

УДК 615.035.1:616-005.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

Обзорная статья



Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы

В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

Проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению возможностей фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга. Одним из стратегических направлений специфической фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности является нейропротекция. Возможны разные подходы к проведению фармакологической нейропротекции с учетом основных патогенетических путей ишемического каскада и физиологических механизмов нейропротекции. Основные цели фармакологической нейропротекции могут быть достигнуты 2 путями: блокадой патогенетических звеньев ишемического каскада (прежде всего глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса) и путем индукции физиологических процессов, ассоциированных с явлениями нейропластичности и нейротрофики. Обсуждаются вопросы применения различных фармакотерапевтических групп лекарственных средств в целях первичной и вторичной нейропротекции. Оптимальный выбор патогенетических и физиологических мишеней для проведения первичной и вторичной фармакологической нейропротекции представляет собой важную составляющую разработки стратегий фармакотерапии ишемических поражений головного мозга, так как позволяет последовательно повысить устойчивость клеток головного мозга к ишемии/гипоксии и стимулировать репаративно-восстановительные процессы в центральной нервной системе. Рационально выбранные пути и лекарственные средства для проведения фармакологической нейропротекции определяют ее эффективность при ишемических поражениях головного мозга.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; фармакологическая нейропротекция; глутаматная эксайтотоксичность; оксидантный стресс.

Как цитировать

Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 23–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

Review Article

Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: Possible approaches

Vasiliy E. Novikov, Elena V. Pozhilova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

This review analyzed the literature data and results of our research on the experimental and clinical studies of the possibilities of pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions. Neuroprotection is one of the strategic directions of specific pharmacotherapy for cerebrovascular insufficiency. Different approaches to pharmacological neuroprotection are possible, considering the main pathogenetic pathways of the ischemic cascade and physiological mechanisms of neuroprotection. Pharmacological neuroprotection can be achieved by blocking the pathogenetic links of the ischemic cascade (primarily glutamate excitotoxicity and oxidant stress) and inducing physiological processes associated with neuroplasticity and neurotrophs. The issues related to the use of various pharmacotherapeutic groups for primary and secondary neuroprotection are discussed. The optimal choice of pathogenetic and physiological targets for primary and secondary pharmacological neuroprotection is an important component in the development of pharmacotherapy strategies for ischemic brain lesions because it consistently increases the resistance of brain cells to ischemia/hypoxia and stimulates reparative recovery processes in the central nervous system. Rationally selected pathways and drugs for pharmacological neuroprotection determine their effectiveness in ischemic brain lesions.

Keywords: cerebral ischemia; pharmacological neuroprotection; glutamate excitotoxicity; oxidant stress.

To cite this article

Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: possible approaches. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):23–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

Received: 14.12.2023

Accepted: 23.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

В мире регистрируются высокие показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации, вызванные цереброваскулярными нарушениями. Постоянно увеличивается количество пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). По данным литературы [1], в Российской Федерации ежегодно развивается около 500 тыс. новых случаев ОНМК, с летальностью в течение года до 50 %. Недостаточное кровоснабжение вызывает гипоксию, что крайне опасно для нейронов и других клеток головного мозга, может привести к необратимым нарушениям и гибели нейронов. При ишемии мозга в клетках развиваются функциональные и структурные изменения, которые клинически проявляются развитием различных симптомов и заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [2, 3].

В патогенезе индуцированных ишемией/гипоксией заболеваний ЦНС имеет место сложное сочетание многих патофизиологических и патохимических реакций, развивающихся в головном мозге в условиях цереброваскулярной недостаточности [4–7]. Каскады этих реакций обычно обозначают как ишемические каскады. При поражениях головного мозга, вызванных различными этиологическими факторами (гипоксия, ишемия, травма, интоксикация), отмечаются схожие патологические реакции, приводящие к нарушениям церебральной гемодинамики и развитию нейротоксичности. Прослеживается определенная последовательность развития патологических реакций ишемического каскада, что позволило выделить ключевые патогенетические факторы, которые выступают при ишемическом поражении мозга индукторами развития дальнейших функциональных и структурных нарушений ЦНС.

