian)]
  8. Ерофеева С.Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний // Фарматека. – 2009. – №11. – С. 1-4. [Erofeeva S.B. *Farmateka. Pharmateca.* – 2009. – N11. – P. 1-4. (in Russian)]
  9. Исакова Е.В., Котов С.В., Чатаева Г. С. Акатинол мемантин при хронической ишемии головного мозга // Альманах клинической медицины. – 2005. – №8-3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/akatinol-memantin-pri-hronicheskoy-ishemii-golovnogo-mozga> (дата обращения: 31.12.2023).
  10. 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)]
  11. 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)]
  12. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакогипоксического 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
  13. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксиканты: 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
  14. 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 Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences.* – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
  15. 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)]
  16. 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)]
  17. 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 meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
  18. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксикантными 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)]
  19. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. – М.: Изд. дом «Третьяковъ», 2022. – 370 с. [Mirzoyan R.S., Ganshina T.S. *Farmakologiya cerebrovaskulyarny'x zabolevanij*

- i migreni*. Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraines. – М.: Publishing house "Tretyakov", 2022. – 370 p. (in Russian)]
20. Мурешану Д.Ф. (2) Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т.16, №6. – <http://neurology.mif-ua.com>. [Mureshanu D.F. *Mezhdunarodnyj' nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2007. – V.16, N6. – <http://neurology.mif-ua.com>. (in Russian)]
  21. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 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)]
  22. 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)]
  23. 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)]
  24. 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)]
  25. 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)]
  26. 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)]
  27. 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 преко́ндиционирования // 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)]
  28. 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)]
  29. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза окси́да 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)]
  30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза окси́да 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)]
  31. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
  32. 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)]
33. 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)]
  34. 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)]
  35. Новикова Л.Б., Шарапова К.М., Шарафутдинова Л.Р. Применение препарата мексидол в острейшем и остром периодах ишемического инсульта // Терапия. – 2019. – Т.5, №5. – С. 226-229. [Novikova L.B., Sharapova K.M., Sharafutdinova L.R. *Terapiya*. Therapy. – 2019. – V.5, N5. – P. 226-229. (in Russian)]
  36. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
  37. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
  38. 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)]
  39. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
  40. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2023. – V.21, N1. – P. 35-48. (in Russian)]
  41. 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. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N12. – P. 44-49. (in Russian)]
  42. Соловьёва Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №6. – С. 34-45. [Solovyova E.Yu., Mironova O.P., Baranova O.A. et al. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2008. – N6. – P. 34-45. (in Russian)]
  43. Строков И.А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспективы (обзор литературы) // Consilium medicum. – 2010. – Т.12, №2. – С. 89-95. [Strokov I.A. *Consilium medicum*. Consilium medicum. – V.12, N2. – P. 89-95. (in Russian)]
  44. 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)]
  45. Хорошилов И. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях // Врач. – 2017. – №3. – С. 2-6. [Khoroshilov I. *Vrach*. Doctor. – 2017. – N3. – P. 2-6. (in Russian)]
  46. Amaro S., Planas A., Chamorro A. Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2008. – V.8, N2. – P. 259-270.
  47. Bodhankar S., Chen Y., Vandenbark 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.

48. Chen H.S., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists // *The Journal of Neurochemistry*. – 2006. – V.97. – P. 1611-1626.
49. Cho Y.J., Um H.S., Kang E.B. et al. The combination of exercise training and alpha-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPSw-transgenic mice // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2010. – V.25. – P. 337-346.
50. Dash P.K., Orsi S.A., Zhang M. et al. Valproate administered after traumatic brain injury provides neuroprotection and improves cognitive function in rats // *PLoS ONE*. – 2010. – V.5, N6. – e11383.
51. Dickinson R., Franks N.P. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection // *Critical Care*. – 2010. – V.14, N4. – P. 229.
52. Empey P.E., McNamara P.J., Young B. et al. Cyclosporin A disposition following acute traumatic brain injury // *The Journal of Neurotrauma*. – 2006. – V.23. – P. 109-116.
53. Hall E.D., Vaishnav R.A., Mustafa A.G. Antioxidant therapies for traumatic brain injury // *Neurotherapeutics*. – 2010. – N7. – P. 51-61.
54. Jain A., Sharma D., Suhalka P. et al. Changes in the density of nitergic neurons in the hippocampus of rats following kainic acid and melatonin administration // *Physiological Research*. – 2013. – V.62. – P. 197-203.
55. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration // *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. – 2010. – V.460, N2. – P. 525-542.
56. Liu J., Zerbo E., Ross S. Intensive ketamine use for multiple years: A case report // *The American Journal on Addictions*. – 2014. – V.20. – P. 1-3.
57. Maczurec A., Hager K., Kenkies M. et al. Lipoic acid as antiinflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – V.60. – P. 1463-1470.
58. 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.
59. Ramirez C., Tercero I., Pineda A. et al. Simvastatin is the statin that most efficiently protects against kainite-induced excitotoxicity and memory impairment // *The Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – V.24, N1. – P. 161-174.
60. Rasmussen K.G. Psychiatric side effects of ketamine in hospitalized medical patients administered subanesthetic doses for pain control // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2014. – V.26, N4. – P. 230-233.
61. Robertson C.L., Puskar A., Hoffman G.E. et al. Physiologic progesterone reduces mitochondrial dysfunction and hippocampal cell loss after traumatic brain injury in female rats // *Experimental Neurology*. – 2006. – V.197. – P. 235-243.
62. Szidlovska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium*. – 2010. – V.47, N2. – P. 122-129.
63. Temkin N.R., Anderson G.D., Winn H.R. et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomized controlled trial // *Lancet Neurology*. – 2007. – V.6. – P. 29-38.
64. Toklu H.Z., Hakan T., Biber N. et al. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats // *Free Radical Research*. – 2009. – V.43. – P. 658-667.
65. Xu Y., Liachenko S., Tang P., Chan P. Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation // *Stroke*. – 2009. – V.40, N7. – P. 2512-2518.
66. Yan J., Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain // *The Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2014. – V.26, N2. – P. 155-160.
67. Yan J., Li Y.R., Zhang Y. et al. Repeated exposure to anesthetic ketamine can negatively impact neurodevelopment in infants: a prospective preliminary clinical study // *The Journal of Child Neurology*. – 2014. – V.29, N10. – P. 1333-1338.

### 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@smolgnu.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.04.2024

Принята к печати 20.09.2024