

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**PSYCHOPHARMACOLOGY
AND BIOLOGICAL NARCOLOGY**



**TOM 16
VOLUME 16**

**ВЫПУСК 1
ISSUE 1**

2025

FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

**The journal was founded
in Saint Petersburg in 2000**

Published quarterly

INDEXING

elibrary.ru

[Lens](#)

[OpenAlex](#)

[CrossRef](#)

[Dimensions](#)

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription:

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 16 | Issue 1 | 2025

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Alexander L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Izhevsk, Russia),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biology) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Smolensk, Russia),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Sochi, Russia),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

EDITORIAL COUNCIL

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA),
ORCID: 0000-0002-0563-8295

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Aida A. Zurdinova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Bryansk, Russia)

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Smolensk, Russia)

Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

Varery P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Aktobe, Kazakhstan)

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vagif Soultanov, Professor (Melbourne, Australia)

Viktor I. Tikhonov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Blagoveshchensk, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Yang Baofeng, Professor (Harbin, China)

Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

Rudrapal Mithun, PhD, Professor, Andhra Pradesh (India)

Dora Babu Neeruguttu, PhD, Professor (Iraq)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

16+

© Eco-Vector, 2025



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, Санкт-Петербург,

Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191181, Санкт-Петербург,

Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

**Журнал основан в 2000 году
в Санкт-Петербурге**

Выходит 4 раза в год

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

Lens

OpenAlex

CrossRef

Dimensions

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:

Объединенный каталог «Пресса России»

<https://www.pressa-ru.ru>. Подписной индекс

на полугодие — **85777**, на год — **85778**.

Подписка на электронную версию журнала:

<https://journals.eco-vector.com>; elibrary.ru

Выпуски журнала размещены на сайте:

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*

Корректор: *И.В. Смирнова*

Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 8,25.

Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, д. 104,

лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.

№ заказа 5-3424-1v. Подписано в печать 30.03.2025.

Дата выхода в свет 07.04.2025

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Том 16 | Выпуск 1 | 2025

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Алан Валерьевич Калуев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

Международный редакционный совет

Вячеслав Павлович Гананольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA),

ORCID: 0000-0002-0563-8295

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Аида Ашириалиевна Зурдинова, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)

Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)

Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Ольга Викторовна Левченко, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)

Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)

Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)

Charles Nemeroff, профессор (Miami, USA)

Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)

Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия)

Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Baofeng Yang, профессор (Harbin, China)

Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

Rudrapal Mithun, PhD, Professor, Andhra Pradesh (India)

Dora Babu Neeruguttu, PhD, Professor (Iraq)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2025



CONTENTS

PSYCHONEUROPHARMACOLOGY

-  Comparison of the antiparkinsonian activity of N-decyltropine (IEM-1556) and levodopa in rats with rotenone-induced parkinsonism 5
V.E. Gmiro, S.E. Serdyuk, P.D. Shabanov

REVIEWS

- Prospects of pharmacological regulation of physiological adaptation mechanisms in cerebrovascular insufficiency 11
V.E. Novikov, E.V. Pozhilova, N.E. Usacheva, K.D. Zagnet
- Methamphetamine as a street drug: effects, addiction, and associated risk factors 25
A.L. Urakov
-  New generation antihypoxants: alkaline hydrogen peroxide solutions as medical oxygen gas generators 35
N.A. Urakova, A.L. Urakov
- Molecular mechanisms of interaction between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke.
Pharmacological perspectives on preventing brain dysfunction 43
V.I. Vashchenko, E.F. Sorokoletova, P.D. Shabanov

HISTORY

- Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Irina S. Zavodskaya
(on the 100th birth anniversary) 61
L.K. Khnychenko

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

-  Сравнение противопаркинсонической активности N-децилтропина (ИЭМ-1556) и леводопы у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом 5
В.Е. Гмиро, С.Е. Сердюк, П.Д. Шабанов

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Перспективы фармакологической регуляции физиологических механизмов адаптации при цереброваскулярной недостаточности 11
В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова, Н.Э. Усачева, К.Д. Загнет

- Метамфетамин как уличный наркотик. Эффекты, наркотическая зависимость и ассоциированные с ними факторы риска 25
А.Л. Ураков

-  Антигипоксанта нового поколения: щелочные растворы перекиси водорода как генераторы медицинского газа кислорода 35
Н.А. Уракова, А.Л. Ураков

- Молекулярные механизмы взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Фармакологические перспективы предотвращения мозговых нарушений 43
В.И. Ващенко, Е.Ф. Сороколетова, П.Д. Шабанов

ИЗ ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ

- Член-корреспондент Российской академии медицинских наук Ирина Сергеевна Заводская (к 100-летию со дня рождения) 61
Л.К. Хныченко

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653995>

Оригинальное исследование

Сравнение противопаркинсонической активности N-децилтропина (ИЭМ-1556) и леводопы у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом

В.Е. Гмиро, С.Е. Сердюк, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Ранее нами были опубликована гипотеза о возможной роли аденозина и вагусных афферентов в механизме антипаркинсонического действия N-децилтропина (ИЭМ-1556). Ее суть заключается в способности ИЭМ-1556 стимулировать желудочные вагусные афференты как ключевое звено в механизме противопаркинсонического действия препарата.

Цель исследования — сравнить противопаркинсоническую активность ИЭМ-1556 с эталонным противопаркинсоническим средством леводопой при их хроническом пероральном введении по профилактической схеме крысам с ротенон-индуцированным паркинсонизмом.

Методы. Противопаркинсоническое действие ИЭМ-1556 (3 и 10 мг/кг), а также препарата сравнения леводопы (10 и 20 мг/кг) у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом оценивали по устранению каталепсии и олигокинезии.

Результаты. N-децилтропин (ИЭМ-1556) при пероральном введении в дозе 10 мг/кг существенно превосходит по противопаркинсонической активности леводопу в дозе 20 мг/кг, так как в 3 раза сильнее, чем леводопа, сокращает число крыс с тяжелой олигокинезией, а также, в отличие от леводопы, полностью устраняет тяжелую каталепсию у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом. ИЭМ-1556 является более безопасным средством, чем леводопа, так как устраняет летальность крыс на протяжении всего эксперимента, тогда как леводопа увеличивает летальность крыс к концу эксперимента. Предварительная анестезия слизистой оболочки желудка 1%-ным лидокаином практически полностью устраняет противопаркинсоническую активность ИЭМ-1556 в дозе 10 мг/кг и не влияет на противопаркинсоническую активность леводопы в дозе 20 мг/кг.

Вывод. Возможно, что стимуляция вагусных афферентов желудка лежит в основе противопаркинсонического действия ИЭМ-1556, но не леводопы. ИЭМ-1556 может быть предложен в качестве потенциального заменителя леводопы у больных паркинсонизмом, резистентных к действию леводопы.

Ключевые слова: паркинсонизм; ротенон; леводопа; N-децилтропин; ИЭМ-1556.

Как цитировать

Гмиро В.Е., Сердюк С.Е., Шабанов П.Д. Сравнение противопаркинсонической активности N-децилтропина (ИЭМ-1556) и леводопы у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653995>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653995>

Original study article

Comparison of the antiparkinsonian activity of N-decyltropine (IEM-1556) and levodopa in rats with rotenone-induced parkinsonism

Valery E. Gmiro, Sergey E. Serdyuk, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Previously, we published a hypothesis regarding the possible role of adenosine and vagal afferents in the mechanism of the antiparkinsonian action of N-decyltropine (IEM-1556). It lies in the ability of IEM-1556 to stimulate gastric vagal afferents as a key link in the this mechanism.

AIM: This study is to compare the antiparkinsonian activity of IEM-1556 with the reference antiparkinsonian agent (levodopa) during their chronic oral administration in a prophylactic regimen to rats with rotenone-induced parkinsonism.

METHODS: The antiparkinsonian effect of IEM-1556 (3 and 10 mg/kg), as well as the reference agent levodopa (10 and 20 mg/kg), in rats with rotenone-induced parkinsonism was assessed based on the elimination of catalepsy and oligokinesia.

RESULTS: Oral administration of N-decyltropine (IEM-1556) at a dose of 10 mg/kg significantly exceeds the antiparkinsonian activity of levodopa at a dose of 20 mg/kg, being three times more effective in reducing the number of rats with severe oligokinesia. Additionally, unlike levodopa, IEM-1556 completely eliminates severe catalepsy in rats with rotenone-induced parkinsonism. IEM-1556 appears to be a safer agent compared with levodopa, as it prevents rat mortality throughout the experiment, whereas levodopa increases mortality by the end of the study. Preliminary anesthesia of the gastric mucosa with 1% lidocaine almost completely abolishes the antiparkinsonian activity of IEM-1556 at a dose of 10 mg/kg, while not affecting the antiparkinsonian activity of levodopa at a dose of 20 mg/kg.