В настоящее время принято считать, что одним из стратегических направлений специфической терапии ОНМК является нейропротекция [1]. Среди возможных методов нейропротекции наиболее подходящим и обоснованным методом считается защита нейронов от ишемического поражения с использованием фармакологических средств [8–10]. Во многих научных работах эффективность фармакологической нейропротекции имеет теоретическое обоснование и научно-экспериментальное подтверждение. Показано, что лекарственные средства различных фармакотерапевтических групп проявляют нейропротективные свойства [11–13]. Однако их применение в качестве нейропротекторов в клинической практике далеко не всегда подтверждает результаты экспериментального изучения и не позволяет достичь должного терапевтического эффекта. Возможно, расхождение результатов экспериментального и клинического изучения нейропротекторного действия лекарственных средств объясняется тем, что эффективность фармакологической нейропротекции во многом зависит от адекватности выбранных подходов к ее проведению и средств реализации.

Нейропротективный эффект может быть достигнут несколькими путями. Например, путем блокады патологических реакций ишемического каскада фармакологическими средствами. Наиболее значимыми потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологического воздействия при ишемии мозга являются структурные и функциональные компоненты глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Эти процессы ишемического каскада выступают индукторами последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности [14, 15]. В последние годы для успешной нейропротекции рекомендуется задействовать механизмы эндогенной (физиологической) адаптации нейронов к ишемии/гипоксии путем активации процессов нейропластичности и нейротрофики [16–18]. Фармакологическая регуляция процессов нейротрофики и нейропластичности позволяет ускорить адаптацию нейронов к функционированию в условиях цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, для проведения фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга предложены разные подходы, периоды и большое количество лекарственных средств с нейропротекторной активностью. Цели нейропротекции меняются в динамике ишемического процесса, что необходимо учитывать при выборе средств и путей фармакотерапии в различные периоды ишемического поражения головного мозга.

Цель работы — фармакотерапевтический анализ возможных подходов к проведению первичной и вторичной фармакологической нейропротекции с учетом основных патогенетических путей ишемического поражения мозга и физиологических механизмов нейропротекции.

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

В фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности, особенно ОНМК, выделяют базисную терапию, направленную на поддержание жизненно важных функций организма, и патогенетическую. Цель патогенетической терапии — подавление индуцированных ишемией/гипоксией патофизиологических реакций. Именно патогенетическая терапия призвана защитить нейроны от повреждения, обеспечить их выживание и функционирование, т. е. оказать нейропротективное действие. В связи с этим патогенетическая фармакотерапия острого нарушения мозгового кровообращения в первые дни заболевания должна быть интенсивной и рекомендуется начинать ее как можно раньше (в первые 3–6 ч). Адекватная и своевременно начатая патогенетическая фармакотерапия ишемии мозга вносит наибольший вклад в нейропротективный эффект всех проводимых терапевтических мероприятий, так как позволяет ограничить зону инфаркта, уменьшить функциональные нарушения нейронов вокруг

ишемического ядра, тем самым способствуя повышению их выживаемости [9, 19–21].

В качестве основных патогенетических мишеней для реализации эффекта нейропротективных препаратов рассматриваются различные звенья ишемического каскада: глутаматная эксайтотоксичность, ионный дисбаланс вследствие массивного притока в нейроны ионов кальция, свободные радикалы и продукты свободно-радикального окисления (СРО), активация каспаз и др. [22–25]. Исходя из этого, для достижения нейропротективного эффекта предпринимаются попытки применения лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп: антагонисты основного возбуждающего нейромедиатора глутамата конкурентного и неконкурентного типа действия, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых и натриевых каналов, антиоксидантные препараты, предшественники фосфолипидов, блокаторы NO-опосредованного сигнального пути и многие другие [7, 26, 27].

Основной целью фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности является обеспечение выживаемости нейронов в гипоксических условиях. Для фармакологической защиты клеток головного мозга от ишемического повреждения предлагаются следующие подходы:

- блокада патофизиологических реакций ишемического каскада;
- снижение активности метаболизма в зоне ишемии;
- активация физиологических механизмов нейропротекции.

Блокада индуцированных ишемией патофизиологических реакций, на наш взгляд, должна быть приоритетной, так как направлена на конкретные патогенетические

мишени, позволяет уменьшить гибель нейронов в очаге ишемии и снизить апоптоз клеток в зоне пенумбры. Такая стратегия фармакологической нейропротекции предполагает снижение выброса глутамата и его возбуждающего воздействия на ионотропные глутаматные рецепторы, удаление и блокаду образования свободных радикалов кислорода, уменьшение вторичной воспалительной реакции и других нарушений [28–31]. Одним из фундаментальных факторов, требующих обязательного устранения при ишемическом поражении мозга, является гипоксия [32–35].

