

ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.6 EDN: FLOKCO

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 4. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И ФАРМАКОДИНАМИКА СРЕДСТВ ДЛЯ АКТИВАЦИИ ЭНДОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)

© Новиков В.Е., Левченкова О.С.

*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 четвертой части работы представлено фармакотерапевтическое обоснование выбора и фармакодинамика средств для стимуляции физиологических (эндогенных) механизмов нейропротекции. Обсуждаются результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности фармакологической нейропротекции, реализуемой путем активации физиологических механизмов адаптации клеток к ишемии/гипоксии. Проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности применения различных фармакотерапевтических средств биологического и синтетического происхождения в модельных условиях ишемии/гипоксии и перспективы их клинического использования при цереброваскулярной недостаточности.

Заключение. Эффективная противоишемическая фармакотерапия как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при хронической цереброваскулярной недостаточности должна быть комбинированной и направленной не только на блокаду патологических реакций ишемического каскада, но и на активацию эндогенных механизмов адаптации, и проводиться последовательно. Выбор средств реализации фармакологической нейропротекции путем активации физиологических механизмов адаптации зависит от периода нейропротекции и предполагаемых мишеней для фармакологического воздействия.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, фармакологическая нейропротекция, фармакологические мишени, эндогенные механизмы адаптации.

PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS (PART 4. JUSTIFICATION OF THE CHOICE AND PHARMACODYNAMICS OF AGENTS FOR ACTIVATING ENDOGENOUS NEUROPROTECTION MECHANISMS)

Novikov V.E., Levchenkova O.S.

*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 fourth part of the work presents a pharmacotherapeutic justification for the choice and pharmacodynamics of drugs for stimulating physiological (endogenous) neuroprotection mechanisms. The results of experimental and clinical studies of the effectiveness of pharmacological neuroprotection,

implemented by activating the physiological mechanisms of cell adaptation to ischemia/hypoxia, are discussed. A comparative assessment of the effectiveness and safety of the use of various pharmacotherapeutic agents of biological and synthetic origin in model conditions of ischemia/hypoxia and the prospects for their clinical use in cerebrovascular insufficiency is carried out.

Conclusion. Effective anti-ischemic pharmacotherapy for both acute cerebral circulatory disorders and chronic cerebrovascular insufficiency should be combined and aimed not only at blocking pathological reactions of the ischemic cascade, but also at activating endogenous adaptation mechanisms, and be carried out consistently. The choice of means of implementing pharmacological neuroprotection by activating physiological adaptation mechanisms depends on the period of neuroprotection and the intended targets for pharmacological action.

Keywords: cerebral ischemia, pharmacological neuroprotection, pharmacological targets, endogenous adaptation mechanisms.

Введение

При цереброваскулярной недостаточности одним из стратегических направлений фармакотерапии является повышение толерантности нейронов мозга к ишемии/гипоксии. Такой подход к фармакотерапии пациентов с ишемическими поражениями головного мозга, наряду с блокадой патофизиологических реакций ишемического каскада, является залогом эффективной нейропротекции [28]. С целью достижения нейропротективного эффекта используют лекарственные средства, воздействующие как на патогенетические мишени ишемического каскада, так и на физиологические механизмы адаптации. Фармакологическая блокада патогенетических мишеней в динамике ишемического процесса снижает проявления нейротоксических эффектов, функциональные и структурные изменения в центральной нервной системе (ЦНС). Стимуляция физиологических механизмов адаптации способствует повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии, модулирует нейрометаболические и нейромедиаторные реакции (процессы нейротрофики и нейропластичности), активирует репаративные процессы и восстановление функций ЦНС [20, 25, 34, 35, 52].

Для фармакологической нейропротекции при ишемии/гипоксии путем воздействия на физиологические мишени регуляции гомеостаза клеток возможно использование, например, индукторов регуляторного фактора адаптации к гипоксии [10, 22], других регуляторных белков, нейромедиаторов и нейротрофинов. На различных экспериментальных моделях поражения головного мозга (ишемия, гипоксия, травма) изучено большое количество фармакологических соединений, воздействующих на эндогенные механизмы адаптации, с целью выявления у них нейропротекторной активности [23, 29, 35]. Способность активировать физиологические процессы адаптации и в результате повышать устойчивость нейронов к ишемии/гипоксии установлена у ряда известных лекарственных средств и потенциальных лекарственных соединений [32, 41]. Некоторые фармакологические средства подобного механизма нейропротекторного действия успешно прошли клинические испытания и внедрены в практическое здравоохранение в качестве нейропротекторов [2, 6, 14].

Таким образом, в настоящее время для успешной нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга рекомендуется задействовать механизмы эндогенной (физиологической) адаптации нейронов путем активации процессов нейропластичности и нейротрофики [14, 23, 50]. Фармакологическая регуляция процессов нейротрофики и нейропластичности позволяет ускорить адаптацию нейронов к функционированию в условиях ишемии/гипоксии, что имеет важнейшее значение для восстановления функций ЦНС как при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), так и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Для этих целей используются лекарственные средства с различной фармакодинамикой, воздействующие на разные физиологические мишени регуляции активности нейронов и всей ЦНС. При ишемических поражениях головного мозга для проведения фармакологической нейропротекции путем активации эндогенных механизмов адаптации важен научно-обоснованный выбор лекарственных средств, их рациональное комбинирование и последовательность применения.

В четвертой части работы представлены фармакотерапевтическое обоснование выбора и фармакодинамика лекарственных средств, предназначенных для активации физиологических механизмов нейропротекции

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

Стимуляторы физиологических механизмов нейропротекции

До недавнего времени процесс фармакологической нейропротекции при цереброваскулярных нарушениях головного мозга был сосредоточен на блокировании патофизиологических механизмов, индуцированных этиологическим фактором и приводящих к поражению нейронов. Однако анализ многочисленных экспериментальных и клинических результатов показал, что такой подход к фармакотерапии ишемических поражений, к сожалению, позволяет только несколько замедлить развитие нейротоксичности и уменьшить проявления нейродегенерации. В то же время существуют убедительные доказательства того, что стимуляция физиологических механизмов самовосстановления, которыми эндогенно обладают клетки, может способствовать повышению устойчивости нейронов к воздействию патогенных факторов. Например, частичное восстановление после ишемического воздействия возможно за счет компенсаторных процессов на клеточном и сетевом уровнях [51, 53]. Несмотря на то, что вопросам эндогенной (физиологической) нейропротекции еще не уделяется достаточного внимания, следует признать, что этот путь открывает новые фармакотерапевтические возможности для предотвращения поражения нейронов, улучшения их функции и предупреждения развития нейродегенеративных изменений при ишемии/гипоксии головного мозга. Изучению основных эндогенных механизмов нейропротекции и их роли в содействии выживанию нейронов при воздействии на головной мозг различных повреждающих факторов посвящен ряд экспериментальных и клинических исследований [5, 10, 22, 25, 35, 50].

