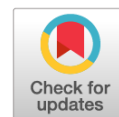


DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642078>

Перспективы фармакологической регуляции физиологических механизмов адаптации при цереброваскулярной недостаточности

В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова, Н.Э. Усачева, К.Д. Загнет

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

При цереброваскулярной недостаточности нейропротективная фармакотерапия проводится по двум стратегическим направлениям: блокада патофизиологических реакций ишемических каскадов и повышение толерантности нейронов мозга к ишемии/гипоксии. Такой подход к фармакотерапии пациентов с ишемическими поражениями головного мозга — залог эффективной нейропротекции. Фармакологическая блокада индуцированных ишемией патофизиологических реакций достигается применением лекарственных средств, воздействующих на патогенетические мишени в динамике ишемического процесса, что позволяет блокировать развитие нейротоксических эффектов и снизить вероятность функциональных и структурных изменений в нейронах. Обсуждаются перспективы фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности путем активации эндогенных механизмов адаптации. Анализируются результаты собственных исследований и данных литературы по изучению эффективности и безопасности применения различных фармакотерапевтических средств, нейропротективный эффект которых обусловлен активацией физиологических механизмов адаптации клеток к ишемии/гипоксии. Представлено фармакотерапевтическое обоснование выбора и фармакодинамика средств для стимуляции физиологических механизмов нейропротекции (процессы нейротрофики и нейропластичности). Нейропротективная 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. Выбор лекарственных средств для реализации целей фармакологической нейропротекции путем активации физиологических механизмов адаптации зависит от периода нейропротекции и предполагаемых мишеней для фармакологического воздействия.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; цереброваскулярная недостаточность; фармакологическая нейропротекция; физиологические механизмы адаптации.

Как цитировать

Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Усачева Н.Э., Загнет К.Д. Перспективы фармакологической регуляции физиологических механизмов адаптации при цереброваскулярной недостаточности // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 11–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642078>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642078>

Prospects of pharmacological regulation of physiological adaptation mechanisms in cerebrovascular insufficiency

Vasiliy E. Novikov, Elena V. Pozhilova, Natalia E. Usacheva, Ksenia D. Zagnet

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

In cerebrovascular insufficiency, neuroprotective pharmacotherapy is usually carried out in 2 strategic directions: blockade of pathophysiological reactions of ischemic cascades and increase in the tolerance of brain neurons to ischemia/hypoxia. This approach to pharmacotherapy of patients with ischemic brain damage is the key to effective neuroprotection. Pharmacological blockade of ischemia-induced pathophysiological reactions is achieved by using drugs that affect pathogenetic targets in the dynamics of the ischemic process, which allows blocking the development of neurotoxic effects and reducing the likelihood of functional and structural changes in neurons. The work discusses the prospects for pharmacotherapy of cerebrovascular insufficiency through activation of endogenous adaptation mechanisms. The author's own research and other sources data on the efficacy and safety of various pharmacotherapeutic agents are analyzed. The neuroprotective effects of these agents are based on activating physiological mechanisms of cellular adaptation to ischemia/hypoxia. A pharmacotherapeutic rationale is given for selecting and evaluating the pharmacodynamics of agents aimed at stimulating physiological mechanisms of neuroprotection (including neurotrophic and neuroplasticity processes). Neuroprotective pharmacotherapy for both acute cerebrovascular accidents 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. The selection of pharmacological agents for implementing pharmacological neuroprotection by activating physiological adaptation mechanisms depends on the neuroprotection period and the intended pharmacological targets.

Keywords: cerebral ischemia; cerebrovascular insufficiency; pharmacological neuroprotection; physiological adaptation mechanisms.

To cite this article

Novikov VE, Pozhilova EV, Usacheva NE, Zagnet KD. Prospects of pharmacological regulation of physiological adaptation mechanisms in cerebrovascular insufficiency. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):11–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642078>

ВВЕДЕНИЕ

При цереброваскулярной недостаточности нейропротективная фармакотерапия, как правило, проводится по 2 стратегическим направлениям: блокада патофизиологических реакций ишемических каскадов и повышение толерантности нейронов мозга к ишемии/гипоксии. Такой подход к фармакотерапии пациентов с ишемическими поражениями головного мозга — залог эффективной нейропротекции [1, 2].

Фармакологическая блокада индуцированных ишемией патофизиологических реакций достигается применением лекарственных средств, воздействующих на патогенетические мишени в динамике ишемического процесса, что позволяет блокировать развитие нейротоксических эффектов и снизить вероятность функциональных и структурных изменений в нейронах [3]. В последние годы показано [4–7], что эффективность нейропротективной фармакотерапии существенно повышается, если одновременно с блокадой патофизиологических реакций ишемических каскадов активировать эндогенные механизмы адаптации. С этой целью используют лекарственные средства, воздействующие на механизмы физиологической нейропротекции. Физиологическая нейропротекция реализуется прежде всего через адаптивную активацию нейрометаболических и нейромедиаторных реакций (процессы нейротрофики и нейропластичности), что способствует повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии, стимулирует репаративные процессы и восстановление функций центральной нервной системы (ЦНС).