CONCLUSIONS: This suggests that stimulation of vagal afferents in the stomach may underlie the antiparkinsonian effect of IEM-1556 but not levodopa. IEM-1556 may be considered a potential alternative to levodopa in patients with parkinsonism resistant to levodopa therapy. Oral administration of N-decyltropine (IEM-1556) at a dose of 10 mg/kg significantly exceeds the antiparkinsonian activity of levodopa at a dose of 20 mg/kg, being three times more effective in reducing the number of rats with severe oligokinesia. Additionally, unlike levodopa, IEM-1556 completely eliminates severe catalepsy in rats with rotenone-induced parkinsonism. IEM-1556 appears to be a safer agent compared with levodopa, as it prevents rat mortality throughout the experiment, whereas levodopa increases mortality by the end of the study. Preliminary anesthesia of the gastric mucosa with 1% lidocaine almost completely abolishes the antiparkinsonian activity of IEM-1556 at a dose of 10 mg/kg, while not affecting the antiparkinsonian activity of levodopa at a dose of 20 mg/kg. This suggests that stimulation of vagal afferents in the stomach may underlie the antiparkinsonian effect of IEM-1556 but not levodopa. IEM-1556 may be considered a potential alternative to levodopa in patients with parkinsonism resistant to levodopa therapy.

Keywords: parkinsonism; rotenone; levodopa; N-decyltropine; IEM-1556.

To cite this article

Gmiro VE, Serdyuk SE, Shabanov PD. Comparison of the antiparkinsonian activity of N-decyltropine (IEM-1556) and levodopa in rats with rotenone-induced parkinsonism. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):5–10. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653995>

Received: 06.02.2025

Accepted: 27.02.2025

Published online: 30.03.2025

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что N-децилтропина хлорид (ИЗМ-1556) как либератор эндогенного аденозина при системном и оральном введении в дозе 1–3 мг/кг вызывает развитие анальгезии в результате стимуляции аденозин-чувствительных вагусных афферентов слизистой оболочки желудка [1]. Этот же механизм действия был постулирован как основа лечебного эффекта ИЗМ-1556 на модели рассеянного склероза — экспериментальном аллергическом энцефаломиелите [3]. Ранее нами были опубликованы краткие предварительные данные о возможной роли аденозина и вагусных афферентов в механизме антипаркинсонического действия ИЗМ-1556 [7]. Суть предложенной гипотезы заключалась в способности ИЗМ-1556 стимулировать желудочные вагусные афференты как ключевое звено в механизме противопаркинсонического действия препарата.

Цель исследования — сравнить противопаркинсоническую активность ИЗМ-1556 с эталонным противопаркинсоническим средством леводопой при их хроническом пероральном введении по профилактической схеме крысам с ротенон-индуцированным паркинсонизмом.

В отдельной серии экспериментов исследование ИЗМ-1556 и леводопы проводилось в условиях предварительной анестезии слизистой желудка 1% лидокаином для выявления роли желудочных афферентов в развитии противопаркинсонических эффектов ИЗМ-1556 и леводопы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Противопаркинсоническое и нейропротекторное действие веществ исследовали на модели ротенон-индуцированного паркинсонизма у крыс [2, 5, 15].

Введение ротенона. Использовали раствор ротенона в растворителе (ДМСО : миглиол 812N в соотношении 2 : 98) в концентрации 2,3 мг/мл. Каждому животному вводили 0,2 мл раствора ротенона: доза 0,46 мг на 1 животное массой 200 ± 20 г, т. е. 2,3 мг/кг. Раствор ротенона вводили внутрибрюшинно (в/бр) 1 раз в день в течение 19 дней [5]. Тестируемое вещество ИЗМ-1556 в дозе 3 и 10 мг/кг, эталонное противопаркинсоническое средство леводопу (10 и 20 мг/кг), а также дистиллированную воду (1,0 мл, контроль растворителя) вводили по профилактической схеме, перорально, жестким металлическим зондом, ежедневно, в течение 19 дней, за 45 мин до введения ротенона. Леводопу вводили в комбинации с бензеразидом (периферическим ингибитором дофадекарбоксилазы) в соотношении 4 : 1 для уменьшения побочных эффектов леводопы, связанных со стимуляцией периферических дофаминовых рецепторов [4].

Противопаркинсоническое действие ИЗМ-1556, а также препарата сравнения леводопы у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом оценивали по устранению каталепсии и олигокинезии.

Устранение каталепсии. Каталепсию у крыс определяли по времени иммобилизации животного (с), помещенного на мелкаячеистую сетку под углом в 45° . Максимальная каталепсия у крыс регистрируется в случае их полной иммобилизации на сетке в течение 120 с наблюдения.

Величину каталепсии оценивали в баллах: 3 балла — иммобилизация длительностью от 80 с до 120 с, 2 балла — иммобилизация длительностью от 40 до 70 с, 1 балл — иммобилизация длительностью от 20 до 35 с, 0 баллов — иммобилизация меньше 20 с. Регистрацию каталепсии у крыс проводили ежедневно через 180 мин после введения ротенона. Для каждой дозы исследуемого вещества в группе из 6–8 крыс ежедневно, в течение всего времени наблюдения определяли число крыс с тяжелой каталепсией (2–3 балла) в % от общего количества крыс в группе.

Для количественной оценки антикаталептического действия веществ на 12-й и 19-й день эксперимента определяли уменьшение числа крыс с тяжелой каталепсией (2–3 балла) в % по сравнению с контрольной группой (КГ, внутрижелудочное (в/ж) введение дистиллированной воды).

Устранение олигокинезии. Олигокинезию у крыс определяли по уменьшению двигательной активности в тесте «открытое поле». Животных помещали в центр квадратного освещенного поля (1×1 м) и в течение 3 мин регистрировали суммарное время ходьбы (горизонтальная активность), число вставаний на задние лапы (вертикальная активность). Регистрацию горизонтальной и вертикальной двигательной активности проводили в 1-й день для отбора крыс с высокой локомоторной активностью (суммарное время ходьбы не менее 12 с и число вертикальных стоек не менее 4) за 60 мин до 1-го введения ротенона. Для выявления ротеноновой олигокинезии двигательную активность в тесте «открытое поле» исследовали повторно через 2 ч после введения ротенона на 12-й и 19-й день эксперимента.

Количественная оценка олигокинезии в баллах:

0 баллов — высокая горизонтальная активность (суммарное время ходьбы более 12 с) и высокая вертикальная активность (число вертикальных стоек — более 3).

1 балл — уменьшение горизонтальной активности (суммарное время ходьбы — 7–11 с) и уменьшение вертикальной активности (число вертикальных стоек — 1–3).

2 балла — значительное снижение горизонтальной активности (суммарное время ходьбы — 2–6 с) и отсутствие вертикальной активности (число вертикальных стоек — 0–1).

3 балла — отсутствие горизонтальной активности (суммарное время ходьбы — 0–1 с) и отсутствие вертикальной активности (число вертикальных стоек — 0).

Для каждой дозы исследуемого вещества в группе из 6–8 крыс через 120 мин после введения ротенона на 12-й и 19-й день эксперимента определяли долю крыс с тяжелой олигокинезией (2–3 балла) в % от общего

количества крыс в группе. Для количественной оценки устранения олигокинезии на 12-й и 19-й день эксперимента определяли уменьшение доли крыс с тяжелой олигокинезией (2–3 балла) в % по сравнению с КГ (в/ж введение дистиллированной воды).

Способность веществ устранять неспецифическое нейротоксическое действие ротенона оценивали по уменьшению летальности, вызванной ротеноном, на 12-й и 19-й день эксперимента. Безопасность противопаркинсонического действия веществ оценивали по росту летальности к 19-му дню введения ротенона по сравнению с КГ.

Для выяснения роли афферентов слизистой оболочки желудка в развитии противопаркинсонического действия ИЗМ-1556 и леводопы на 22-й день эксперимента, за 30 мин до тестирования проводили анестезию слизистой желудка путем в/ж введения 1% (1 мл) раствора лидокаина. Этой группе крыс ротенон продолжали вводить по выше описанной схеме до 22-го дня эксперимента включительно.