Нейротрофические факторы и их аналоги

Перспективным классом молекул, которые стимулируют эндогенные (физиологические) механизмы устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям и могут обеспечить эффективную нейропротекцию, являются нейротрофические факторы и их аналоги. Причем действие нейротрофинов одновременно направлено как на прерывание патологических каскадов (путем плейотропного воздействия на различные этапы и механизмы повреждения), так и на активацию механизмов нейротрофики и нейропластичности (раннее начало репаративных процессов). Препараты нейротрофических факторов чаще используют для вторичной нейропротекции с целью активации регенераторно-репаративных процессов и восстановления нарушенных функций ЦНС. При глобальной и фокальной ишемии мозга нейропротекторное действие ряда трофических факторов (нейротрофин, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, интерлейкин-6) проявлялось уменьшением апоптоза.

Одним из наиболее изученных пептидных трофических факторов сегодня является эритропоэтин, препараты которого применяются в клинической практике для стимуляции эритропоэза. Установлено, что большинство клеток ЦНС способны секретировать эритропоэтин. Более того, его секреция возрастает в условиях гипоксии мозга и эксцитотоксичности, что позволяет предположить регуляторную роль эритропоэтина в нейропротекции (эндогенная нейропротекция). В эксперименте на моделях инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) эритропоэтин проявлял свойства нейропротектора. Он уменьшал объем зоны повреждения, улучшал функциональный исход [46]. Предполагается, что механизм его нейропротективного эффекта обусловлен несколькими компонентами, в том числе подавлением воспаления. В настоящее время продолжаются экспериментальные и клинические исследования рекомбинантного человеческого эритропоэтина, его различных структурных аналогов и производных при инсульте и ЧМТ [65].

В последние годы интерес многих исследователей направлен на изучение гипоксией индуцированных факторов (HIF) транскрипции. Установлено, что они реагируют на снижение напряжения кислорода в крови и играют ключевую роль в клеточной адаптации к гипоксии [60]. Наиболее изучен HIF-1 α , который является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1 и играет триггерную роль в системном ответе организма на гипоксию. Он синтезируется в различных тканях организма, в том числе в нервной ткани, где его экспрессия максимальна в нейронах [10]. В условиях гипоксии белковая молекула HIF-1 α не гидроксилируется, запуская экспрессию целого ряда генов, кодирующих белки, необходимые для адекватного снабжения кислородом тканей и энергетического метаболизма [15].

Изучается возможность применения индукторов HIF-1 α при ишемических поражениях мозга и миокарда с целью повышения резистентности тканей к гипоксии. Увеличение уровня HIF-1 α

активирует экспрессию обеспечивающих адаптацию клеток к гипоксии/ишемии генов. В результате происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза (альдозазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы), экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), генов митохондрий, вовлеченных в использование энергии. Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, обмене железа и др. [21, 59].

Важной особенностью регуляторного белка HIF-1 α является то, что он ответственен за формирование долговременной адаптации к гипоксии/ишемии, а потому представляется перспективной мишенью для фармакологического воздействия. В экспериментальных исследованиях изучено большое количество лекарственных веществ и химических соединений, повышающих активность HIF-1 α . Известные к настоящему времени индукторы HIF подразделяют по механизму действия на две основные группы: активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α , ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α [10]. Блокада деградации и инактивации HIF-1 α позволяет стабилизировать активность фактора. С этим механизмом действия связаны определенные успехи в разработке лекарственных средств, фармакодинамика которых ассоциирована с повышением активности HIF-1 α .

Один из способов стабилизации HIF является ингибирование пролилгидроксилаз (PHD), под влиянием которых происходит процесс гидроксилирования HIF-1 α . Выявлено, что ингибиторы PHD обеспечивают значительную нейропротекцию как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* [62]. Однако нейропротекция посредством стабилизации HIF-1 α после ишемического инсульта до сих пор остается спорной темой из-за разнообразия генов, экспрессия которых индуцируется HIF и которые опосредуют как адаптивные, так и патологические процессы. Тем не менее, индукторы HIF находят клиническое применение. Так, значимым клиническим достижением стало внедрение ингибиторов HIF пролилгидроксилазы (так называемых дустатов, например, роксадустата) в лечение анемий при заболеваниях почек [61].

Одним из первых низкомолекулярных ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, используемых для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализе, был внедрен роксадустат [49]. Препарат обратимо связывается и ингибирует ферменты HIF-PHD, уменьшая распад HIF и способствуя повышению его активности, что приводит к увеличению выработки эндогенного EPO и усилению эритропоэза. Метаанализ результатов использования различных ингибиторов HIF-PHD (роксадустат, дапродустат, вададустат, молидустат, дезидустат и энародустат) показал значительное повышение уровня гемоглобина по сравнению с плацебо. Но и риск серьезных нежелательных явлений в группе ингибиторов HIF-PHD был выше по сравнению с группой плацебо (периферические отеки, гиперкалиемия, гипертензия, тромбозы).