Выявлены физиологические мишени, ассоциированные с механизмами регуляции гомеостаза клеток при состояниях ишемии и гипоксии. С помощью фармакологического воздействия на эти мишени возможно модулировать эндогенные процессы адаптации клеток к воздействию неблагоприятных факторов (гипоксия, ишемия, травма). Такими мишенями могут являться, например, фактор адаптации к гипоксии (HIF) [8, 9], другие регуляторные белки и нейротрофические факторы, отдельные нейромедиаторы. Для многих фармакологических соединений установлена связь их нейропротективных свойств с воздействием на эндогенные механизмы адаптации [10–12], что проявлялось повышением устойчивости нейронов к ишемии/гипоксии [13]. Некоторые фармакологические средства подобного механизма нейропротекторного действия успешно прошли клинические испытания и внедрены в практическое здравоохранение в качестве нейропротекторов [14–16].

В настоящее время при ишемических поражениях головного мозга считается научно обоснованным подход к проведению комбинированной фармакологической нейропротекции, включающей в том числе лекарственные средства, которые активируют эндогенные (физиологические) механизмы адаптации нейронов (процессы нейропластичности и нейротрофики) [16, 17]. Для этих целей

используются лекарственные средства с различной фармакодинамикой, воздействующие на физиологические мишени регуляции активности метаболических и медиаторных процессов в нейронах и всей ЦНС. 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.

Цель работы — оценка эффективности и перспектив клинического применения при ишемических поражениях головного мозга лекарственных средств, активирующих физиологические механизмы адаптации клеток к ишемии/гипоксии.

МЕХАНИЗМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Под физиологической нейропротекцией понимают комплекс генетически детерминированных реакций и механизмов, препятствующих повреждающему действию различных экзогенных и эндогенных факторов на нервную клетку. Эти физиологические механизмы адаптации работают в постоянном режиме, обеспечивая адекватную функцию ЦНС в различных условиях обитания организма, в том числе адаптацию клеток к ишемии/гипоксии [4]. Физиологическая нейропротекция в естественных условиях проявляется активацией ряда физиологических процессов и биохимических реакций, повышающих устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам [5, 6, 11]. В совокупности эти механизмы адаптации в основном реализуются в виде таких физиологических процессов, как нейропластичность и нейротрофика.

Нейропластичность — процесс постоянной структурной и функциональной перестройки (трансформации) нейрональных сетей под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов, выражающийся в образовании новых синапсов и синаптических взаимодействий, изменении активности нейротрансмиттеров и синаптической передачи, других адаптивных изменений, которые в результате обеспечивают нормальное функционирование нервных клеток в новых изменившихся условиях [4, 18]. В нейропластичности значимую роль играют нейрорегулины (фактор холинергической дифференциации, фактор индукции активности рецепторов к ацетилхолину, фактор промоции активности и др.).

Нейротрофика также представляет собой естественный физиологический процесс, с которым связаны пролиферация, миграция, дифференцировка нейрональных предшественников и функционирование нервных клеток. В основе нейротрофики лежат нейрометаболические реакции. Она обеспечивает нормальное функционирование нейронов и всей ЦНС в естественных условиях и их

выживание в условиях патологии. Ведущими триггерами процессов нейротрофики выступают нейротрофические факторы. К настоящему времени установлено, что семейство нейротрофинов включает фактор роста нейронов, нейротрофины NT-3, NT-4/5, NT-6, нейротрофические цитокины, нейротрофический фактор клеток глии, фактор некроза опухоли и др.

Определенная роль в регуляции нейротрофики и нейропластичности отводится факторам роста и регуляторным пептидам (факторы роста и дифференциации клеток, инсулиноподобные ростовые факторы и участвующие в образовании синапсов белки, ростовой фактор ангиогенеза, нейроиммунотрофины и др.). Регулирующее влияние на эти процессы оказывают также нейромедиаторные системы и нейротрансмиттеры, паракринные сигнальные молекулы, нейропептиды, факторы транскрипции, половые гормоны, цитокины и др. [19, 20].

Таким образом, в основе физиологической нейропротекции лежат механизмы процессов нейротрофики и нейропластичности. Это фундаментальные биологические процессы, естественно и постоянно протекающие в нервной системе, что позволяет поддерживать ее гомеостаз при воздействии на ЦНС различных эндогенных и экзогенных факторов. Однако в условиях массивного воздействия неблагоприятных факторов (ишемия, гипоксия и др.) механизмы физиологической нейропротекции не компенсируют возникающие изменения, в результате чего развиваются те или иные патофизиологические реакции и неврологические заболевания.