Тестируемое соединение N-децилтропин хлорид (ИЗМ-1556) синтезировано в Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Эталонный противопаркинсонический препарат сравнения леводопы, а также бенсеразид получены от фирмы Sigma, США. Данные опытов статистически обработаны с использованием теста Фишера для оценки достоверности различия между долей крыс с тяжелой каталепсией, олигокинезией и летальностью в контрольной и тестируемой группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ротенон-индуцированный паркинсонизм у крыс считается общепринятой анимальной моделью паркинсонизма для исследования новых веществ [2, 4, 5, 15]. Как видно из таблицы 1, хроническое (в течение 19 дней) введение ротенона в дозе 2,3 мг/кг, в/бр, вызывает на 12-й и 19-й день эксперимента развитие тяжелой каталепсии (2–3 балла) соответственно у 72 и 58% крыс контрольной группы (в/ж введение дистиллированной воды с 1-го по 19-й день за 45 мин до введения ротенона).

У 100% крыс КГ наблюдалась тяжелая олигокинезия (2–3 балла) на 12-й и 19-й день эксперимента, у 28% крыс КГ выявлена летальность на 19-й день эксперимента (см. табл. 1).

Леводопы при хроническом пероральном введении в дозе 10 мг/кг на 19-й день эксперимента незначительно, лишь в 1,4 раза, уменьшает число крыс с тяжелой каталепсией по сравнению с КГ, но не уменьшает число крыс с тяжелой олигокинезией и летальностью (см. табл. 1).

Леводопы при хроническом пероральном введении в дозе 20 мг/кг на 12-й и 19-й день эксперимента субмаксимально, в 5–6 раз уменьшает число крыс с тяжелой каталепсией по сравнению с КГ ($p < 0,05$), в 2,3 и 1,8 раза соответственно уменьшает число крыс с тяжелой олигокинезией, но не уменьшает число крыс с летальным

исходом по сравнению с КГ на 12-й и 19-й день эксперимента. Следовательно, леводопы в дозе 20 мг/кг на 12-й и 19-й день эксперимента вызывает субмаксимальный противопаркинсонический эффект. Важно отметить увеличение летальности крыс на 19-й день эксперимента до 28% по сравнению с 0% на 12-й день эксперимента, что свидетельствует о недостаточной безопасности применения леводопы в указанных дозах.

ИЗМ-1556 при хроническом пероральном введении в дозе 3 мг/кг на 12-й и 19-й день эксперимента соответственно в 5 и 2,2 раза уменьшает число крыс с тяжелой каталепсией по сравнению с КГ ($p < 0,05$), но практически не уменьшает число крыс с тяжелой олигокинезией и число крыс с летальностью на 12-й и 19-й день эксперимента (см. табл. 1). Следовательно, ИЗМ-1556 в дозе 3 мг/кг на 12-й и 19-й день эксперимента вызывает умеренный, но достоверный антикаталептический эффект, но не уменьшает олигокинезии и летальности у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом.

ИЗМ-1556 при хроническом пероральном введении в дозе 10 мг/кг на 12-й и 19-й день эксперимента полностью устраняет тяжелую каталепсию у крыс, а также в 3–4 раза уменьшает число крыс с тяжелой олигокинезией ($p < 0,01$, см. табл. 1). ИЗМ-1556 в указанной дозе полностью устраняет летальность крыс на 19-й день эксперимента ($p < 0,05$, см. табл. 1). Следовательно, ИЗМ-1556 в дозе 10 мг/кг на 12-й и 19-й день эксперимента вызывает максимальный противопаркинсонический эффект, в 2–3 раза превосходящий противопаркинсонический эффект леводопы. Важно отметить устранение летальности крыс на 19-й день эксперимента, что свидетельствует о безопасности применения ИЗМ-1556 в указанной дозе.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ИЗМ-1556 при пероральном введении в дозе 10 мг/кг существенно превосходит по противопаркинсонической активности леводопу в дозе 20 мг/кг, так как в 3 раза сильнее, чем леводопы, уменьшает число крыс с тяжелой олигокинезией, а также, в отличие от леводопы, полностью устраняет тяжелую каталепсию у крыс с ротенон-индуцированным паркинсонизмом. ИЗМ-1556 представляет собой более безопасное средство, чем леводопы, так как устраняет летальность крыс на протяжении всего эксперимента, тогда как леводопы увеличивает летальность крыс к концу эксперимента.

В последние годы показана важная роль первичной дегенерации нейронов гастроэнтеральной нервной системы и ослабления желудочной вагусной афферентации в развитии ротенон-индуцированного паркинсонизма [10–12]. Нами установлено, что предварительная анестезия слизистой оболочки желудка 1% лидокаином на 22-й день эксперимента не влияет на противопаркинсонические эффекты леводопы в дозе 20 мг/кг, но практически полностью устраняет противопаркинсоническую активность ИЗМ-1556 в дозе 10 мг/кг, так как увеличивает число крыс с тяжелой каталепсией с 0 до 62%, а число крыс

Таблица 1. Исследование хронического противопаркинсонического действия ИЭМ-1556 и леводопы на модели ротенон-индуцированного паркинсонизма у крыс**Table 1.** Study of Chronic Antiparkinsonian Effects of IEM-1556 and Levodopa in the Rotenone-Induced Parkinsonism Model in Rats

Вещество	Доза, внутрижелудочковое введение	Доля крыс с тяжелой каталепсией* от общего количества крыс в группе, %		Доля крыс с тяжелой олигокинезией** от общего количества крыс в группе, %		Доля летальных случаев от общего количества крыс в группе, %	
		12-й день	19-й день	12-й день	19-й день	12-й день	19-й день
Вода дистиллированная (контроль)	–	72	58	100	100	0	28
ИЭМ-1556	3 мг/кг	14 ¹	28 ¹	86	86	14	14
	10 мг/кг	0 ²	0 ²	32 ¹	24 ¹	0	0 ¹
ИЭМ-1556	10 мг/кг + лидокаин 1%	–	62***	–	88***	–	24***
Леводопа	10 мг/кг	32	48	88	100	0	28
	20 мг/кг	14 ¹	14 ¹	42 ¹	57	0	28
Леводопа	20 мг/кг + лидокаин 1%		14*** ¹	–	72***	–	28***

Примечание. * Длительность иммобилизации на сетке не менее 40 с; ** Суммарное время ходьбы в тесте «открытое поле» не более 6 с, число вертикальных стоек не более 2; *** 22-й день эксперимента; ¹ $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ² $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Note. * Duration of immobilization on the grid for at least 40 s; ** Total walking time in the open field test not exceeding 6 s, with no more than 2 vertical stands; *** Day 22 of the experiment; ¹ $p < 0.05$ compared to the control group; ² $p < 0.01$ compared to the control group.

с тяжелой олигокинезией с 24 до 88% (см. табл. 1). Кроме того, предварительное в/ж введение лидокаина увеличивает летальность крыс на 22-й день эксперимента с 0 до 24%. Возможно, что стимуляция вагусных афферентов желудка лежит в основе противопаркинсонического действия ИЭМ-1556, но не леводопы.

Ранее нами было показано [7], что максимальный анальгезирующий эффект ИЭМ-1556 обусловлен сочетанием его центрального н-холиноблокирующего и периферического вагус-стимулирующего действия. По-видимому, не только высокая анальгезирующая, но и противопаркинсоническая активность объясняется тем, что ИЭМ-1556 не только блокирует н-холинорецепторы, но и дополнительно стимулирует субдиафрагмальные вагусные афференты.

ВЫВОДЫ

Мы полагаем, что N-децилтропин (ИЭМ-1556) является первым представителем нового класса противопаркинсонических веществ, обладающих комбинированным н-холиноблокирующим и вагус-стимулирующим действием.

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. Гмиро — синтез ИЭМ-1556,

написание статьи, анализ данных; С.Е. Сердюк — выполнение фармакологической части исследования; П.Д. Шабанов — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution: Thereby, 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. Gmiro, synthesis of IEM-1556, writing of the article, data analysis; S.E. Serdyuk, implementation of the pharmacological part of the study; P.D. Shabanov, review of the article, development of the general concept.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding source: The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2025-0020 "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders with the aim of creating new pharmacologically active substances acting on CNS receptors."