Ингибиторы HIF-PHD могут имитировать действие гипоксии, что возможно использовать для фармакологического preconditionирования при ишемии тканей [11]. Ингибиторы HIF-1 пролилгидроксилаз стабилизируют HIF и увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в противоишемическую защиту, в частности генов EPO и VEGF. Фармакологическое ингибирование HIF-PHD теоретически может повысить эффективность терапии инсульта и инфаркта миокарда [55]. Так, предварительное использование роксадустата увеличивало выживаемость стромальных клеток костного мозга и самих животных, а также улучшало восстановление неврологических функций у крыс, перенесших инсульт, что авторы связали с усилением аутофагии под действием роксадустата через сигнальный путь HIF-1 α /BNIP3 [45]. Действие роксадустата изучалось и на других экспериментальных моделях. Подкожное введение роксадустата до ишемии с последующей реперфузией значительно уменьшало размер инфаркта и подавляло активность креатининкиназы плазмы, переключая метаболизм с аэробного на анаэробное дыхание [48].

Стабилизация HIF, вызванная ингибиторами PHD, дает плеотропные эффекты (влияние на ангиогенез, метаболические изменения и выживаемость клеток), что может привести к нежелательным явлениям, включая фиброз, воспаление, сердечно-сосудистый риск и стимуляцию роста опухоли. Определенная мультитаргетность в фармакодинамике роксадустата и других дустатов вызывает опасения по поводу их безопасности. Наиболее распространенной проблемой является сердечно-сосудистый риск, который связан с увеличением уровня гемоглобина и повышенным риском тромбозов. Ингибиторы HIF пролилгидроксилазы могут нарушить равновесие сигнальных путей, что приведет к проангиогенному действию, дисфункции других органов, включая обострение диабетической ретинопатии. В связи с этим, индукторы HIF могут быть рекомендованы к использованию для профилактики и лечения инсульта и инфаркта

миокарда с целью выработки защитного феномена прекондиционирования, но их применение в этом случае должно быть непродолжительным. В доклинических исследованиях получены разные результаты по их безопасности, в клинической практике этот аспект требует особо тщательного и длительного исследования. Поэтому используемые в настоящее время в клинической практике пероральные ингибиторы HIF-PHD для лечения почечной анемии требуют дальнейшего изучения с целью оценки системных эффектов (терапевтических и побочных) при их длительном применении и возможности использования при ишемических поражениях тканей.

Выявлена возможность некоторых донаторов NO индуцировать активность HIF-1 α (S-нитрозо-N-ацетил-D, L-пеницилламин, S-нитрозоглутатион и др.). Процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO реализуется через PI3K/АКТ/mTOR сигнальный путь и чувствителен к колебаниям редокс-потенциала клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилаз, блокировать связывание с ними кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксилирования HIF-1 α [22].

В нашей стране среди лекарственных средств с антигипоксическим действием широко распространено применение органических сукцинатсодержащих соединений: этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), меглюмина натрия сукцинат (реамберин) и др. Возможно, цитопротекторная активность антигипоксантов прямого энергизирующего действия, к которым относятся сукцинатсодержащие соединения, связана с их влиянием на активность HIF-пролилгидроксилаз. Интересный факт обнаружен в отношении биофлавоноида кверцетина, который в условиях нормоксии активирует HIF-1 в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них VEGF. Кверцетин блокирует фермент аспарагинилгидроксилазу, который инактивирует HIF-1 α в условиях нормоксии [22].

Таким образом, перспективы клинического применения активаторов HIF-1 α связывают с их эффективностью при ишемии/гипоксии тканей. Гипоксией индуцированный фактор-1 α регулирует процессы адаптации организма к состоянию гипоксии и его можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Установлено, что активация HIF-1 α при ишемии мозга и сердца повышает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым уменьшая ишемию [10]. Из этого следует, что стимуляция активности данного фактора с помощью лекарственных средств при ишемии головного мозга или ишемической болезни сердца патогенетически оправдана. Такой подход к фармакотерапии ишемических заболеваний открывает новые направления поиска эффективных лекарственных средств, являющихся индукторами синтеза или ингибиторами деградации HIF-1 α . К состояниям, когда индукторы HIF-1 α могут оказаться полезны, следует отнести ишемическую болезнь сердца, ишемию головного мозга, период реперфузии после инфаркта миокарда или инсульта, некоторые нарушения периферического кровообращения, а также анемию при хронических заболеваниях. Особенно перспективным может оказаться их применение при острой предсказуемой ишемии, например, при операциях на сосудах мозга, сердца или при трансплантации органов, поскольку возможен запуск феномена прекондиционирования с помощью индукторов HIF-1 α [22]. Однако, вместе с терапевтической эффективностью индукторов HIF следует принимать во внимание их побочные эффекты и безопасность, в том числе учитывать возможные отсроченные нежелательные реакции. Мишенью действия подобных препаратов является транскрипционный фактор, который запускает экспрессию большого количества генов. Наличие пролиферативных заболеваний служит противопоказанием для применения активаторов HIF-1 α .

Требованиям нейропротекторного средства, стимулирующего физиологические механизмы нейропротекции, отвечает оригинальный отечественный препарат Целлекс[®]. Он получен из эмбриональной мозговой ткани свиней, содержит тканеспецифические сигнальные белки и полипептиды (факторы роста и дифференцировки нервных клеток). Препарат регулирует концентрацию нейротрансмиттеров, способствует восстановлению регенеративного и репаративного потенциала клеток мозга, восстановлению микроциркуляции. Наряду с экспериментальными данными нейропротекторное действие целлекса подтверждено в российских многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых показана эффективность и безопасность препарата при его применении в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта, а также при хронической ишемии мозга [2, 14].

В научной литературе описана клиническая эффективность и других препаратов с нейротрофическим действием, таких как, например, церебролизин и кортексин [8, 38].

Церебролизин® – белковый гидролизат вытяжки из головного мозга млекопитающих, состоит из сбалансированной по составу смеси активных фрагментов нейротрофических факторов, что определяет уникальные нейротрофические и нейропротекторные возможности препарата. Регулирует энергетический метаболизм мозга, взаимодействует с эндогенными нейропептидами и нейромедиаторами, модулируя их активность. Нейропротекторное действие церебролизина идентично механизмам естественных репаративных процессов, постоянно протекающих в организме, и направлено на нейротрофику и нейропластичность. Одним из важных моментов в механизме действия церебролизина является регулирующее влияние на активность протеинкиназ через митоген р35 и CDK5 (cyclin-dependent kinase-5) и связанные с этой активацией процессы [18]. Курсовое введение церебролизина животным с острым нарушением мозгового кровообращения приводило к снижению явлений митохондриальной дисфункции, что выразилось нормализацией энергетического метаболизма, повышением экспрессии раннего гена c-fos [1].