Активировать механизмы физиологической адаптации возможно путем фармакологического воздействия на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности — базовыми процессами нейропротекции. Например, такими мишенями могут выступать митохондриальные структуры, клеточные ферменты, ростовые факторы и др. [9, 10, 22]. В качестве стимуляторов физиологических механизмов нейропротекции рассматриваются препараты нейротрофических факторов, нейромедиаторы и нейропептиды, другие регуляторные пептиды и сигнальные молекулы, способные активировать эндогенные защитные системы и повышать устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам [23, 24].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

В настоящее время существуют убедительные экспериментальные и клинические доказательства того, что стимуляция физиологических механизмов адаптации на клеточном и сетевом уровнях приводит к повышению устойчивости нейронов к воздействию патогенных факторов и способствует восстановлению их функциональной активности за счет компенсаторных процессов [7, 9, 17].

Фармакологическая регуляция механизмов физиологической нейропротекции открывает новые фармакотерапевтические возможности для предотвращения поражения нейронов и улучшения их функции при ишемии/гипоксии и других поражениях головного мозга, для предупреждения развития нейродегенеративных изменений при цереброваскулярной недостаточности.

Нейротрофические факторы и их аналоги. Перспективным классом молекул, которые стимулируют эндогенные механизмы устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям и могут обеспечить эффективную нейропротекцию, принято считать нейротрофические факторы и их аналоги. Преимущество нейротрофинов в том, что они оказывают плеiotропное действие, которое одновременно направлено как на прерывание патологических реакций ишемических каскадов, 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.

Одним из наиболее изученных пептидных трофических факторов сегодня является эритропоэтин, препараты которого применяют в клинической практике для стимуляции эритропоэза. Установлено, что большинство клеток ЦНС способны секретировать эритропоэтин. Более того, его секреция возрастает в условиях гипоксии мозга и эксайтотоксичности, что позволяет предположить регуляторную роль эритропоэтина в нейропротекции. На экспериментальных моделях инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) изучены нейропротективные свойства эритропоэтина. Установлено, что его применение уменьшает зону повреждения и стимулирует восстановление функциональной активности ЦНС [25]. Предполагается, что механизм нейропротективного эффекта эритропоэтина 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 [26].

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 [27]. 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 [8]. 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 [28].

С учетом столь значимой регуляторной роли HIF-1 α в процессах адаптации, в настоящее время активно 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 (альдолазы, 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. [29, 30].

Важная особенность белка HIF-1 α состоит в том, 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 2 основные группы: активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α ; ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α [8]. 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 [31].

Один из способов стабилизации HIF — ингибирование пролилгидроксилаз (PHD), под влиянием которых происходит процесс гидроксилирования HIF-1 α . Выявлено, что ингибиторы PHD обеспечивают значительную нейропротекцию в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [32]. 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, роксадустата¹) в лечение анемий при заболеваниях почек [33].

Одним из первых низкомолекулярных ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, используемых для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек, был внедрен роксадустат [34]. 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 (роксадустат¹, дапродустат¹, вададустат¹, молидустат¹, дезидустат¹ и энародустат¹) показал значительное повышение уровня гемоглобина по сравнению с плацебо. Однако 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 позволяет использовать их для фармакологического preconditionирования при ишемии тканей [35]. Ингибиторы HIF-1 пролилгидроксилаз стабилизируют HIF и увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в противо-ишемическую защиту, в частности генов EPO и VEGF. Фармакологическое ингибирование HIF-PHD теоретически может повысить эффективность терапии инсульта и инфаркта миокарда [36]. В экспериментах использование роксадустата увеличивало выживаемость крыс при моделировании инсульта, а также улучшало восстановление неврологических функций у животных, что авторы связали с усилением аутофагии под действием препарата через сигнальный путь HIF-1 α /BNIP3 [37]. Действие роксадустата изучалось и на других экспериментальных моделях. Подкожное введение роксадустата до ишемии с последующей реперфузией значимо уменьшало размер инфаркта и подавляло активность креатининкиназы плазмы, переключая метаболизм с аэробного на анаэробное дыхание [38].

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, повышение сердечно-сосудистого риска и стимуляцию роста опухоли. Определенная мультитаргетность в фармакодинамике роксадустата и других дустатов вызывает опасения по поводу их безопасности. Наиболее распространенная проблема — сердечно-сосудистый риск, который связан с повышением 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 preconditionирования, но их применение в этом случае должно быть непродолжительным. В доклинических исследованиях получены разные результаты их безопасности. Возможность применения индукторов HIF при ишемических поражениях тканей в клинической практике требует особо тщательного и длительного исследования.

Выявлена возможность некоторых донаторов оксида азота (NO) индуцировать активность HIF-1 α (S-нитрозо-N-ацетил-D,L-пеницилламин, S-нитрозоглютамин и др.).

¹ Лекарственное средство не зарегистрировано в РФ.

Процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO реализуется через PI3K/AKT/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 гидроксирования HIF-1 α [9].

В нашей стране среди лекарственных средств с антигипоксическим действием широко распространено применение органических сукцинатсодержащих соединений: этилметилгидроксипиридина сукцинат, меглюмина натрия сукцинат и др. [39]. 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 [9].