Эффективность стратегии фармакологической защиты клеток головного мозга путем снижения активности метаболизма в зоне ишемии весьма дискуссионна [8, 36]. Известно, что снижение метаболической активности клеток повышает их толерантность к ишемии/гипоксии. При применении средств для наркоза, барбитуратов, бензодиазепинов активность метаболических процессов в нейронах снижается, и это, вероятно, играет определенную роль в нейропротективном эффекте этих групп лекарственных средств [9, 28].

ПЕРИОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

При многообразии факторов, определяющих эффективность фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности и требующих внимания при выборе средств фармакотерапии, следует учитывать, прежде всего, временной фактор. Другими словами, от времени, прошедшего с момента патологического воздействия этиологического фактора (ишемия, гипоксия, травма), зависит выбор подхода к проведению нейропротекции и средств

Таблица 1. Периоды фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга и процессы, требующие коррекции в эти периоды
Table 1. Pharmacological neuroprotection periods in cerebral ischemia and processes requiring correction during these periods

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

Примечание: СРО — свободно-радикальное окисление; ПОЛ — перекисное окисление липидов; NO — оксид азота.

Note: SRO — free-radical oxidation; POL — lipid peroxidation; NO — nitric oxide.

ее фармакологического обеспечения. С этой точки зрения фармакологическую нейропротекцию можно представить двумя периодами (этапами, видами) — первичная и вторичная нейропротекция (табл. 1). Для каждого периода имеется свой выбор патогенетических и физиологических мишеней, позволяющих воздействовать на конкретные патологические реакции или физиологические процессы с помощью нейропротекторных средств. Ряд патофизиологических процессов ишемического каскада требует фармакологической коррекции в оба периода нейропротекции.

Цель первичной нейропротекции — блокада быстрых механизмов поражения нейронов, индуцированных этиологическим фактором, и нормализация баланса нейромедиаторных систем. Первичная нейропротекция предполагает прежде всего прерывание глутамат-кальциевого каскада, а также других патологических механизмов, индуцированных ишемией и охватывающих сложные биохимические процессы клетки, увеличивающих тяжесть первичного повреждения, вызывающих дисфункцию и гибель нейронов. Первичную нейропротекцию начинают с первых минут ишемии и наиболее активно проводят в первые 12 ч. В результате своевременного и комплексного блокирования патофизиологических реакций ишемического каскада уменьшаются нейрональные потери. При остром ишемическом поражении мозга подобный вид нейропротекции предотвращает гибель нейронов в зоне пенумбры (вокруг ишемического ядра), где существует угроза гибели клеток, но их еще можно спасти [19, 37]. Этот период фармакологической нейропротекции призван нивелировать эффекты различных звеньев ишемического каскада, что считается одним из важнейших направлений в лечении ишемического инсульта. Для реализации цели первичной нейропротекции были предложены антагонисты NMDA-рецепторов. В условиях экспериментальных исследований

они оказывали выраженный нейропротективный эффект, повышали выживаемость нейронов в зоне ишемической полутени. Положительный эффект был отмечен при применении неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (препараты магния). Вместе с тем в клинических условиях при лечении ишемического инсульта подавляющее большинство применяемых нейропротекторных препаратов подобного механизма действия не продемонстрировало убедительной эффективности в этот период нейропротекции [21, 37, 38].

Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов поражения клеток мозга, которые формируются в динамике ишемического поражения. Реализуется она путем угнетения избыточного синтеза NO, блокады развития оксидативного стресса и локального воспаления, устранения нарушений микроциркуляции и функции гематоэнцефалического барьера, восстановления трофической функции и иммунного баланса. Вторичную нейропротекцию рекомендуется начинать через 6–12 ч после ОНМК и продолжать не менее 7 дней. В качестве фармакологических средств для вторичной нейропротекции используются антиоксиданты и антигипоксанты, антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, нейротрофины и регуляторные нейропептиды [3, 39, 40].

ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Если временной фактор позволяет делить фармакологическую нейропротекцию на первичную и вторичную, то с точки зрения механизма ее реализации ее можно достичь 2 путями (табл. 2). Первый — блокада

Таблица 2. Пути фармакологической нейропротекции и механизмы их реализации

Table 2. Pharmacological neuroprotection and mechanisms of its implementation

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

Примечание: СРО — свободно-радикальное окисления; ПОЛ — перекисное окисление липидов; NO — оксид азота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

Note: SRO — free-radical oxidation; LPO — lipid peroxidation; NO — nitric oxide; BBB, blood-brain barrier.

патофизиологических реакций, индуцированных ишемией и развивающихся в динамике ишемии (ишемических каскадов). Этот путь приемлем для первичной и вторичной нейропротекции. Второй путь — активация механизмов естественной нейропротекции (физиологической) и усиление репаративных процессов. Он больше подходит для вторичной нейропротекции и предполагает использование препаратов нейротрофических факторов, регуляторных пептидов и других средств, способных активировать нейротрофические и нормализовать нейромедиаторные процессы в мозге. Своевременная стимуляция физиологических механизмов нейропластичности и нейротрофики ведет к структурной и функциональной нейрорепарации, что является залогом быстрой и успешной клинической реабилитации после перенесенных ишемических (гипоксических, травматических) поражений головного мозга [41–44].

Таким образом, фармакологическую нейропротекцию (первичную и вторичную) можно реализовать 2 путями: блокируя патофизиологические каскады, развивающиеся в условиях ишемии, и стимулируя физиологические механизмы нейропротекции. Патофизиология ишемии мозга позволяет выделить довольно много ключевых точек (мишеней) для реализации этих путей фармакологической нейропротекции. Например, для блокады ишемических каскадов могут быть предложены нейропротекторы со следующими механизмами действия:

- антагонисты рецепторов NMDA;
- модуляторы кальциевых каналов;
- модуляторы натриевых каналов;
- агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты;
- антиоксиданты и антигипоксанты;
- корректоры митохондриальной дисфункции;
- антагонисты молекул адгезии;
- ингибиторы синтеза NO, провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов и другие.

Для стимуляции физиологических механизмов нейропротекции могут быть рекомендованы:

- нейротрофические факторы и вещества подобного действия;
- ноотропные средства;
- средства, потенцирующие эффект прекоондиционирования.

Нейродеструктивные процессы в мозге, вызванные ишемией, тесно связаны с иммунной системой организма [45]. Потому в период вторичной нейропротекции для повышения эффективности фармакотерапии и восстановления функциональной активности ЦНС необходимо системное воздействие с учетом иммунного статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При цереброваскулярной недостаточности формируется несколько каскадов патофизиологических реакций, способных вызывать функциональные и структурные

изменения в нейронах и приводить к гибели клеток. Для них характерна разная последовательность развития и выраженность в динамике ишемического процесса, что имеет важное значение для выбора режима фармакотерапии. Эффективная фармакологическая нейропротекция предполагает выбор рациональной комбинации лекарственных средств и определенной последовательности применения препаратов, действующих на различные звенья сложной цепи патофизиологических событий по мере эволюции повреждения мозга (первичная и вторичная нейропротекция). При ОНМК наиболее важным из них считается борьба с проявлениями гипоксии, глутаматной эксайтотоксичности и окислительного стресса.

С учетом молекулярно-клеточных взаимодействий в патогенезе ишемического поражения и эндогенных механизмов нейропротекции успешная фармакологическая защита нейронов и других клеток мозга должна включать два пути: блокаду инициированных повреждающим фактором патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, ионный дисбаланс, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.) и активацию эндогенных механизмов адаптации (синтез нейротрофических факторов, экспрессия белков, поддерживающих выживание нейронов и др.). Нейротрофические факторы и их аналоги оказывают воздействие как на патологический каскад повреждения, так и на процессы восстановления в последующем.

Для достижения требуемых терапевтических целей при проведении фармакологической нейропротекции в условиях цереброваскулярной недостаточности необходим адекватный выбор патогенетических и физиологических мишеней для фармакологического воздействия, оптимально подобранные комбинации лекарственных средств и последовательность их назначения в периоды первичной и вторичной нейропротекции. Фармакологическая нейропротекция, проводимая с учетом этих факторов, является залогом ее эффективности как при ОНМК, так и при хронической цереброваскулярной недостаточности и позволяет реализовать стратегию защиты ЦНС при ишемических поражениях головного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.Е. Новиков — разработка общей концепции; В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors. Hereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each