Кортексин® (полипептиды коры головного мозга скота) – отечественный нейропептидный препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций с выраженным тканеспецифическим действием на клетки коры головного мозга. Данные литературы свидетельствуют о его нейротрофическом, нейрометаболическом, ноотропном, антиоксидантном и иммунорегуляторном действии [3, 19, 38]. Применение препарата защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы). Кортексин ингибирует ПОЛ в нейронах, повышает их выживаемость в условиях оксидантного стресса и гипоксии. Активирует метаболические процессы в нейронах, способствует нормализации функций коры головного мозга и общего тонуса ЦНС. Механизм церебропротективного действия средства связывают с активацией нейротрофических факторов, оптимизацией баланса возбуждающих и тормозных аминокислот, улучшением биоэлектрической активности мозга, предотвращением образования свободных радикалов [47]. Применяют кортексин в составе комплексной терапии при нарушениях мозгового кровообращения, ЧМТ, энцефалопатиях различного генеза.

Ноотропные средства

Наряду с препаратами нейротрофических факторов и их аналогов к стимуляторам физиологических механизмов нейропротекции можно отнести ноотропные средства. Их обычно используют при цереброваскулярной недостаточности как средства репаративной терапии, особенно при наличии очагового неврологического дефицита. Известно большое количество лекарственных средств с ноотропной активностью. Одним из часто применяемых с этой целью ноотропных препаратов является пирацетам (ноотропил). Он обладает многокомпонентным действием: активирует энергетический метаболизм, повышает плотность рецепторов к нейротрансмиттерам, обладает вазоактивным и антиагрегантным действием [16].

Разработано и внедрено в клиническую практику несколько отечественных лекарственных средств с ноотропной активностью. Так, ноотропный препарат Пикамилон® (никотиноил ГАМК) лучше пирацетама проникает через ГЭБ, повышает потребление клетками мозга кислорода и глюкозы, снижает тонус мозговых сосудов, восстанавливает утилизацию энергетических субстратов клетками после ишемии, нормализует энергетический метаболизм [31, 42]. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявлено нейропротекторное действие препарата Пантогам® (кальция гопантенат), применение которого в течение 8 недель приводило к редукции психопатологической симптоматики и когнитивных нарушений [4]. Препарат повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность.

Отечественный ноотропный препарат Семакс® является синтетическим аналогом АКТГ₄₋₁₀ (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro). Обладает нейромодуляторной, нейротрофической активностью и выраженным ноотропным эффектом. Нейропротективное действие семакса связывают с улучшением трофического обеспечения мозга, торможением синтеза NO и развития оксидативного стресса. Препарат улучшает клинический исход инсульта и оказывает нормализующее влияние на функциональную активность мозга [6, 32, 33].

Ноотропной, антигипоксической и антиоксидантной активностью обладает еще один отечественный препарат Метапрот® (2-этилтиобензимидазола гидробромид), который стимулирует процессы репарации и регенерации [40, 41]. В основе клинических эффектов

метапрота лежит его способность активировать синтез РНК и белков в нервной и мышечной тканях, повышать микроциркуляцию важнейших органов (мозг, миокард, печень), оптимизировать энергопродукцию (повышение сопряжения окисления с фосфорилированием с увеличением продукции АТФ на единицу потребленного кислорода) и энерготраты в основном за счет более экономного расходования энергии АТФ и стимуляции глюконеогенеза, усиливать репаративные процессы в тканях [30, 41].

Клинические наблюдения свидетельствуют, что ноотропные лекарственные средства особенно эффективны при расстройствах высших психических функций в результате очаговой корковой ишемии. Для улучшения когнитивных функций пациентов применяется широкий спектр ноотропных препаратов, среди которых по преобладающему механизму действия можно выделить 4 основные группы: препараты с нейромедиаторным, с нейротрофическим, с нейрометаболическим и с вазоактивным действием [8]. Все эти группы ноотропных средств используются в медицинской практике. Выбор конкретных препаратов определяется многими факторами, прежде всего, функциональным состоянием ЦНС и выраженностью когнитивных нарушений. У больных с сосудистой деменцией лучшую эффективность показали препараты, сочетающие в своем спектре активности преимущественно нейромедиаторное и нейрометаболическое действие. Такими свойствами обладают предшественники ацетилхолина.

Применение лекарственных средств, являющихся предшественниками ацетилхолина, считается одним из перспективных подходов к лечению постинсультных когнитивных нарушений. К предшественникам ацетилхолина можно отнести цитиколин и холина альфосцерат, объединяющих черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием [54]. Оба препарата получили экспериментальное и клиническое подтверждение нейропротективного действия при цереброваскулярной недостаточности.

Цитиколин® (цитидин-5-дифосфохолин, цераксон) - эндогенный мононуклеотид, участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки, который влияет на несколько звеньев ишемического каскада и оказывает нейропротективный и репаративный эффекты при повреждении нервной ткани [43, 57]. На модели острой ишемии у животных продемонстрирована безопасность и эффективность цитиколина. При его применении отмечались уменьшение размера инфаркта мозга, тенденция к уменьшению выраженности отека мозга и смертности животных. Благоприятный эффект наблюдали также при применении препарата в комбинации с тромболитической терапией при реперфузионном повреждении мозговой ткани. В клинических исследованиях цитиколин изучался при ишемическом инсульте и ЧМТ, а также у пациентов с последствиями инсульта, когнитивными нарушениями разного генеза и болезни Паркинсона [36]. В результате метаанализа подтверждена определенная польза от лечения цитиколином при остром ишемическом инсульте. Показано, что применение цитиколина сопровождается более высокой частотой достижения пациентами функциональной независимости [58]. Максимальный эффект от препарата отмечается при его применении в ранние сроки после развития заболевания (в 1-е сутки) в максимальной дозе (2000 мг/сут внутривенно в течение не менее 6 недель) [36].