Таким образом, перспективы клинического применения активаторов HIF-1 α связывают с их эффективностью при ишемии/гипоксии тканей. HIF-1 α активирует процессы адаптации организма в условиях гипоксии/ишемии, 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 [8]. 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 . Перспективным может быть применение препаратов подобного механизма действия при острой предсказуемой ишемии, например, при операциях на сосудах мозга, сердца или при трансплантации органов, поскольку возможен запуск феномена preconditionирования с помощью индукторов HIF-1 α [9]. Однако вместе с терапевтической эффективностью индукторов HIF следует принимать во внимание их возможные побочные эффекты, в том числе отсроченные нежелательные реакции. Мишенью действия подобных препаратов становится 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 [14, 16].

В научной литературе описана клиническая эффективность и других препаратов с нейротрофическим действием, таких как Церебролизин® и Кортексин® [40, 41].

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 препарата идентично механизмам естественных репаративных процессов, постоянно протекающих в организме, и направлено на нейротрофику и нейропластичность. При цереброваскулярной недостаточности действие препарата проявляется в снижении эксайтотоксичности, инактивации образования свободных радикалов, подавлении воспалительного ответа и торможении процессов некроза и апоптоза. Один из важных механизмов действия препарата — регулирующее влияние на активность протеинкиназ и связанные с этой активацией процессы. Курсовое введение животным с острым нарушением мозгового кровообращения приводило к снижению явлений митохондриальной дисфункции, что выражалось нормализацией энергетического метаболизма, повышением экспрессии раннего гена *c-fos* [42].

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 [41, 43, 44]. Препарат защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы). Кортексин ингибирует перекисное окисление липидов 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 [45]. Применяют кортексин в составе комплексной терапии при нарушениях мозгового кровообращения, ЧМТ, энцефалопатиях различного генеза.

Ноотропные средства. К стимуляторам механизмов физиологической нейропротекции можно отнести ноотропные препараты, которые широко 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 [13, 18].

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 [23]. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявлено нейропротекторное действие препарата Пантогам® (кальция гопантенат), применение которого в течение 8 нед. приводило к редукции психопатологической симптоматики и когнитивных нарушений [46]. 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® представляет собой синтетический аналог АКГГ₄₋₁₀ (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro). Обладает нейромодуляторной, нейротрофической активностью и выраженным ноотропным эффектом. Нейропротективное действие препарата 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 [12, 15].

Ноотропной, антигипоксической и антиоксидантной активностью обладает еще один отечественный препарат Метапрот® (2-этилтиобензимидазола гидробромид), который стимулирует процессы репарации и регенерации [47]. 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 [47, 48].

Во многих клинических исследованиях показана эффективность препарата идебенон у пациентов с когнитивными расстройствами при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Ноотропное средство оказывает метаболическое действие, улучшает обменные процессы в головном мозге, улучшает кровоснабжение и оксигенацию тканей мозга, повышает скорость нейрофизиологических реакций, снижает активность перекисного окисления липидов, предохраняет мембраны нейронов и митохондрий от повреждений. С химической точки зрения идебенон является органическим соединением, может рассматриваться как синтетический аналог Коэнзима Q₁₀ (CoQ₁₀). Он действует как переносчик в электрон-транспортной цепи митохондрий, увеличивает выработку аденозинтрифосфата (АТФ). В качестве потенциального нейропротективного средства идебенон показан к назначению при цереброваскулярных расстройствах, астенических состояниях, психоорганическом синдроме, эмоционально-лабильных расстройствах. Ноотропное действие препарата проявляется через 3–4 нед. приема [49].

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, которые по преобладающему механизму действия можно разделить на 4 основные группы: препараты с нейромедиаторным, с нейротрофическим, с нейрометаболическим и с вазоактивным действием [40]. 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 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, объединяющие черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием [50]. 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 [51, 52]. 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 [53] цитиколин изучали при ишемическом инсульте и ЧМТ, а также у пациентов с последствиями инсульта, когнитивными нарушениями разного генеза и болезни Паркинсона. В результате мета-анализа подтверждена определенная польза от лечения цитиколином при остром ишемическом инсульте. Показано, что применение цитиколина сопровождается более высокой частотой достижения пациентами функциональной независимости [54]. 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 нед.) [53].

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, уменьшает выраженность симптомов когнитивной дисфункции [55].

Васкулярная протекция. Важное значение для эффективной вторичной нейропротекции имеет восстановление функционального состояния сосудистой системы мозга. В связи с этим необходима васкулярная протекция, которая предполагает улучшение эндотелиальной функции сосудов, угнетение апоптоза эндотелиальных клеток, подавление тромбообразования и воспалительных процессов в васкулярном русле [56]. В качестве васкулярных протекторов нередко используют лекарственные средства, воздействующие на гуморальные факторы регуляции функционального состояния сосудистого русла, например, используют статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента 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 [45]. Он повышает утилизацию кислорода клетками, что приводит к улучшению энергетического метаболизма и снижению образования лактата в условиях ишемии. Повышает функциональную активность микрососудистого эндотелия, оказывает положительное влияние на процессы микроциркуляции, что проявляется увеличением скорости капиллярного кровотока. Вазомоторный эффект препарата, вероятно, реализуется благодаря повышению выработки NO сосудистым эндотелием (модуляция функции эндотелиальной синтазы NO), вследствие чего существенно улучшается функциональное состояние гладкомышечного аппарата микрососудов [57]. Нейропротективное действие Актовегин® 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.