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Gmiro VE, Serdyuk SE. Comparative study of analgesic effect of n-decyltropine (IEM-1556), adenosine and mecamlamine. Russian Journal of Physiology. 2017;103(10):1106–1113. EDN: ZIXHBP
2. Grigoryan GA, Bazyan AS. Experimental models of Parkinson's disease in animals *Advances in Physiological Sciences*. 2007;38(4):80–88. (In Russ.) EDN: HFULAT
3. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Serdyuk SE, et al. Comparative study of the influence of IEM-1556 and glatiramer acetate (Copaxon) on the severity of neurologic disorders and the duration of experimental allergic encephalomyelitis in the rats. *J Multiple Sclerosis*. 2018;5(1):1–3. doi: 10.4172/2376-0389.1000217
4. Alam M, Schmidt WJ. L-DOPA reverses the hypokinetic behaviour and rigidity in rotenone-treated rats. *Behav Brain Res*. 2004;153(2):439–446. doi: 10.1016/j.bbr.2003.12.021
5. Cannon JR, Tapias V, Na HM, et al. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2009;34(2):279–290. doi: 10.1016/j.nbd.2009.01.016
6. Fleming SM, Zhu C, Fernagut PO, et al. Behavioral and immunohistochemical effects of chronic intravenous and subcutaneous infusions of varying doses of rotenone. *Exp Neurol*. 2004;187(2):418–429. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.01.023
7. Gmiro VE, Serdyuk SE. New innovative drug for the treatment of Parkinson's disease, epilepsy and chronic pain, with a combined n-Cholinergic, Adenosine-releasing and vagal-stimulating activity. *J Pharm Drug Deliv Res*. 2016;5(4S):81
8. Lin CH, Huang JY, Ching CH, et al. Melatonin reduces the neuronal loss, downregulation of dopamine transporter, and upregulation of D2 receptor in rotenone-induced parkinsonian rats. *J Pineal Res*. 2008;44(2):205–213. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00510.x
9. Mercuri NB, Bernardi G. The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(7):341–344. doi: 10.1016/j.tips.2005.05.002
10. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One*. 2010;5(1):e8762. doi: 10.1371/journal.pone.0008762
11. Pan-Montojo FJ, Funk RH. Oral administration of rotenone using a gavage and image analysis of alpha-synuclein inclusions in the enteric nervous system. *J Vis Exp*. 2010;(44):2123. doi: 10.3791/2123
12. Phillips RJ, Walter GC, Wilder SL, et al. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience*. 2008;153(3):733–750. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.074
13. Rascol O, Lozano A, Stern M, et al. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord*. 2011;26(6):1072–1082. doi: 10.1002/mds.23714
14. Wu YN, Johnson SW. Dopamine oxidation facilitates rotenone-dependent potentiation of N-methyl-D-aspartate currents in rat substantia nigra dopamine neurons. *Neuroscience*. 2011;195:138–144. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.041
15. Yang Y, Liu X, Ding JH, et al. Effects of iptakalim on rotenone-induced cytotoxicity and dopamine release from PC12 cells. *Neurosci Lett*. 2004;366(1):53–57. doi: 10.1016/j.neulet.2004.05.009

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Евгеньевич Гмиро**, канд. хим. наук;
адрес: Россия 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-2093-8552;
eLibrary SPIN: 1526-2154; e-mail: gmiro2119@gmail.com

Сергей Евгеньевич Сердюк, канд. мед. наук;
e-mail: serdyuk1953@gmail.com

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

Valery E. Gmiro, Cand. Sci. (Chemistry);
address: 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022,
Russia; ORCID: 0000-0002-2093-8552; eLibrary SPIN: 1526-2154;
e-mail: gmiro2119@gmail.com

Sergey E. Serdyuk, MD, Cand. Sci. (Medicine);
e-mail: serdyuk1953@gmail.com

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Pharmacology), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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 опухолей. 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.

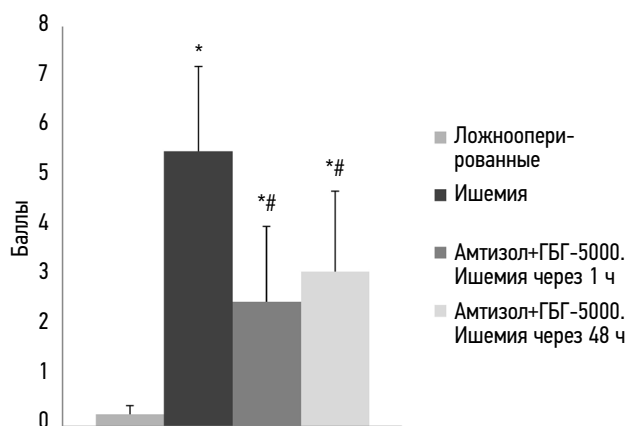


Рис. 1. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии (ГБГ) на неврологический дефицит (по шкале McGraw) у крыс через 1 сут после двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Различия достоверны, $p < 0,05$ (U -тест Манна – Уитни) по сравнению: * — с группой ложнооперированных животных, # — с 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 вазкулярных 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 preconditionирования, используя для этих целей лекарственные средства с антигипоксической активностью. Применение препаратов, потенцирующих эффект preconditionирования, 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: MWCMPL
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: QLTKNZ
49. Rachin AP, Averbchenkova 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

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641818>

Methamphetamine as a street drug: effects, addiction, and associated risk factors

Alexander L. Urakov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

Methamphetamine is the most prevalent amphetamine-type stimulant, which is often illicitly produced in clandestine or laboratory settings from prescription or over-the-counter drugs. Methamphetamine has more than 20 street names, with “crystal,” “glass,” and “hot ice” being among the most popular. Crystal methamphetamine resembles shards of colorless or light blue glass; however, the drug is often used as powders, tablets, pills, smoking mixtures, and/or solutions for injection. Methamphetamine may be administered by various routes, including oral, rectal, respiratory (via vapor/smoke inhalation), intravenous (via injections), and vaginal. It is generally absorbed through mucous membranes and crosses the blood-brain barrier. The physiological effects of methamphetamine are similar to those of amphetamine-type drugs. These are the result of stimulation of the central nervous system, the sympathetic part of the vegetative nervous system, and the cardiovascular system, with simultaneous suppression of the digestive tract function. Therefore, the effects of this group are similar to the physiological and psychological effects of epinephrine, known as the *fight-or-flight* response. These changes include stimulation of mental abilities, attention, reactivity, alertness, and anxiety (vigilance); improvement of mood (elimination of depression symptoms) and self-esteem; insomnia; increased muscle activity; and fatigue relief (the doping effect). They also provoke increased heart rate, blood pressure, body temperature, perspiration, respiratory rate, and blood sugar levels accompanied by suppression of appetite; constriction of peripheral arterial vessels; bronchial and pupillary dilation; decreased peristalsis of atonic intestines, stomach, gallbladder, biliary tract, and ureters; reduced secretory function of digestive glands; and dry mouth. High doses may induce paranoia, exacerbation of schizophrenia, seizures, cardiovascular collapse, stroke, or death. The effects of methamphetamine typically persist for 6–12 h, with maximum duration reaching up to 24 h at high doses. The biological half-life of methamphetamine in adults is 4–5 h. The substance is recognized as a highly addictive drug with a high potential for abuse. Consequently, it is classified as a narcotic drug worldwide.

Keywords: narcotic drugs; hallucinogens; doping; methamphetamine; ephedrine; crystal; hot ice; addiction.

To cite this article

Urakov AL. Methamphetamine as a street drug: effects, addiction, and associated risk factors. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641818>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641818>

Метамфетамин как уличный наркотик. Эффекты, наркотическая зависимость и ассоциированные с ними факторы риска

А.Л. Ураков

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

АННОТАЦИЯ

Метамфетамин является самым распространенным наркотиком амфетаминового ряда, который часто незаконно производится в кустарных условиях и лабораториях из рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов. Незаконно произведенный метамфетамин имеет более 20 уличных названий, среди которых чаще используется «кристалл», «хрустальное стекло» и «горячий лед». Кристаллический метамфетамин напоминает собой осколки бесцветного или светло-голубого стекла, но препарат часто используется в виде порошков, таблеток, пилюль, курительных смесей и растворов для инъекции. Препарат могут вводить внутрь (через рот или прямую кишку), в систему дыхания (в виде ингаляций, вдыхания паров или дыма), в кровь (с помощью инъекций), а также через влагалище. Как правило, он легко всасывается через слизистые оболочки и проникает через гематоэнцефалический барьер. Физиологические эффекты метамфетамина соответствуют эффектам препаратов класса амфетаминов и обусловлены стимуляцией центральной нервной системы, симпатической части вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистой системы при одновременном угнетении функциональной активности органов пищеварения. Поэтому эффекты этой группы препаратов очень похожи на физиологические и психологические эффекты, вызываемые эпинефрином и известные как реакция «бей или беги». Этот комплекс изменений включает стимуляцию умственных способностей, внимания, реактивности, настороженности и тревожности (бдительности); улучшение настроения (устранение симптомов депрессии); повышение самооценки; бессонницу; повышение мышечной активности; устранение чувства усталости (эффект допинга); увеличение частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела, потливости; сужение периферических артериальных сосудов, расширение бронхов; учащенное дыхание; расширение зрачков; повышение уровня сахара в крови при одновременном подавлении аппетита; замедление перистальтики и тонуса кишечника, желудка, желчного пузыря, желчных путей и мочеточников; уменьшение секреторной деятельности пищеварительных желез и развитие сухости во рту. Высокие дозы могут вызывать паранойю, обострение шизофрении, судороги, сердечно-сосудистый коллапс, инсульт и смерть. Обычно эффекты сохраняются в течение 6–12 ч, но могут продолжаться до 24 ч после приема больших доз. При этом биологический период полувыведения метамфетамина у взрослых людей составляет 4–5 ч. Метамфетамин вызывает сильную зависимость, у него высокий потенциал злоупотребления, поэтому в большинстве стран мира он включен в списки наркотических препаратов.