Холина альфосцерат (глиатилин, α -глицерилфосфорилхолин) является предшественником ацетилхолина. Соединение проникает в ЦНС и активирует биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Глицерофосфат, который образуется при расщеплении холина альфосцерата, является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) в мембранах нейронов. Холина альфосцерат активирует холинергическую нейросистему, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, облегчает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, проявляет мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, обладает ноотропной и анаболической активностью [17].

Васкулярная протекция

Важное значение для эффективной вторичной нейропротекции имеет восстановление функционального состояния сосудистой системы мозга. Поэтому необходима васкулярная протекция, которая предполагает улучшение эндотелиальной функции сосудов, угнетение апоптоза эндотелиальных клеток, подавление тромбообразования и воспалительных процессов в васкулярном русле [37]. В качестве васкулярных протекторов нередко используют лекарственные средства, воздействующие на гуморальные факторы регуляции функционального состояния сосудистого русла, например, используют статины, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Эти средства оптимизируют мозговой

кровоток и выполняют ангиопротективную функцию, воздействуют также на тромбоцитарное звено гемостаза. В последние годы с целью оптимизации мозгового кровотока и метаболизма при ишемических поражениях часто используют препарат актовегин.

Актовегин® (депротеинизированный гемодериват крови телят) обладает выраженным антигипоксическим и метаболическим действием [47]. Он повышает утилизацию кислорода клетками, что приводит к улучшению энергетического метаболизма и снижению образования лактата в условиях ишемии. Улучшает функциональную активность микрососудистого эндотелия, оказывает положительное влияние на процессы микроциркуляции, что проявляется увеличением скорости капиллярного кровотока. Вазомоторный эффект препарата, вероятно, реализуется через повышение выработки оксида азота сосудистым эндотелием (модуляция функции эндотелиальной синтазы NO), следствием чего является существенное улучшение функционального состояния гладкомышечного аппарата микрососудов [39]. Нейропротективное действие актовегина связывают также с модулирующим влиянием на активность ядерного фактора каппа В (NF- κ B), играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления в центральной и периферической нервной системе.

Антидепрессанты

Получены доказательства положительного эффекта некоторых антидепрессантов на исход ишемического инсульта. Так, имипрамин усиливал пролиферацию клеток и уменьшал нейродегенеративные изменения в гиппокампе крыс после глобальной ишемии мозга. Механизмы нейропротективного действия антидепрессантов, вероятно, реализуются через усиление моноаминергической нейротрансмиссии и нормализацию баланса нейромедиаторных систем мозга. Не исключается возможность их влияния на индукцию факторов роста и стимуляцию нейрогенеза [44, 56]. Подтверждением тому является улучшение нейропластических показателей под влиянием флуоксетина (ингибитор обратного захвата серотонина) у мышей после травмы мозга [64]. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования нейропротективных свойств антидепрессантов с целью фармакотерапевтического обоснования возможности их применения при цереброваскулярной недостаточности.

Фармакологическое прекондиционирование

Повысить устойчивость нейронов к последующему воздействию ишемического фактора возможно путем формирования эффекта прекондиционирования, в результате чего активируются эндогенные механизмы адаптации. Прекондиционирование представляет собой способ метаболической адаптации организма к последующему патологическому воздействию, в данном случае к воздействию ишемического фактора [11, 26, 27]. В последнее время активно изучаются протективные возможности ишемического прекондиционирования. В рамках этой концепции для профилактики и терапии ишемического инсульта предлагается использовать препараты, активирующие процессы ишемического прекондиционирования. Так, ингибиторы пролилгидроксилаз активируют экспрессию генов эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов, вовлеченных в противоишемическую защиту [5]. Это свидетельствует о том, что фармакологическое ингибирование пролилгидроксилаз может повысить эффективность лечения инсульта.

В научной литературе описаны различные методы и фармакологические агенты для прекондиционирования. Например, показан нейропротективный эффект глутаматного прекондиционирования в эксперименте с глутаматной цитотоксичностью [63]. Фармакологическое прекондиционирование изменяет экспрессию протеинкиназ, факторов транскрипции и других регуляторных белков, что делает организм более устойчивым к последующим различным повреждающим воздействиям [12, 23]. Методы прекондиционирования показали свою эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях.

Эффект физических методов прекондиционирования можно потенцировать с помощью различных фармакологических агентов. В проведенных в нашей лаборатории исследованиях установлено, что эффект гипоксического прекондиционирования существенно повышают некоторые антигипоксанты [21]. Их применение с умеренной гипобарической гипоксией в режиме комбинированного прекондиционирования показало выраженный нейропротекторный эффект при ишемии мозга у крыс, что проявлялось повышением выживаемости животных (рис. 1).

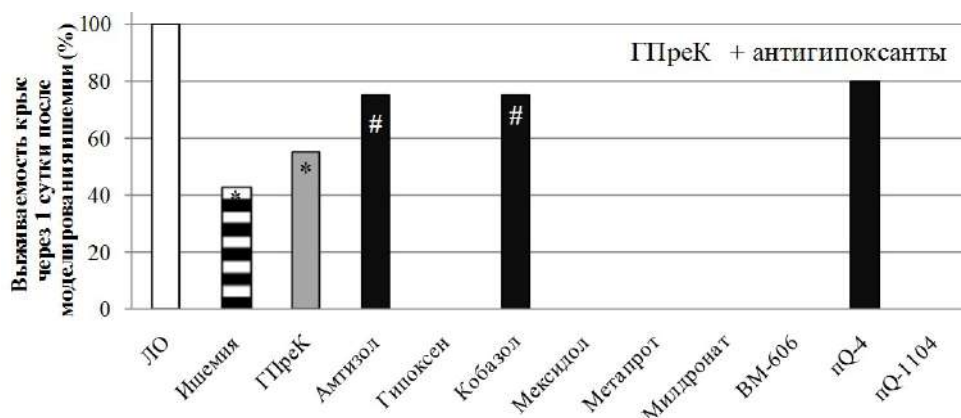


Рис. 1. Влияние комбинированного прекондиционирования (ГПреК + антигипоксантаы) на выживаемость крыс после окклюзии общих сонных артерий. ЛО – ложнооперированные животные, ГПреК – гипоксическое прекондиционирование, πQ-4 – шифр соединения; * – данные статистически значимы по отношению к ЛО при $p \leq 0,05$; # – к группе «Ишемия» (критерий Фишера)

Применение антигипоксанта амтизола в режиме комбинированного прекондиционирования снижало выраженность неврологического дефицита у экспериментальных животных в постишемический период (рис. 2) и оказывало положительное влияние на морфологическую картину на срезах мозга (табл. 1) [9, 13, 24].