Определенное положительное влияние на состояние когнитивных функций оказала терапия пентоксифиллином и винпоцетином пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией при цереброваскулярной недостаточности. Оба препарата используются в медицинской практике как васкулярные протекторы. Однако имеющиеся результаты клинических исследований различаются по методологии и длительности наблюдений, что не позволяет однозначно судить о нейропротективной эффективности этих препаратов.

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 [58, 59]. Подтверждением тому является улучшение нейропластических показателей под влиянием флуоксетина (ингибитор обратного захвата серотонина) у мышей после травмы мозга [20]. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования нейропротективных свойств антидепрессантов с целью фармакотерапевтического обоснования возможности их применения при цереброваскулярной недостаточности.

Фармакологическое preconditioning. Повысить устойчивость нейронов к последующему воздействию ишемического фактора возможно путем

прекондиционирования, в результате чего активируются эндогенные механизмы адаптации. Преко́ндиционирование представляет собой способ метаболической адаптации организма к последующему патологическому воздействию, в данном случае к воздействию ишемического фактора [35, 60, 61]. В последнее время активно изучаются протективные возможности ишемического преко́ндиционирования. В рамках этой концепции для профилактики и терапии ишемического инсульта предлагается использовать препараты, активирующие процессы ишемического преко́ндиционирования. Так, ингибиторы пролилгидроксилаз активируют экспрессию генов эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов, вовлеченных в противоишемическую защиту [10]. Это свидетельствует о том, что фармакологическое ингибирование пролилгидроксилаз может повысить эффективность лечения инсульта.

В научной литературе описаны различные методы и фармакологические агенты для преко́ндиционирования. Например, показан нейропротективный эффект глутаматного преко́ндиционирования в эксперименте с глутаматной цитотоксичностью [62]. Фармакологическое преко́ндиционирование изменяет экспрессию протеинкиназ, факторов транскрипции и других регуляторных белков, что делает организм более устойчивым к последующим различным повреждающим воздействиям [10, 63]. Методы преко́ндиционирования показали свою эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях.

Эффект физических методов преко́ндиционирования можно потенцировать с помощью различных фармакологических агентов. В проведенных в лаборатории СмолГМУ исследованиях установлено, что эффект гипоксического преко́ндиционирования существенно повышают некоторые антигипоксиканты [29, 64, 65]. Их применение вместе с умеренной гипобарической гипоксией в режиме комбинированного преко́ндиционирования показало выраженный нейропротекторный эффект при ишемии мозга у крыс, что проявлялось повышением выживаемости экспериментальных животных, снижением выраженности неврологического дефицита в постишемический период (рис. 1) и положительным влиянием на морфологическую картину на срезах мозга [66–69].

Таким образом, при цереброваскулярной недостаточности в перечень лекарственных средств для фармакологической нейропротекции должны входить средства, активирующие физиологические механизмы адаптации. Наиболее выраженное стимулирующее действие на эндогенные механизмы адаптации оказывают препараты нейротрофических факторов и их аналоги. Для них характерно многоуровневое плеiotропное воздействие как на различные этапы и механизмы патологических каскадов повреждения, так и на процессы восстановления в последующем. Существенную роль в восстановлении функциональной активности ЦНС после ишемического повреждения вносят ноотропные средства, сочетающие в своем спектре активности нейромедиаторное и нейрометаболическое действие.

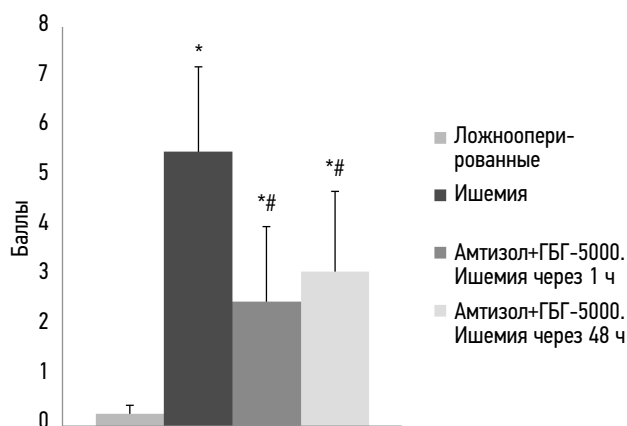


Рис. 1. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии (ГБГ) на неврологический дефицит (по шкале McGraw) у крыс через 1 сут после двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Различия достоверны, $p < 0,05$ (U -тест Манна – Уитни) по сравнению: * — с группой ложнооперированных животных, # — с группой крыс с ишемией

Fig. 1. The effect of amthysol and moderate hypobaric hypoxia (HBH) on neurological deficit (assessed using the McGraw scale) in rats 1 day after bilateral common carotid artery occlusion. Differences are considered significant at $p < 0.05$ (Mann–Whitney U test) compared with the following groups: * — sham-operated group, # — "Ischemia" group