Ключевые слова: наркотики; галлюциногены; допинги; метамфетамин; эфедрин; кристалл; горячий лед; зависимость.

Как цитировать

Ураков А.Л. Метамфетамин как уличный наркотик. Эффекты, наркотическая зависимость и ассоциированные с ними факторы риска // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641818>

INTRODUCTION

Methamphetamine (synonyms: amferoxin, gerovit, sondrex, dezamine, deoxyn, methedrine, neodrine, etc.) is currently the world's most widely used "street drug", which is illicitly produced and distributed in the criminal environment to meet the needs of drug abusers. [1–5] At the same time, methamphetamine is not only available on the global pharmaceutical market as a street drug, but also as a high-quality pharmaceutical preparation. In the case of a quality pharmaceutical preparation, methamphetamine meets the pharmacopoeial requirements in terms of quality. Such methamphetamine is used in some countries for the treatment of obesity and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). [6–13]

Methamphetamine, as a legally manufactured drug, is a chemically pure substance that belongs to the group of amphetamine-type psychostimulants. [14–16] This is explained by the fact that the chemical formula of methamphetamine indicates its affinity with substituted phenylethylamines and amphetamines, i.e. substances that represent the basis of the specified pharmacological group. In particular, the symbol of the structural x formula of methamphetamine can be represented as C10H15N, which indicates the similarity of methamphetamine to other dimethylphenethylamines. A more detailed analysis of the chemical structure of methamphetamine indicates that it is a positional isomer of these compounds. [17]

This information indicates that the idea of methamphetamine as a drug relies on an idylized essence of a "pure" chemical substance. Moreover, it relies only on the symbol of the chemical formula of a single methamphetamine molecule and not on the actual pharmaceutical product. In turn, the mechanism of action of idialized methamphetamine described in manuals and handbooks is also illusory because it applies only to a virtual patient who is not addicted and has not taken methamphetamine before. [18] Nevertheless, the idealized mechanism of action of methamphetamine as a drug indicated in manuals, handbooks, and textbooks has been successfully used by physicians and specialists around the world as basic (baseline) information, which they adjust based on many factors. In doing so, specialists rely on personal experience as well as the experience of others, namely, those who have previously used the drug for various medical purposes, mainly under the name "pervitin." [19, 20]

Consequently, the information about methamphetamine as a drug and its mechanism of action currently contained in manuals, textbooks, drug reference books, and methamphetamine instructions for use is not directly relevant to methamphetamine as a specific street drug and its specific user. Nevertheless, this information can be used to characterize the biological activity of any street (or club) methamphetamine and the health status of any living person after interaction with any criminal drug. To do so, the specialist must make adjustments to the standard information using

such factors as the composition of the selected drug product, its aggregate state, physicochemical properties, dose and concentration of each ingredient, as well as the user's age, body weight, health status, sensitivity to drugs in the group of psychostimulants, sympathomimetics, adrenomimetics and antidepressants, and the technology and frequency of methamphetamine administration into the body.

LOW QUALITY "STREET" METHAMPHETAMINE AS A RISK FACTOR FOR DRUG ADDICTION

Methamphetamine as a "street drug" has no quality standard, is not marketed as a standard pharmaceutical product and does not have a "standard" mechanism of action described in the relevant manuals. [14] The fact is that in the criminal environment methamphetamine is produced illegally in artisanal conditions and clandestine laboratories using different raw materials and different technologies. Therefore, each manufacturer's final product (drug) is different in terms of its quality and biological activity. In particular, it is reported that in the criminal world, methamphetamine can be produced from plant material containing ephedrine, as well as from ephedrine hydrochloride and/or its analogues (prescription and over-the-counter medicines for the treatment of runny noses and bronchial asthma). To do so, the specified feedstock is subjected to a chemical reduction reaction based on one of the classical methods (the Birch, Nagai, Leukart or Emde method), but with the substitution of pure chemical reagents for "dirty" reagents such as battery acid, household potassium permanganate, sewage cleaner and antifreeze. [14, 19] Therefore, illicit methamphetamine manufacture can lead to fires, explosions, injuries, and environmental contamination.

Therefore, the use of methamphetamine as a street drug by any user each time represents for each of them an experience of the influence of an "unfamiliar" product of chemical synthesis, produced in artisanal conditions without observing safe technologies of production, storage and transportation. Under such conditions, the street ("underground") drug may be "contaminated" with various impurities that alter its biological activity in different ways. In addition, methamphetamine may be distributed in the criminal environment not only under the name methamphetamine, but also under the slang names of pervitin, screw or "club drug". Methamphetamine as a street (or club) drug can have different aggregate states, different qualities and quantities, and can be administered in different ways to the user. Therefore, different quality, different quantity (different dose, concentration) of artisanally produced methamphetamine, as well as different technology of its use allows for a product with different biological activity and mechanism of action. [14, 20] In addition, methamphetamine may be distributed in the criminal environment not only in the form of a chemically

pure substance (e.g. crystals or powders), but also in the form of household “products” such as dietary supplements, smoking mixtures, bath salts and various solutions. [14, 20]

Consequently, homemade methamphetamine differs from factory-produced and legally produced methamphetamine in that it is produced under illegal conditions without complying with pharmacopoeial quality requirements, so such methamphetamine is not standard in its composition and quality. As a street (club) drug, it is not a completely pure chemical substance and is “contaminated” with various impurities. It has been shown that methamphetamine often contains pseudoephedrine. The purer methamphetamine is reported to be clear, colorless crystals or light blue crystals that are odorless. Typically, street methamphetamine crystals and/or powders and pills are white in color and have a bitter taste. Less commonly, street methamphetamine powders, crystals, and tablets may be pink, brown, and orange in color. [2, 21–25]

It is reported that the more “contaminated” methamphetamine is with other biologically active substances, the more its effect on humans differs from that of chemically “pure” methamphetamine. In particular, very “dirty” methamphetamine has the most pronounced neurotoxicity: in some people, such methamphetamine can cause drug dependence after the first use. [14] It also encourages users to stay awake for several days. At the same time, street methamphetamine users use it in different ways. Nowadays, people often use crystals and/or methamphetamine powders. At the same time, they sniff, smoke, dissolve under the tongue, or dissolve them and inject the solution directly into a vein. [17, 26–29] In addition, the drug can be introduced into the rectum (rectally) and into the vagina (intravaginally) in the form of special “balls”. [17]

The described street (or club) drug was previously known in the criminal world by such slang names as screw and pervitin, while crystalline “pure” methamphetamine was known by such slang names as ice, crystal and meth. In recent years, methamphetamine as a street drug may be distributed under the names methamphetamine, methylamphetamine, desoxyephedrine, pervitin, screw, and slang names such as meth, crank, crystal, crystal meth, shatter, glass, ice, hot ice, speed, fast methamphetamine, poor man’s cocaine, sneakers, yaba, shabu, batu, Biker Coffee, Black Beauties, pink panther, yellow barn, chalk, salt, chicken feed, weirdo, glass, Go-Fast, Hiropon, stove, Tina, trash, tweak, top, ventana, vidrio, gunpowder, carbide. [14, 17, 19, 20]