author: V.E. Novikov — general concept discussion; V.E. Novikov, E.V. Pozhilova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 10. С. 117–122. EDN: SIQGGT doi: 10.17116/jnevro2021121101117
2. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. Москва: ИД «Третьяковъ». 2022. 370 с.
3. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н., Воробьева В.В. Митохондриальные дисфункции и антигипоксанта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 31–42. EDN: SHCYZM doi: 10.17816/RCF17431-42
4. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического прекондиционирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16, № 2. С. 15–21. EDN: YPCMXH
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Пономарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 6. С. 3–8. EDN: WCOGFF doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-6-3-8
6. 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. EDN: TNHKBT
7. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. 2014. № 5. С. 132–138. EDN: TKZNBL
8. Йенари М., Китагава К., Лиден П., Перез-Пинзон М. Подавление метаболизма – ключ к успешной нейропротекции // Stroke (инсульт). 2008. № 6. Режим доступа: <http://stroke-journal.ru>
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 1. С. 16–24. EDN: VPLXBD doi: 10.15690/vramn626
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекондиционирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19, № 2. С. 36–49. EDN: OMTYRF doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6
11. 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. EDN: MWCMLP
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанта: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник

Смоленской государственной медицинской академии. 2011. Т. 10, № 4. С. 43–57. EDN: PBSYIX

13. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. Т. 22, № 2. С. 133–143. EDN: SIVUYD

14. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: Н-Л, 2010. 912 с.

15. Namura S., Ooboshi H., Liu J., et al. Neuroprotection after cerebral ischemia // Ann NY Acad Sci. 2013. Vol. 1278, N. 1. P. 25–32. doi: 10.1111/nyas.12087

16. Локтин Е.М., Кохно В.Н., Шмаков А.Н., и др. Нейропротективная терапия инфаркта мозга в остром периоде. Эффективность применения препарата Целлекс // Нервные болезни. 2023. № 1. С. 60–65. EDN: VHAFBV doi: 10.24412/2226-0757-2023-12846

17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Содержание эритропозтина и фактора роста эндотелия сосудов в условиях нормоксии и при ишемии головного мозга под действием фармакологического и гипоксического прекондиционирования // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66, № 4. С. 339–344. EDN: XDXXGU doi: 10.18097/PBMC20206604339

18. Marmolejo-Martínez-Artesero S., Casas C., Romeo-Guitart D. Endogenous mechanisms of neuroprotection: To boost or not to boost // Cells. 2021. Vol. 10, N. 2. ID 370. doi: 10.3390/cells10020370

19. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция – стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18, № 8. С. 441–445. EDN: PIQBVD

20. 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. Т. 117, № 4. С. 86–91. EDN: YQQMKV doi: 10.17116/jnevro20171174186-91

21. Ford G.A. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies // Br J Clin Pharmacol. 2008. Vol. 153, N. S1. P. 112–119. doi: 10.1038/sj.bjp.0707654

22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13, № 2. С. 48–54. EDN: SXSRQH

23. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 2. С. 38–46. EDN: WFETDV doi: 10.17816/RCF14238-46

24. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник

- Смоленской государственной медицинской академии. 2015. Т. 14. № 4. С. 35–41. EDN: VNVYFZ
25. Grupke S., Hall J., Dobbs M., et al. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview // *Clin Neurol Neurosurg*. 2015. Vol. 129. P. 1–9. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013
26. 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. EDN: VVVMDB
27. Ginsberg M.D. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation // *Progr Neurobiol*. 2016. Vol. 145–146. P. 46–77. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.002
28. 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. EDN: UBYXN
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. Т. 12, № 2. С. 28–35. EDN: SNYXNN
30. 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. EDN: CBDCNC doi: 10.37903/vsgma.2022.3.6
31. 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. EDN: UHOVFR
32. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования при ишемии головного мозга // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. Т. 162, № 8. С. 173–177. EDN: WHHGMP
33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического прекондиционирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 1. С. 37–44. EDN: PHNAKT doi: 10.7816/RCF17137-44
34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003. Т. 66, № 4. С. 9–11. EDN: SVZUBT
35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
36. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакология и биологическая наркологию*. 2007. Т. 7, № 2. С. 1500–1509. EDN: HZUPNJ
37. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды // *Русский медицинский журнал*. 2010. Т. 18, № 26. С. 1521–1526. EDN: PYFFFF
38. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview // *Stroke*. 2009. Vol. 40, N. 3S1. P. 111–114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877
39. 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. EDN: IUZEXY doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
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. EDN: UNKYAO doi: 10.17816/RCF21135-48
41. 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. EDN: MOXYUL
42. 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. EDN: MPBVTV
43. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксанта в лечении митохондриальных дисфункций // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 19, № 1. С. 41–55. EDN: TMVTOL
44. 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.
45. Bodhankar S., Chen Y., Vandenberg A.A., et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke // *Metab Brain Dis*. 2013. Vol. 28, N. 3. P. 375–386. doi: 10.1007/s11011-013-9413-3