Важное значение для успешной нейропротективной фармакотерапии в период вторичной нейропротекции имеет восстановление функционального состояния сосудистой системы мозга, что требует применения васкулярных протекторов. Повысить толерантность нейронов головного мозга к последующему воздействию ишемии/гипоксии возможно путем фармакологического преко́ндиционирования, а также путем фармакологического потенцирования эффекта ишемического или гипоксического преко́ндиционирования. 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, но и активацию эндогенных механизмов адаптации, которые реализуются такими процессами, как нейропластичность и нейротрофика. Воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности, возможно активировать физиологические механизмы адаптации. Механизмы нейропротекции, связанные с нейротрофикой и нейропластичностью, представляют собой

важные физиологические мишени для фармакологического воздействия при цереброваскулярной недостаточности. 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 осуществляется с учетом потенциальных мишеней для фармакологического воздействия. В качестве стимуляторов физиологических механизмов нейропротекции возможно использование препаратов нейротрофических факторов и их аналогов, комбинированных препаратов с нейротрофическими свойствами, нейрометаболических стимуляторов и ноотропных средств, нейромедиаторов и васкулярных протекторов, регуляторных белков и других сигнальных молекул, способных активировать эндогенные защитные системы и повышать устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам. При цереброваскулярной недостаточности повысить толерантность нейронов к ишемии/гипоксии возможно путем фармакологического потенцирования эффекта гипоксического/ишемического прекоondicionирования, используя для этих целей лекарственные средства с антигипоксической активностью. Применение препаратов, потенцирующих эффект прекоondicionирования, 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 включать активаторы эндогенных механизмов адаптации. 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.

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, Н.Э. Усачева, К.Д. Загнет — анализ данных, написание статьи.

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

Authors' contribution: All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The contribution of each author: V.E. Novikov, the development of a general concept; V.E. Novikov, E.V. Pozhilova, N.E. Usacheva, K.D. Zagnet, data analysis, writing an article.

Competing interests: The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing: The authors state that there is no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: possible approaches. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(1):23–32. EDN: ZZEGEE doi: 10.17816/phbn626125
2. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (Part 2. Possible approaches to pharmacological neuroprotection). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(2):54–64. EDN: CLCRVT doi: 10.37903/vsgma.2024.2.6
3. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (Part 3. Justification of the choice and pharmacodynamics of drugs for blockade of ischemic cascades). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(3):47–60. EDN: DZGXGB doi: 10.37903/vsgma.2024.3.6
4. Novikov VE. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (Part 1. Physiological and pathogenetic targets for pharmacological neuroprotection). *Vestnik of the Smolensk*

State Medical Academy. 2024;23(1):35–47. EDN: GSQPVA doi: 10.37903/vsgma.2024.1.5

- 5. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova 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. EDN: WFETDV doi: 10.17816/RCF14238-46
- 6. Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its pharmacological modulators. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):29–36. EDN: VVEOFT doi: 10.17816/RCF14129-36
- 7. Ponamareva NS, Novikov VE, Pozhilova EV. Prospects of pharmacological regulation of aquaporin function in CNS diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):35–48. EDN: UNRYAO doi: 10.17816/RCF21135-48
- 8. Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of the regulatory factor of hypoxia adaptation. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;(2):133–143. EDN: SIVUYD