MECHANISM OF THE EFFECTS OF METHAMPHETAMINE ON HEALTHY INDIVIDUALS ON FIRST USE

When methamphetamine is first administered enterally and/or parenterally to a healthy adult at a moderate dose (5–30 mg), the drug is usually rapidly absorbed into the

bloodstream and from the bloodstream it penetrates well into many organs and tissues, including the brain, where it causes a cascading release of norepinephrine, dopamine and serotonin. [20, 30, 31] As a result, the state of healthy individuals deprived of drug dependence changes towards a state characteristic of a stress response. This is due to the release of norepinephrine, dopamine and serotonin into the tissues from intracellular depots, which are located in the endings of nerve cells. At the same time, the drug inhibits their subsequent absorption by the tissue. To a lesser extent, methamphetamine acts as a dopaminergic and adrenergic reuptake inhibitor, and at higher doses it can act as a monoamine oxidase inhibitor (MAOI). As a result, a single moderate dose of methamphetamine increases the concentration of these neurotransmitters in the synaptic clefts of the adrenergic part of the autonomic nervous system, which excites postsynaptic adrenoreceptors located in the sympathetic part of the autonomic nervous system. [31] This excites alpha- and beta-adrenoreceptors not only in the brain, but also in the muscular layer of bronchial walls, blood vessels, and myocardium. Simultaneously, there is a release of catecholamines into the blood from the adrenal glands. In this regard, the changes occurring in the body of healthy people after a single injection of methamphetamine in a moderate dose are caused mainly by an increase in the concentration of natural catecholamines in the blood. [14, 20]

Due to the mentioned activation of the sympathoadrenal system, a moderate dose of methamphetamine increases the reactivity of the organism of a person not addicted to it. This increases the intensity of basic metabolism, activity of the heart, central nervous system, respiratory system, skeletal muscles, musculoskeletal system with simultaneous suppression of functional activity of the digestive system organs. [31]

This change in the state of the organism of healthy people is characteristic of the effect of moderate doses of not only methamphetamine, but also almost all adrenomimetics, sympathomimetics, antidepressants, psychostimulants and hallucinogens. Under the influence of a moderate dose of methamphetamine, the central nervous system of a healthy person is aroused. Simultaneously, drowsiness is eliminated, there is a burst of energy, euphoria, false bravado, and an increased sense of sexual pleasure in sex. [32–36] There is even an entire subculture built around taking crystal methamphetamine and having sex. [33–38] It has been reported that methamphetamine’s positive effects on sexual satisfaction have led to an increase in underground hangouts, gaming clubs (PnP), and chemsex parties in which participants use the club drug. [39–42] However, although methamphetamine as a club drug gives its users more self-confidence and they have more pleasure when having sex, these individuals have high risks of HIV infection because addicts have poor personal hygiene and weaker immune systems. [43–46]

Thus, the direct effect on healthy people of a single injection of methamphetamine in a moderate dose is

manifested in them by psychomotor excitation, elimination of drowsiness, the appearance of a sense of vigor, positive mood, improvement of cognitive functions such as attention and psychomotor coordination, as well as the elimination of hunger and loss of appetite. [14, 19–21, 31] It has been shown that stimulation of the sympathetic part of the autonomic nervous system stimulates not only the CNS, but also the cardiovascular system, respiratory system, and musculoskeletal system. Therefore, people who have taken a moderate dose of methamphetamine usually have increased systemic arterial pressure, increased rhythm of cardiac activity, increased strength of heart contractions, increased physical efficiency, developed inability to sit still, eliminated fatigue, drowsiness, increased body temperature, increased sweat secretion, deepened and increased lung ventilation, increased intensity of basic metabolism and oxygen consumption by the body, the organ of vision is reorganized for long-range vision, its pupil is dilating. In this case, the function of the digestive system organs is depressed: the tone and peristalsis of the stomach, intestines, gallbladder, biliary tract, ureters decreases, the secretory activity of the glands of the digestive tract decreases (saliva secretion, bile emission, pancreatic secretion decreases), dry mouth develops. At the same time eliminates runny nose, laryngospasm, bronchospasm, develops dryness in the nose, sore throat, bronchial dilatation, improves the sense of smell, vision. [20, 31]

The described mechanism of action of methamphetamine in the body of healthy adults develops when the drug is administered orally, into the lungs and/or into the blood. It is important that methamphetamine enters the bloodstream and spreads with the blood throughout the body. As a rule, these changes begin to develop a few minutes after using the drug. At the same time, the above effects develop in all people in various combinations and in different sequences one after another. The resulting effects begin to gradually intensify with an increase in the time interval from the moment of introduction into the body, reaching maximum values after 1–2.5 hours. Then these changes persist at the achieved level for 1–2 hours, after which they begin to gradually decrease until they are completely eliminated 6–12 hours after administration of the drug. However, when using very high doses, these effects can last up to 24 hours. Sometimes, regardless of the route of administration into the body, methamphetamine can have a pronounced local irritating effect on tissues. The severity of the local irritant effect increases in the case of administration of drugs with high acidic and hypertensive activity [47–50].

And finally, the described change in the condition of healthy people, which develops in them when methamphetamine is administered in a moderate dose, makes it possible to classify this drug as doping. The ability of moderate doses of methamphetamine to increase mental and physical endurance can attract athletes, which sometimes causes them to violate sports ethics. [14, 20]

REPEATED ADMINISTRATION OF METHAMPHETAMINE AS A RISK FACTOR FOR DRUG ADDICTION

The human body gets used to street methamphetamine very quickly. Therefore, when the drug is administered repeatedly in a moderate dose, it has a less and less pronounced effect on the person each time. Under these conditions, a person is forced to gradually increase the dose of the drug injected into his or her body to achieve the “desired” effects. This phenomenon is called habituation. [31] Very often, when using street methamphetamine, drug habituation develops in parallel with addiction. In this case, repeated and regular administration of the drug in increasing doses improves the mood more and more, causes a feeling of complete spiritual well-being and absence of sad problems for the addict. However, this cannot continue indefinitely. The fact is that prolonged and repeated use of methamphetamine gradually impairs brain function more and more severely, because street methamphetamine has a pronounced neurotoxicity. [51–56] Moreover, its toxicity to the brain tissue increases with the increase of the administered dose of the drug. Therefore, after several months and years of regular use of street methamphetamine, the addict develops mental disorders and mental confusion. This is often compounded by Parkinson's disease and uncontrollable jaw clenching syndrome. In cases where a drug addict uses street methamphetamine in high doses (exceeding 50 mg), the addict may develop psychosis, which is manifested by auditory, visual and tactile hallucinations, intense paranoia, irrational thoughts and beliefs, suicidal thoughts and delusions. [31]

It is important to remember that habituation, addiction and the addict's “chase” for a sense of well-being (euphoria), forces him to continuously increase the dose of the injected drug, which cannot be infinitely safe. Sooner or later the administered dose of methamphetamine reaches lethal values, and the addict dies of acute methamphetamine poisoning (methamphetamine overdose).

Manifestations of acute methamphetamine overdose include anxiety, tremor, hyperreflexia, rapid breathing, confusion, aggression, hallucinations, panic states, delirium, paranoia, hyperpyrexia, and rhabdomyolysis. Fatigue and depression usually follow central stimulation. Cardiovascular effects include palpitations and tachypnea arrhythmias, angina attack, myocardial infarction, hypertension, stroke or conversely circulatory collapse. Gastrointestinal symptoms include nausea, vomiting, diarrhea and abdominal cramps. Occasionally, acute transient ischemic colitis may develop. Regardless of the above complications it is possible to develop acute urinary retention, renal failure. In severe cases, poisoning ends in convulsions, coma and death. [31]

Sudden cessation of methamphetamine use causes the addict to develop a withdrawal syndrome manifested by depressed mood, anxiety and sleep disturbance. Acute

withdrawal usually lasts for 7–10 days, and residual symptoms associated with neurotoxicity may persist for several months. [26]

SIGNS OF METHAMPHETAMINE ADDICTION

Drug addiction on methamphetamine is manifested by the inability of a person to live a normal existence without regular repeated intake of the drug. The drug addict's whole life is likened to running from the fear of impending death, i.e. withdrawal syndrome (withdrawal syndrome). The main goal of the addict's life becomes the search for drugs. At the same time, there is an exhaustion of the body, memory lapses, the ability to perceive abstract ideas is lost, body weight decreases, the rhythm of cardiac activity, the dynamics of systemic blood pressure is disturbed. [20, 31, 57, 58]

A person addicted to "street" methamphetamine usually has a pale complexion, poor hygiene, a labile psycho-emotional state and exhibits erratic behavior. Prolonged drug dependence is often characterized by the presence of skin infections and skin ulcers. In addition, long-term use of methamphetamine causes damage to the integrity of teeth in some users, as manifested by cracked teeth syndrome, also known as "meth mouth" or "crank tooth decay". The said syndrome is characterized by gum disease, tooth decay, cracked teeth, and scaling of the teeth. [24, 59–61] The unfortunate complications of chronic street methamphetamine use also include nervous tics, muscle spasms, seizures, bruxism (teeth grinding), hypertension, stroke, heart failure, myocardial infarction, hyperthermia syndrome, renal failure, gynecological complications (uterine muscle spasm, deterioration of placental blood flow, intrauterine hypoxia, fetal death, miscarriage, stillbirth). [62–67]

Another possibility for diagnosing drug abuse is to analyze the suspect's urine, since methamphetamine and its reduced metabolites are excreted in the urine. Therefore, methamphetamine and its reduced metabolites can be detected in the urine of the addict. [20, 31] It should be kept in mind that the average half-life of methamphetamine in adults is approximately 4–5 hours. However, in some addicts, this period can reach 10 hours. The point is that there can be a very significant variability in the pharmacokinetics of street methamphetamine, which depends on different doses and ways of introducing the drug into the bodies of different people, as well as on different health conditions of people and different degrees of habituation to methamphetamine and different degrees of addiction on it.