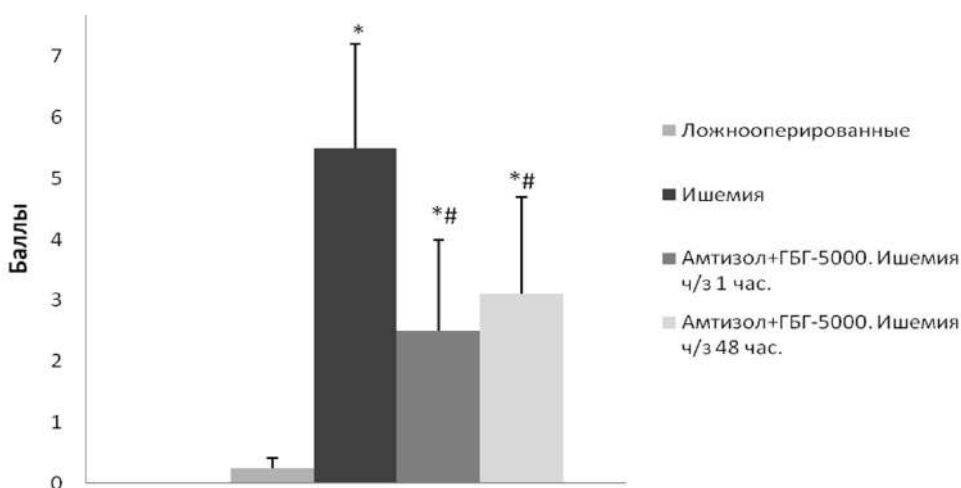


Рис. 2. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии (ГБГ) на неврологический дефицит (по шкале McGrow) у крыс через 1 сутки после двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Данные представлены в виде: среднее значение (столбик) \pm ошибка среднего. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ложнооперированных животных, # – с группой «Ишемия»

Таким образом, при ишемических поражениях головного мозга перечень лекарственных средств для фармакологической нейропротекции (особенно вторичной) должен включать средства, активирующие эндогенные механизмы адаптации (синтез нейротрофических факторов, экспрессию белков, поддерживающих выживание нейронов, ноотропные средства и др.). Наиболее выраженное стимулирующее действие на эндогенные механизмы адаптации оказывают препараты нейротрофических факторов и их аналоги. Для них характерно многоуровневое плеiotропное воздействие на различные этапы и механизмы как патологических каскадов повреждения, так и на процессы восстановления в последующем [18]. Существенную роль в восстановлении функциональной активности ЦНС после ишемического повреждения вносят ноотропные средства, сочетающие в своем спектре активности преимущественно нейромедиаторное и

нейрометаболическое действие. Важное значение для успешной нейропротективной фармакотерапии в период вторичной нейропротекции имеет восстановление функционального состояния сосудистой системы мозга, что требует применения васкулярных протекторов.

Таблица 1. Морфометрические изменения в гиппокампе мозга крыс (поля CA1 и CA3) при ишемии мозга и под действием комбинированного прекодиционирования с амтизолом

Поля гиппокампа	Клетки	Группы животных			
		ЛО	Ишемия	КПреК с амтизолом (25 мг/кг) + ишемия	
				ранний период	поздний период
CA1	НН	19 (15,3; 28,6)	0 (0; 0)*	0 (0; 3,5)*	3 (0; 4)*
	ГН	8,2 (5,8; 12,7)	1 (0; 11)*	15,7 (12,6; 24,5)#	29 (22,7; 35)#
	ГРН	1,2 (0,3; 2,2)	16,5 (7,5; 18,5)*	2,2 (2; 2,8)#	0 (0; 0,2)#
	К-Т	2 (1,6; 2,1)	20 (18,2; 28,2)*	15,8 (6; 18,0)*	14 (10,7; 14,5)*#
	МГН	17,5 (12,8; 26)	6 (1; 12)*	15 (12; 15)	9,5 (8; 11,5)*
	МГДИ	6,5 (4,7; 7,3)	3 (0,5; 8,2)	7,8 (6,3; 8,8)	7,5 (5,5; 8,0)
	МкГ	3,5 (2,3; 4)	12,5 (4; 20)*	3,8 (3,5; 4)	5,5 (4,5; 10)
	ЭЦ	11 (7,8; 14,1)	6 (3,7; 6,5)*	15 (12; 15,4)#	17 (13; 19)#
CA3	НН	23,7 (20; 26,2)	0 (0; 0,5)*	7,5 (3,3; 9,7)*#	8,5 (3,2; 26,5)#
	ГН	5,0 (4,2; 8,3)	0 (0; 4,2)	11,2 (8,7; 13,3)*#	13,5 (3,5; 30,5)#
	ГРН	2 (0,6; 3,3)	15 (11,2; 16,5)*	1,5 (0,6; 2)#	2 (1; 3)#
	К-Т	0 (0; 2,6)	27 (26,5; 28,5)*	8 (6,2; 13,5)*#	8 (4,7; 10,5)*#
	МГН	14,7 (11; 15,8)	6 (2,5; 8,7)*	11,2 (10,2; 11,8)#	8 (6,2; 14,7)
	МГДИ	5,2 (4,2; 5,8)	4,5 (2; 5,5)	8 (6,2; 9,7)*#	7 (4,2; 8)
	МкГ	2,5 (1,6; 3)	12 (7,7; 22,5)*	5,5 (5; 8,2)*	5,5 (4,7; 7)*#
	ЭЦ	7,2 (5,8; 10,1)	6 (4; 7)	14 (10,2; 17)*#	13 (12; 15,5)*#

Примечание: * – показатели (Mediana (Q1; Q3) статистически значимо отличаются от группы ЛО (ложнооперированный контроль), # – от группы контроля с Ишемией при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни). Клетки: НН – нормальные нейроны; ГРН – гиперхромные нейроны; ГН – гипохромные нейроны; К-Т – клетки-тени; МГН – макроглия нормальная; МГДИ – макроглия дистрофически измененная; МкГ – микроглия; ЭЦ – эндотелиоцит

Повысить толерантность нейронов головного мозга к последующему воздействию ишемии/гипоксии возможно путем фармакологического прекодиционирования, а также путем фармакологического потенцирования эффекта ишемического или гипоксического прекодиционирования. Данное направление имеет большую актуальность и потенциальные перспективы для разработки эффективных способов защиты головного мозга (и других органов) от ишемического поражения.