9. Novikov VE, Levchenkova OS. Perspectives of use of inducers of the hypoxia adaptation factor in therapy of ischemic diseases. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2014;51(5):132–138. EDN: TKZNB
10. Novikov VE, Levchenkova OS. Erythropoietin and vascular endothelial growth factor level in normoxia and in cerebral ischemia under pharmacological and hypoxic preconditioning. *Biomedical Chemistry*. 2020;66(4):339–344. EDN: XDXXGU doi: 10.18097/PBMC20206604339
11. Novikov VE, Ponamareva NS, Pozhilova 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. EDN: CBDCNC doi: 10.37903/vsgma.2022.3.6
12. Pozhilova EV, Novikov VE. Pharmacodynamics and clinical application of ACTH_{4–10} neuropeptide. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. EDN: IUZEXY doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
13. Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, et al.; Belevitin AB, editor. *Pharmacological correctors of hypoxia*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2010. 911 p. (In Russ.) EDN: QLYCVF
14. Belskaya GN. Modern neuroprotection in the complex treatment of patients with cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):117–122. EDN: SIQGGT doi: 10.17116/jnevro2021121101117
15. Kozakov AYu, Chugunov AV, Umarova HYa. Neuropeptides as metabolic agents in cerebrovascular disease. *Doctor.Ru*. 2013;83(5):12–17. EDN: RDFSAL
16. Loktin EM, Kohno VN, Shmakov AN, et al. Neuroprotective treatment of acute stroke. The efficacy of cellex application. *Nervous diseases*. 2023;1(1):60–65. EDN: VHAFBV doi: 10.24412/2226-0757-2023-12846
17. Marmolejo-Martínez-Artesero S, Casas C, Romeo-Guitart D. Endogenous mechanisms of neuroprotection: to boost or not to boost. *Cells*. 2021;10(2):1–21. EDN: IIMVGU doi: 10.3390/cells10020370
18. Novikov VE. *Possibilities of pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency*. Moscow: Rhythm; 2024. 148 p. (In Russ.)
19. Lucassen PJ, Oomen CA, Meerlo P, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(1):1–17. EDN: NAQVGN doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.08.003
20. 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. *J Neurotrauma*. 2011;28(2):259–268. doi: 10.1089/neu.2010.1648
21. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase in the mechanisms of cellular adaptation and its pharmacological regulation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(1):14–22. EDN: VVVMDB
22. Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. The regulatory role of mitochondrial pora and the possibility of its pharmacological modulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(3):13–19. EDN: TEONTP
23. Novikov VE, Sharov AN. The effect of GABAergic agents on oxidative phosphorylation in the mitochondria of the brain in its traumatic edema. *Pharmacology and Toxicology*. 1991;54(6):44–46. (In Russ.)
24. Pozhilova EV, Novikov VE, Abolmasov NN, et al. Neuropeptide Acth_{4–10} accelerates the adaptation of patients to dental prostheses. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022;21(1):17–25. EDN: SZGMRE doi: 10.37903/vsgma.2022.1.3
25. Hasselblatt M, Ehrenreich H, Siren AL. The brain erythropoietin system and its potential therapeutic exploitation in brain disease. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006;18(2):132–138. EDN: MEUOCR doi: 10.1097/00008506-200604000-00007
26. Xenocostas A, Cheung WK, Farrell F, et al. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(3):189–195. EDN: IQUJRY doi: 10.1007/s00228-005-0896-7
27. Semenza GL. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:379–403. EDN: YRABRC doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637
28. Lukyanova LD. *Signaling mechanisms of hypoxia*. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2019. 215 p. (In Russ.) EDN: ZXWRHB
29. Novikov VE, Kulagin KN, Levchenkova OS, et al. Influence of preconditioning by amitizol and moderate hypoxia on brain mitochondrial function under experimental normoxia/cerebral ischemia conditions. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019;82(12):3–8. EDN: WDPYUW doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-3-8
30. Sandoel A, Kohler I, Fellmann C, et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase. *Nature*. 2010;465(7298):577–583. doi: 10.1038/nature09141
31. Novikov VE, Levchenkova OS. Pharmacological regulation possibilities of hif for its' mediated pathologies in clinical practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2024;79(3):261–270. EDN: AIJRMA doi: 10.15690/vramn17946
32. Sergesketter AR, Cason RW, Ibrahim MM, et al. Perioperative treatment with a prolyl hydroxylase inhibitor reduces necrosis in a rat ischemic skin flap model. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(4):769–779. EDN: PIUVWQ doi: 10.1097/PRS.0000000000005441
33. Semenza GL. Breakthrough science: hypoxia-inducible factors, oxygen sensing, and disorders of hematopoiesis. *Blood*. 2022;139(16):2441–2449. EDN: UFJVXR doi: 10.1182/blood.2021011043
34. Mahajan R, Samanthula G, Srivastava S, et al. A critical review of Roxadustat formulations, solid state studies, and analytical methodology. *Heliyon*. 2023;9(6):e16595. EDN: KHKCLL doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16595
35. Levchenkova OS., Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(1):16–24. EDN: VPLXBD doi: 10.15690/vramn626
36. Savyuk M, Krivonosov M, Mishchenko T, et al. Neuroprotective effect of HIF Prolyl Hydroxylase inhibition in an in vitro hypoxia model. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):662. EDN: CLLSUX doi: 10.3390/antiox9080662
37. 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;15(6):2237–2274. doi: 10.18632/aging.204611
38. Lu F, Kato J, Toramaru T, Zhang M, et al. Pharmacological ischemic conditioning with roxadustat does not affect pain-like behaviors but mitigates sudomotor impairment in a murine model of deep hind paw incision. *J Pain Res*. 2023;16:573–587. EDN: UQBLKQ doi: 10.2147/JPR.S397054
39. Novikov VE, Maslova NN. The effect of mexidol on the course of posttraumatic epilepsy treatment. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2003;66(4):9–11. EDN: SVZUBT