However, in practice, drug dependence is most easily suspected by analyzing the dynamics of a person's psychoemotional state. It should be assumed that a labile psycho-emotional state and unstable behavior is manifested in a drug addict by the fact that immediately after using a drug in the "active" dose, the person calms down and suddenly becomes cheerful to others. In the first minutes after the drug

is administered, the addict develops a sense of maximizing pleasure. This inner feeling of gratuitous pleasure is characterized by addicts by the term "high". Then, after a few minutes or tens of minutes, the psycho-emotional state of the person may normalize, and the addict may look like a quite healthy person. In such a state he can stay up to 6–10 hours. But then, in case of absence of the next dose of the drug, the person with drug addiction's mood deteriorates more and more every hour. During this period, the addict is eager to get the next dose of the drug and inject it into his body. In the absence of the drug, addicts may experience insomnia, hallucinations and intense itching as if there are bed bugs crawling under the skin. Because of this, addicts in the absence of another dose of methamphetamine tend to become violent and unpredictable. Their eyes begin to run fast, their voice trembles, and their muscle twitches intensify. If the drug is not injected into the body, a methamphetamine user may suddenly fall asleep and sleep for several days while their body tries to recover from the effects of the drug. Subsequently, the user may begin to experience withdrawal symptoms such as fatigue, lack of pleasure, and deep depression. In this way, the person's body becomes completely dependent on the drug and the vicious cycle of addiction is closed. [68–72]

It has been shown that usually the cessation of regular doses of a drug to a person with drug dependence causes a progressive deterioration in mood and health over a period of 3 days. This change in state indicates the development of withdrawal syndrome or withdrawal syndrome. At the same time, the addict has a growing sense of fear of approaching death, memory lapses, inability to perceive abstract ideas, as well as the rhythm of cardiac activity, the dynamics of systemic blood pressure, and refuses to eat. However, the behavior and health status of the addict immediately normalizes if the drug is introduced into his body in a valid dose. [20, 21, 31]

In some cases, mood and health changes may have a different dynamic. This can occur when an increased dose of methamphetamine is administered. It has been reported that immediately after injecting another dose of the drug into the vein, the addict becomes agitated and may remain in an agitated state for about 30 minutes. Then a stage of drug intoxication develops, which can last from 4 to 16 hours. This stage is followed by a stage of uncontrolled use of the drug or alcohol. There is a desire to prolong the euphoria. To do this, the addict seeks to take an additional dose of the drug (smokes a cigarette or injects an additional dose into a vein). This state can last 3 to 15 days. During this period, the addict's mental, intellectual and physical activity increases. After that, a period develops when the introduction of additional doses of the drug no longer causes either euphoria or narcotic intoxication. The body of the addict is "drawn" to sleep. During this period, insomnia drives the addict to insanity (psychosis), he has hallucinations, irritability and aggressiveness. The addict becomes dangerous to others, may cause injury. After the addict falls asleep, he sleeps dead for 1–3 days. During this period he becomes almost a corpse

and does not pose a threat to others. After deep sleep, the person wakes up, but feels sleep-deprived and hungry. The addict develops dehydration, physical, mental and emotional exhaustion, and depression. He or she loses the ability to experience pleasure without the drug. Suicidal thoughts may occur. This period lasts 2–14 days. During this period, the addict lives with only one thought — to take another dose of methamphetamine. [20, 21, 31].

Sometimes there may be cases when immediately after drug administration the condition of the addict may significantly worsen in other ways. The fact is that during withdrawal syndrome, drug addicts often tend to use the drug in excessively large doses to eliminate feelings of fear and get high. This can lead to an acute overdose of methamphetamine and the death of the addict from poisoning.

ACUTE METHAMPHETAMINE POISONING

When an excessively large dose of methamphetamine is administered, the addict gets high for the first few minutes and is therefore in a state of complete well-being and satisfaction of all desires. However, almost immediately after the brief high, the addict's behavior begins to change. This change occurs in direct correlation with the increase in the concentration of the drug in the blood of his body. [73, 74] At first, the addict becomes more and more talkative, begins picking at the skin of various parts of his body and performing various repetitive and meaningless tasks. After a few minutes, the addict's behavior begins to resemble that of a lunatic, or a person poisoned by belladonna, as he or she experiences auditory and visual hallucinations, photophobia, and inability to sit still in one place. The fact is that methamphetamine overdose resembles poisoning with adrenomimetics such as ephedrine and epinephrine. Confusion, hyperactivity, paranoia,

hallucinations, illusion of omnipotence, aggressiveness, anxiety, desire to attack someone develop. Sometimes there are convulsions and severe convulsions that lead to death. The person begins to resemble a lunatic poisoned with belladonna, or a patient with an exacerbation of schizophrenia. Many people who are poisoned feel a sense of fear. Sometimes inadequate behavior may develop, which, combined with inattentiveness on the spot and irrepressible desire to run somewhere (from someone) leads to the fact that often a person in fear can run for a long time through a dark forest in an unknown direction, not feeling tired, pain from branches, lack of clothes lost from its tearing delayed by thick tree branches. Sometimes this behavior can end in death due to accidental injury or due to exhaustion, because following the period of excessive excitement often develops a period of complete weakness and sleep [20, 21, 31] Therefore, a person can fall asleep in the forest and freeze, because by this period he may be without clothes.

The treatment of methamphetamine addiction (chronic poisoning) is a very complex problem. [75–90]

The treatment of acute methamphetamine poisoning is a more manageable problem. It relies on gastric lavage, administration of activated charcoal, dilution of blood by infusion of plasma replacement fluids, and the use of adrenergic blockers, sympatholytics, tranquilizers and neuroleptics, in particular chlorpropazine (aminazine), which should be used similarly to its use for the management of schizophrenia and/or psychosis. [31]

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest: The author declares no apparent and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: The author declares that there was no external funding for the study.

REFERENCES

1. AlOtaibi SD, Elsis HA, AlShammary MJ, et al. Evaluation of the psychiatric disorders among amphetamine addicts in rehabilitation centers: a cross-sectional analysis. *J Toxicol.* 2024;2024:1643693. EDN: KOFQID doi: 10.1155/2024/1643693
2. Alqarni H, Aldghim A, Alkahtani R, et al. Crystal methamphetamine and its effects on mental and oral health: a narrative review. *Saudi Dent J.* 2024;36(5):665–673. EDN: HRMVXA doi: 10.1016/j.sdentj.2024.02.011
3. Nagy EK, Overby PF, Leyrer-Jackson JM, et al. Methamphetamine and the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) produce persistent effects on prefrontal and striatal microglial morphology and neuroimmune signaling following repeated binge-like intake in male and female rats. *Brain Sci.* 2024;14(5):435. EDN: IJAEQA doi: 10.3390/brainsci14050435
4. Daiwile AP, Cadet JL. Modeling methamphetamine use disorder in mammals: sex differences in behavioral, biochemical, and transcriptional consequences. *Adv Pharmacol.* 2024;99:145–168. doi: 10.1016/bs.apha.2023.08.002
5. Elhadi K., Daiwile A.P., Cadet J.L. Modeling methamphetamine use disorder and relapse in animals: short- and long-term epigenetic, transcriptional, and biochemical consequences in the rat brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;155:105440. EDN: YMEQBB doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105440
6. Thurn D, Kuntsche E, Weber JA, et al. Development and validation of the amphetamine-type stimulants motive questionnaire in a clinical population. *Front Psychiatry.* 2017;8:183. doi: 10.3389/fpsy.2017.00183
7. Thurn D, Riedner A, Wolstein J. Use motives of patients with amphetamine-type stimulants use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Addict Res.* 2020;26(4–5):254–262. EDN: PCEACE doi: 10.1159/000508871
8. Yates JR. Pharmacological treatments for methamphetamine use disorder: current status and future targets. *Subst Abuse Rehabil.* 2024;15:125–161. EDN: XJBGXU doi: 10.2147/SAR.S431273