Заключение

Современная стратегия успешной фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности направлена на повышение выживаемости нейронов и их устойчивости к ишемии/гипоксии и должна включать не только блокаду инициированных повреждающим фактором патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, гипоксия, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.), но и активацию эндогенных механизмов адаптации. Эндогенные механизмы нейропротекции, включающие такие процессы как нейротрофика и нейропластичность, представляют собой важные физиологические мишени для фармакологического воздействия при ишемических и травматических поражениях нервной ткани, особенно в период вторичной нейропротекции. Активация физиологических механизмов адаптации клеток ЦНС к воздействию экстремальных факторов способствует повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии, модулирует нейрометаболические и нейромедиаторные реакции, активирует репаративные процессы и восстановление функций ЦНС в постишемический период.

Выбор лекарственных средств для нейропротекции зависит от путей ее реализации с учетом потенциальных мишеней для фармакологического воздействия. Такой фармакотерапевтический подход предполагает последовательное использование при ишемии головного мозга средств патогенетической фармакотерапии и препаратов, стимулирующих физиологические механизмы

адаптации. Для фармакологической нейропротекции путем воздействия на физиологические мишени регуляции гомеостаза клеток возможно использование препаратов нейротрофических факторов и их аналогов, других регуляторных белков, комбинированных препаратов с нейротрофическими свойствами, нейрометаболических стимуляторов и ноотропных средств, нейромедиаторов и васкулярных протекторов.

При цереброваскулярной недостаточности повысить толерантность нейронов к ишемии/гипоксии возможно путем фармакологического потенцирования эффекта гипоксического/ишемического прекодиционирования, используя для этих целей лекарственные средства с антигипоксической активностью. Применение препаратов, активирующих процессы ишемического прекодиционирования, представляется перспективным направлением в профилактике острых нарушений мозгового кровообращения, а также в терапии острой и хронической цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, эффективная противоишемическая фармакотерапия как при острых, так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения должна быть комбинированной и направленной не только на блокаду патологических реакций ишемического каскада, но и на активацию эндогенных механизмов адаптации, и проводиться последовательно. Подобную нейропротективную фармакотерапию при острых нарушениях мозгового кровообращения обычно назначают в период вторичной нейропротекции, а при хронической цереброваскулярной недостаточности она является основой нейропротективной фармакотерапии. Выбор конкретных лекарственных средств для реализации целей фармакологической нейропротекции путем активации физиологических механизмов адаптации зависит от периода нейропротекции и предполагаемых мишеней для фармакологического воздействия.

Литература (references)

1. Беленичев И.Ф., Дунаев В.В., Павлов С.В. Нейропротекторное действие цереброкурина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2010. – Т.73, №2. – С. 6-9. [Belenichev I.F., Dunaev V.V., Pavlov S.V. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N2. – P. 6-9. (in Russian)]
2. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №10. – С. 117-122. Doi.org/10.17116/jnevro2021121101117. [Belskaya G.N. *Zhurnal 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)]
3. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №8. – С. 99-104. [Gomazkov O.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2015. – V.115, N8. – P. 99-104. (in Russian)]
4. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Фарматека. – 2010. – №13. – С. 119-123. [Duma S.N. *Farmateka*. Pharmateca. – 2010. – N13. – P. 119-123. (in Russian)]
5. Зарубина И.В., Горяинов А.В., Шабанов П.Д. Молекулярные механизмы ишемического и фармакологического прекодиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т.8, №2. – С. 3-12. [Zarubina I.V., Goryainov A.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2010. – V.8, N2 – P. 3-12. (in Russian)]
6. Козаков А.Ю., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения // Доктор.Ру. – 2013. – Т.83, №5. – С. 12-17. [Kozakov A.Yu., Chugunov A.V., Umarova H.Ya. *Doktor.Ru*. Doctor.Ru – 2013. – V.83, N5. – P. 12-17. (in Russian)]
7. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, №26. – С.1772-1777. [Levin O.S. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2008. – V.16, N26. – P. 1772-1777. (in Russian)]

8. Левин О.С., Дударова М.А., Усольтцева Н.И. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений // *Consilium medicum*. – 2010. – Т.12, №2. – С. 5-12. [Levin O.S., Dudarova M.A., Usoltseva N.I. *Consilium medicum*. Consilium medicum. – 2010. – V.12, N2. – P. 5-12. (in Russian)]
9. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакогипоксического прекодиционирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекодиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекодиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Корнева Ю.С. и др. Комбинированное прекодиционирование ослабляет негативное влияние церебральной ишемии на морфофункциональное состояние ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т.171, №4. – С. 507-512. Doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-507-512 [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Korneva Y.S. et al. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2021. – V.171, N4. – P. 507-512. (in Russian)]
14. 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)]
15. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. – М.: РАН, 2019. – 215 с. [Lukyanova L.D. *Signal'ny'e mexanizmy` gipoksii*. Signaling mechanisms of hypoxia. – Moscow: RAN, 2019. – 215 p. (in Russian)]
16. 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)]
17. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиталилин в лечении постинсультных больных // Международный неврологический журнал. – 2016. – Т.82, №4. – С. 25-31. [Mishchenko T.S., Mishchenko V.N., Lapshina I.A. *Mezhdunarodny`j nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2016. – V.82, N4. – P. 25-31. (in Russian)]
18. Мурешану Д.Ф. Комплексный подход к нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т.16, №6. – <http://neurology.mif-ua.com>. [Mureshanu D.F. *Mezhdunarodny`j nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2007. – V.16, N6. – <http://neurology.mif-ua.com>. (in Russian)]
19. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №3. – С. 37-44. [Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2015. – N3. – P. 37-44. (in Russian)]
20. Новиков В.Е. Фармакологическая нейропротекция при ишемических поражениях головного мозга (Часть 1. Физиологические и патогенетические мишени для фармакологической нейропротекции) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23, №1. – С. 35-47. DOI:10.37903/vsgma.2024.1.5 [Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2024. – V.23, N1. – P. 35-47. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекодиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. – 2019. – T.82, №12. – S. 3-8. (in Russian)]

- klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
22. 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)]
23. 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. *Biomeditsinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2020. – V.66, N4. – P. 339-344. (in Russian)]
24. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
25. 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)]
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., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т.15, №1. – С. 23-32. [Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Psixofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 23-32. (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., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi 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 антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva 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. 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 gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н., Деревцова С.Н. Нейропептид АКТГ₄₋₁₀ ускоряет адаптацию пациентов к стоматологическим протезам // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №1. – С. 17-25. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Abolmasov N.N., Derevtsova S.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N1. – P. 17-25. (in Russian)]

34. 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)]
35. 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)]
36. 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)]
37. 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)]
38. Студеникин В.М., Балканская С.В., Пак Л.А., Щелковский В.И. Применение кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы // *Фарматека.* – 2008. – №14. – С. 16-22. [Studenikin V.M., Balkanskaya S.V., Pak L.A., Shelkovsky V.I. *Farmateka.* Pharmateca. – 2008. – N14. – P. 16-22. (in Russian)]
39. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Динамика функциональной активности микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста с препаратом актовегин // *Consilium medicum.* – 2010. – Т.12, №2. – С. 77-85. [Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Kanishcheva E.M., Boitsov S.A. *Consilium medicum.* Consilium medicum. – 2010. – V.12, N2. – P. 77-85. (in Russian)]
40. Шабанов П.Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // *Consilium medicum.* – 2010. – Т.12, №2. – С. 140-144. [Shabanov P.D. *Consilium medicum.* Consilium medicum. – 2010. – V.12, N2. – P. 140-144. (in Russian)]
41. 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 korrekory` gipoksii.* Pharmacological correctors of hypoxia / Ed. by A.B. Belevitin. – St. Petersburg: N-L, 2010. – 912 p. (in Russian)]
42. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. – М.: ВИНТИ, 1994. – 176 с. [Yasnetsov V.V., Novikov V.E. *Farmakoterapiya oteka golovnogo mozga.* Pharmacotherapy of cerebral edema. – М.: VINITI, 1994. – 176 p. (in Russian)]
43. Álvarez-Sabín J, Román G. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke // *Brain Sciences.* – 2013. – V.3, N3. – P. 1395-3414.
44. Burns M.M., Greenberg D.A. Antidepressants in the treatment of stroke // *Expert Review of Neurotherapeutics.* – 2010. – V.10, N8. – P. 1238-1241.
45. Chen J., Shou X., Xu Y. et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease // *Aging (Albany NY).* – 2023. – V.15, N6. – P. 2237-2274.
46. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Siren A.L. The brain erythropoietin system and its potential therapeutic exploitation in brain disease // *The Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* – 2006. – V.18. – P. 132-138.
47. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats // *PLoS One.* – 2021. – V.16, N7. – e0254493.
48. Lu F., Kato J., Toramaru T., Zhang M., Morisaki H. Pharmacological Ischemic Conditioning with Roxadustat does not Affect Pain-Like Behaviors but Mitigates Sudomotor Impairment in a Murine Model of Deep Hind Paw Incision // *Journal of Pain Research.* – 2023. – V.16. P. 573-587.
49. Mahajan R., Samanthula G., Srivastava S., Asthana A. A critical review of Roxadustat formulations, solid state studies, and analytical methodology // *Heliyon.* – 2023. – V.9, N6. - e16595.
50. 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.
51. 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.

52. 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.
53. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia // *Physiological Reviews*. – 2008. – V.88, N1. – P. 211-247.
54. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2007. – V.257. – P. 264-269.
55. Savyuk M., Krivososov M., Mishchenko T. et al. Neuroprotective effect of HIF Prolyl Hydroxylase inhibition in an in vitro hypoxia model // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – V.9, N8. – Article 662.
56. Schiavan A.P., Milani H., Romanini C.V. et al. Imipramine enhances cell proliferation and decreases neurodegeneration in the hippocampus after transient global cerebral ischemia in rats // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.470. – P. 43-48.
57. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Revista de Neurología*. – 2011. – V.52, Suppl.2. – P. 1-62.
58. Secades J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V.25, N8. – P. 1984-1996.
59. Sandoel A., Kohler I., Fellmann C. et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase // *Nature*. – 2010. – V.465. – P. 577-583.
60. Semenza G.L. Pharmacologic targeting of Hypoxia-inducible factors // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2019. – V.59, N1. – P. 379-403.
61. Semenza G.L. Breakthrough science: hypoxia-inducible factors, oxygen sensing, and disorders of hematopoiesis // *Blood*. – 2022. – V.139, N16. – P. 2441-2449.
62. Sergesketter A.R., Cason R.W., Ibrahim M.M. et al. Perioperative treatment with a prolyl hydroxylase inhibitor reduces necrosis in a rat ischemic skin flap model // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2019. – V. 143, N4. – P. 769-779.
63. Sragovich S., Bromberg Y., Sperling O. et al. Molecular alterations associated with the NMDA preconditioning-induced neuroprotective mechanism against glutamate cytotoxicity // *The Journal of Molecular Neuroscience*. – 2012. – V.47, N3. – P. 519-532.
64. Wang Y., Neumann M., Hansen K. et al. Fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and induced epigenetic factors but does not improve functional recovery after traumatic brain injury // *The Journal of Neurotrauma*. – 2011. – V.28, N2. – P. 259-268.
65. Xenocostas A., Cheung W.K., Farrell F. et al. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin // *The European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – V.61. – P. 189-195.

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

Левченкова Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgm.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.05.2024

Принята к печати 12.12.2024