40. Levin OS, Dudarova MA, Usoltseva NI. Diagnosis and treatment of post-stroke cognitive impairment. *Consilium medicum*. 2010;12(2):5–12. (In Russ.) EDN: RBOCYL
41. Studenikin VM, Balkanskaya SV, Pak LA, Shelkovsky VI. The use of cortexin in pediatric neurology: experience and prospects. *Pharmateca*. 2008;(14):16–22. (In Russ.) EDN: KBCFVZ
42. Belenichev IF, Dunaev VV, Pavlov SV. Neuroprotector effect of cerebrocurin under acute cerebral stroke model conditions. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(2):6–9. (In Russ.) EDN: TNKCAZ
43. Gomazkov OA. Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(8):99–104. EDN: UKQWZV doi: 10.17116/jnevro20151158199-104
44. Nemkova SA, Zavadenko NN, Suvorinova NYu. Use of cortexin in the multimodal neurorehabilitation of children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;(3):37–44. (In Russ.) EDN: TXOHID
45. Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254493. EDN: SGAAUA doi: 10.1371/journal.pone.0254493
46. Duma SN. Evaluation of clinical effectiveness of gaba-ergic neuroprotectors in the treatment of cognitive disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy I-II stage. *Pharmateca*. 2010;(13):119–123. EDN: MWCMLP
47. Shabanov PD. Neuroprotector metaprot: mechanism of action and new clinical uses. *Consilium medicum*. 2010;12(2):140–144. (In Russ.) EDN: RBODIB
48. Novikov VE, Ponamareva NS, Shabanov PD. *Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema*. Saint-Petersburg: Elbi-SPb; 2008. 176 p. (In Russ.) EDN: QLTNKZ
49. Rachin AP, Averchenkova AA. Idebenone (noben) — from theory to practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5):81–84. EDN: NZFFKV
50. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):264–269. EDN: ZIXGWB doi: 10.1016/j.jns.2007.01.043
51. Álvarez-Sabín J, Román G. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sciences*. 2013;3(3):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395
52. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Revista de Neurología*. 2022;75(Suppl 5):S1–89. doi: 10.33588/rn.75s05.2022311
53. 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
54. Secades J, Oudovenko N, Alvarez-Sabín J, et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984–1996. EDN: XTAVFL doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010
55. Mishchenko TS, Mishchenko VN, Lapshina IA. Gliatilin in the treatment of post-stroke patients. *International Neurological Journal*. 2016;82(4):25–31. EDN: XCNKSN doi: 10.22141/2224-0713.4.82.2016.77696
56. Solovyova EYu, Mironova OP, Baranova OA, et al. Free radical processes and antioxidant therapy in cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;108(6):37–42. (In Russ.) EDN: JTMLNP
57. Fedorovich AA, Rogoza AN, Kanishcheva EM, et al. Dynamics of the functional activity of the microvascular endothelium during an acute pharmacological test with the drug actovegin. *Consilium medicum*. 2010;12(2):77–85. (In Russ.) EDN: RBODDB
58. Burns MM, Greenberg DA. Antidepressants in the treatment of stroke. *Exp Rev Neurotherapeutics*. 2010;10(8):1238–1241. doi: 10.1586/ern.10.96
59. Schiavan AP, Milani H, Romanini CV, et al. Imipramine enhances cell proliferation and decreases neurodegeneration in the hippocampus after transient global cerebral ischemia in rats. *Neurosci Letters*. 2010;470(1):43–48. doi: 10.1016/j.neulet.2009.12.052
60. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(1):69–79. EDN: YXHXPI
61. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):36–49. EDN: OMTYRF doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6
62. Sragovich S, Bromberg Y, Sperling O, et al. Molecular alterations associated with the NMDA preconditioning-induced neuroprotective mechanism against glutamate cytotoxicity. *J Molec Neurosci*. 2012;47(3):519–532. EDN: NVPJIF doi: 10.1007/s12031-011-9668-2
63. Levchenkova OS, Novikov VE, Abramova ES, et al. The signaling mechanism of the protective effect of combined preconditioning with amtsol and moderate hypoxia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;164(9):298–301. (In Russ.) EDN: ZGCGHX
64. Levchenkova OS, Novikov VE, Kulagin KN, et al. 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
65. Levchenkova OS, Novikov VE, Parfenov EhA, et al. Neuroprotective effect of antioxidants and moderate hypoxia in the mode of combined preconditioning in cerebral ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(8):173–177. (In Russ.) EDN: WHHGMP
66. 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: YPCMXX
67. Levchenkova OS, Novikov VE, Korneva YS, et al. Combined preconditioning reduces the negative effect of cerebral ischemia on the morphofunctional state of the central nervous system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(4):507–512. EDN: NAETUN doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-507-512
68. Novikov VE, Levchenkova OS, Klimkina EI, et al. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):37–44. EDN: PHNAKT doi: 10.7816/RCF17137-44
69. Novikov VE, Levchenkova OS, Korneva YuS. Morphological changes in the hippocampus of the rat brain in ischemia and in conditions of combined preconditioning. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(2):117–126. EDN: GIWZVV doi: 10.17816/phbn626415

ОБ АВТОРАХ

***Василий Егорович Новиков**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;
ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028;
e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

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

Наталья Эдуардовна Усачева, канд. фарм. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-4416-4344; eLibrary SPIN: 1512-1336;
e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Ксения Дмитриевна Загнет, ассистент;
ORCID: 0000-0003-0761-7129; eLibrary SPIN: 9179-0791;
e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

AUTHORS INFO

***Vasiliy E. Novikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 28 Krupskaya st., Smolensk, 214019, Russia;
ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028;
e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

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

Natalia E. Usacheva, Cand. Sci. (Pharmacology),
Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-4416-4344;
eLibrary SPIN: 1512-1336; e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Ksenia D. Zagnet, Assistant;
ORCID: 0000-0003-0761-7129; eLibrary SPIN: 9179-0791;
e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author