REFERENCES

1. Belskaya GN. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):117–122. (In Russ.) EDN: SIQGGT doi: 10.17116/jnevro2021121101117
2. Mirzoyan RS, Ganshina TS. *Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraine*. Moscow: Tretiakov; 2022. 370 p. (In Russ.)
3. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN, Vorobieva VV. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2019;17(4):31–42. (In Russ.) EDN: SHCYZM doi: 10.17816/RCF17431-42
4. Levchenkova OS, Kulagin KN, Novikov VE. Cerebroprotective action of pharmacological and hypoxic preconditioning in brain ischemia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(2):15–21. (In Russ.) EDN: YPCMX
5. Levchenkova OS, Novikov VE, Kulagin KN, Ponomareva NS. Influence of combined pharmacological and hypoxic preconditioning

- on animal survival and functional activity of CNS during model cerebral ischemia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2016;79(6):3–8. (In Russ.) EDN: WCOGFF doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-6-3-8
6. Levchenkova OS, Novikov VE, Pogilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2014;13(4):24–33. EDN: TNHKB
7. Novikov VE, Levchenkova OS. Perspectives of use of inducers of the hypoxia adaptation factor in therapy of ischemic diseases. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014;(5):132–138. EDN: TKZNB
8. Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M. Metabolic suppression is the key to successful neuroprotection. *Stroke*. 2008;(6). Available from: <http://stroke-journal.ru> (In Russ.)
9. Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):16–24. (In Russ.) EDN: VPLXBD doi: 10.15690/vramn626
10. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):36–49. (In Russ.) EDN: OMTYRF doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6
11. Duma SN. Evaluation of clinical effectiveness of gaba-ergic neuroprotectors in the treatment of cognitive disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy I-II stage. *Farmateka*. 2010;(13):119–123. (In Russ.) EDN: MWCMLP
12. Levchenkova OS, Novikov VE. Antihypoxants: possible mechanisms of action and their clinical uses. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2011;10(4):43–57. (In Russ.) EDN: PBSYIX
13. Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation. *I.P. Pavlov Russian medical biological herald*. 2014;22(2):133–143. (In Russ.) EDN: SIVUYD
14. Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. *Pharmacological correctors of hypoxia*. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: N-L, 2010. 912 p. (In Russ.)
15. Namura S, Ooboshi H, Liu J, et al. Neuroprotection after cerebral ischemia. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1278(1):25–32. doi: 10.1111/nyas.12087
16. Loktin EM, Kokhno VN, Shmakov AN, et al. Neuroprotective treatment of acute stroke. The efficacy of Cellex application. *Nervous diseases*. 2023;(1):60–65. (In Russ.) EDN: VHAFBV doi: 10.24412/2226-0757-2023-12846
17. Novikov VE, Levchenkova OS. Erythropoietin and vascular endothelial growth factor level in normoxia and in cerebral ischemia under pharmacological and hypoxic preconditioning. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2020;66(4):339–344. (In Russ.) EDN: XDXXCGU doi: 10.18097/PBMC20206604339
18. Marmolejo-Martínez-Artesero S, Casas C, Romeo-Guitart D. Endogenous mechanisms of neuroprotection: To boost or not to boost. *Cells*. 2021;10(2):370. doi: 10.3390/cells10020370
19. Sergeev DV, Piradov MA. Neuroprotection – a strategic direction in the treatment of ischemic stroke. *RMJ*. 2010;18(8):441–445. (In Russ.) EDN: PIQBVD (In Russ.)
20. Sergeev DV, Domashenko MA, Piradov MA. Pharmacological neuroprotection in stroke in clinical practice: new perspectives. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):86–91. (In Russ.) EDN: YQQMKB doi: 10.17116/jnevro20171174186-91
21. Ford GA. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;153(S1):112–119. doi: 10.1038/sj.bcp.0707654
22. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its modulators in cell adaptation to hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2014;13(2):48–54. (In Russ.) EDN: SXSRQH
23. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(2):38–46. (In Russ.) EDN: WFETDV doi: 10.17816/RCF14238-46
24. Pogilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2015;14(4):35–41. (In Russ.) EDN: VNVYFZ
25. Grupke S, Hall J, Dobbs M, et al. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;129:1–9. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013
26. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase in mechanisms of cell adaptation and its pharmacological regulation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(1):14–22. (In Russ.) EDN: VVVMDB
27. Ginsberg MD. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation. *Progr Neurobiol*. 2016;145-146:46–77. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.002
28. Klipa TYaV, Eremenko AA, Shepelyuk AN, Antonov IO. Pharmacological neuroprotection in cardiosurgery (part I): drugs for general anesthesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(4):43–49. (In Russ.) EDN: UBYSXN
29. Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2014;12(2):28–35. (In Russ.) EDN: SNYXNN
30. Novikov VE, Ponamareva NS, Pogilova EV. Aquaporins in the physiology and pathology of the central nervous system and prospects for their use as pharmacological targets. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2022;21(3):49–61. (In Russ.) EDN: CBDCNC doi: 10.37903/vsgma.2022.3.6
31. Pogilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2015;14(2):13–22. (In Russ.) EDN: UHOVFR
32. Levchenkova OS, Novikov VE, Parfenov EA, Kulagin KN. Neuroprotective effect of antioxidants and moderate hypoxia as combined preconditioning in cerebral ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(8):173–177. (In Russ.) EDN: WHHGMP
33. Novikov VE, Levchenkova OS, Klimkina EI, Kulagin KN. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2019;17(1):37–44. (In Russ.) EDN: PHNAKT doi: 10.7816/RCF17137-44
34. Novikov VE, Maslova NN. The effect of mexidol on the course of posttraumatic epilepsy treatment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(4):9–11. (In Russ.) EDN: SVZUBT
35. Novikov VE, Ponamareva NS, Shabanov PD. *Aminothiol antihypoxants in traumatic cerebral edema*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb; 2008. 176 p. (In Russ.)
36. Novikov VE. Potentialities of pharmacological neuroprotection in traumatic brain injury. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(2):1500–1509. (In Russ.) EDN: HZUPNJ

- 37.** Sergeev DV. Neuroprotection in ischemic stroke: are hopes justified. *RMJ*. 2010;18(26):1521–1526. (In Russ.) EDN: PYFFFF
- 38.** Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke*. 2009;40;(3S1):111–114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877
- 39.** Pogilova EV, Novikov VE. Pharmacodynamics and clinical application of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. (In Russ.) EDN: IUZEXY doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
- 40.** Ponamareva NS, Novikov VE, Pogilova EV. Prospects of pharmacological regulation of aquaporin function in CNS diseases. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2023;21(1):35–48. (In Russ.) EDN: UNKYAO doi: 10.17816/RCF21135-48
- 41.** Novikov VE, Kovaleva LA. The effect of agents with nootropic activity on oxidative phosphorylation in brain mitochondria in acute craniocerebral trauma. *Experimental and clinical pharmacology*. 1997;60(1):59–61. (In Russ.) EDN: MOXYUL
- 42.** Novikov VE, Kovaleva LA. The effect of nootropics on the function of brain mitochondria during the course of craniocerebral trauma in the age aspect. *Experimental and clinical pharmacology*. 1998;61(2):65–68. (In Russ.) EDN: MPBBTV
- 43.** Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):41–55. (In Russ.) EDN: TMVTOL
- 44.** Novikov VE, Sharov AN. Effect of GABAergic agents on oxidative phosphorylation in brain mitochondria in traumatic brain edema. *Pharmacology and Toxicology*. 1991;54(6):44–46. (In Russ.)
- 45.** Bodhankar S, Chen Y, Vandenbark AA, et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke. *Metab Brain Dis*. 2013;28(3):375–386. doi: 10.1007/s11011-013-9413-3

ОБ АВТОРАХ

***Василий Егорович Новиков**, д-р мед. наук, профессор, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: nau@sgmu.info

Елена Васильевна Пожилова, канд. мед. наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Vasiliy E. Novikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, Smolensk State Medical University; address: 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia; ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: nau@sgmu.info

Elena V. Pozhilova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author