9. Poulton AS, Hibbert EJ, Champion BL, et al. Stimulants for the control of hedonic appetite. *Front Pharmacol.* 2016;7:105. doi: 10.3389/fphar.2016.00105
10. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(6):754–763. doi: 10.4088/JCP.08m04902pur
11. Christensen L, Sasané R, Hodgkins P, et al. Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):977–989. doi: 10.1185/03007991003673617
12. Schein J, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, et al. Treatment preferences of adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence.* 2024;18:1651–1664. EDN: OXKXTG doi: 10.2147/PPA.S467724
13. Ferrin M, Häge A, Swanson J, et al. Medication adherence and persistence in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and qualitative update. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* EDN: SVIHMG doi: 10.1007/s00787-024-02538-z
14. Urakov AL. Amphetamines: quality, methods of preparation, composition, pharmacological effects. *Medical examination problems.* 2014;14(1):50–52. (In Russ.) EDN: SCOSKR
15. Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Effect of amphetamine on behavioral patterns of obsessive-compulsive and addictive gambling in a rat marble test. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2016;14(3):46–52. EDN: WWUKGT doi: 10.17816/RCF14346-52
16. Urakov AL, Shabanov PD. Opioid, cannabinoid, cocaine, and methamphetamine epidemics: history, risk factors associated with them, and characteristics of drug action. *Psychopharmacology and Biological Narcology.* 2023;14(4):251–262. EDN: RSBFCF doi: 10.17816/phbn568586
17. Methamphetamine. In: PubChem [Internet]. [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methamphetamine>
18. Urakov AL, Shabanov PD. Idealization in pharmacology and pharmacy: symbol of the chemical formula of one molecule of a substance and a real pharmaceutical product. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(4):319–327. doi: 10.17816/RCF593274
19. Ling LJ, Clark RF, Erickson TB, et al. *Secrets of toxicology.* Saint Petersburg: BINOM, Dialect; 2006. 376 p. EDN: QLLMBN (In Russ.)
20. Urakov AL. Drugs-amphetamines (ephedrine, methamphetamine, pervitin, ice, crystal, screw): mechanism of action. *Advances in current natural sciences.* 2014;5(1):43–48. EDN: SBDKGV
21. Methamphetamine: everything you need to know. In: Stonegate center [Internet] [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://stonegatecenter.com/blog/2019/06/10/methamphetamine-everything-you-need-to-know/>
22. Kinner SA, Degenhardt L. Crystal methamphetamine smoking among regular ecstasy users in Australia: increases in use and associations with harm. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27(3):292–300. doi: 10.1080/09595230801919452
23. Spivak B, Shepherd S, Borschmann R, et al. Crystalline methamphetamine (ice) use prior to youth detention: A forensic concern or a public health issue? *PLoS One.* 2020;15(5):e0229389. EDN: DXIJF doi: 10.1371/journal.pone.0229389
24. Deen H, Kershaw S, Newton N, et al. Stigma, discrimination and crystal methamphetamine ('ice'): current attitudes in Australia. *Int J Drug Policy.* 2021;87:102982. EDN: VPJMPQ doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102982
25. Scott R. Methamphetamine dependence in Australia-why is "ice" (crystal meth) so addictive?. *Psychiatr Psychol Law.* 2023;31(4):671–704. doi: 10.1080/13218719.2023.2206870
26. Cruickshank C.C., Dyer K.R. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction.* 2009;104(7):1085–1099. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x
27. Douglass CH, Early EC, Wright CJC, et al. "Just not all ice users do that": investigating perceptions and potential harms of Australia's ice destroys lives campaign in two studies. *Harm Reduct J.* 2017;14(1):45. doi: 10.1186/s12954-017-0175-9
28. Cartwright K, Tait RJ. Service providers' experience of methamphetamine and the portrayal of the 'ice epidemic' in remote Australia. *Aust J Rural Health.* 2019;27(1):83–87. doi: 10.1111/ajr.12483
29. Gendera S, Treloar C, Reilly R, et al. "Even though you hate everything that's going on, you know they are safer at home": the role of Aboriginal and Torres Strait Islander families in methamphetamine use harm reduction and their own support needs. *Drug Alcohol Rev.* 2022;41(6):1428–1439. EDN: BLYJNI doi: 10.1111/dar.13481
30. Mu LL, Wang Y, Wang LJ, et al. Associations of executive function and age of first use of methamphetamine with methamphetamine relapse. *Front Psychiatry.* 2022;13:971825. EDN: AYHZAJ doi: 10.3389/fpsyt.2022.971825
31. Urakov AL. *How drugs work inside us: a self-help guide to pharmacology.* Izhevsk: Udmurtia; 1993. 429 p. (In Russ.)
32. Altshuler RD, Lin H, Li X. Neural mechanisms underlying incubation of methamphetamine craving: a mini-review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;199:173058. EDN: GSQJOF doi: 10.1016/j.pbb.2020.173058
33. Daiwile AP, Jayanthi S, Cadet JL. Sex differences in methamphetamine use disorder perused from pre-clinical and clinical studies: potential therapeutic impacts. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;137:104674. EDN: MDXXYI doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104674
34. Fort TD, Azuma MC, Laux DA, et al. Environmental enrichment and sex, but not n-acetylcysteine, alter extended-access amphetamine self-administration and cue-seeking. *Behav Brain Res.* 2025;476:115261. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115261
35. Daiwile AP, Jayanthi S, Ladenheim B, et al. Sex differences in escalated methamphetamine self-administration and altered gene expression associated with incubation of methamphetamine seeking. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(11):710–723. doi: 10.1093/ijnp/pyz050
36. Daiwile AP, Jayanthi S, Cadet JL. Sex- and brain region-specific changes in gene expression in male and female rats as consequences of methamphetamine self-administration and abstinence. *Neuroscience.* 2021;452:265–279. EDN: BULWDV doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.025
37. Miller AE, Daiwile AP, Cadet JL. Sex-dependent alterations in the mRNA expression of enzymes involved in dopamine synthesis and breakdown after methamphetamine self-administration. *Neurotox Res.* 2022;40(5):1464–1478. EDN: TUOIZM doi: 10.1007/s12640-022-00545-z
38. Daiwile AP, Sullivan P, Jayanthi S, et al. Sex-specific alterations in dopamine metabolism in the brain after methamphetamine

- self-administration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4353. EDN: EVXAGF doi: 10.3390/ijms23084353
39. Scheibein F, Wells J, Henriques S, et al. "Slam sex" – sexualized injecting drug use ("SIDU") amongst men who have sex with men (MSM) – a scoping review. *J Homosex.* 2021;68(14):2344–2358. doi: 10.1080/00918369.2020.1804258
40. Incera-Fernández D, Gámez-Guadix M, Moreno-Guillén S. Mental health symptoms associated with sexualized drug use (chemsex) among men who have sex with men: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(24):13299. EDN: MRNMYG doi: 10.3390/ijerph182413299
41. Hsu JH, Huang P, Li CW, et al. Experiences of harm and mental ill-health among gay, bisexual and other men-who-have-sex-with-men who use methamphetamine or GHB/GBL in different combinations: findings from the COMeT study in Taiwan. *Harm Reduct J.* 2024;21(1):181. EDN: YVSMVG doi: 10.1186/s12954-024-01094-8
42. Wang H, Jonas KJ, Guadamuz TE. Chemsex and chemsex associated substance use among men who have sex with men in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2023;243:109741. EDN: UOTRCN doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109741
43. Basova LV, Riley T, Franklin D, et al. Identifying methamphetamine use predictors in HIV infection: Immune-dopaminergic signatures in peripheral leukocytes and the role of COMT genotype. *Brain Behav Immun Health.* 2024;42:100873. EDN: DADSJX doi: 10.1016/j.bbih.2024.100873
44. Basova LV, Lindsey A, McGovern A, et al. MRP8/14 Is a molecular signature triggered by dopamine in hiv latent myeloid targets that increases hiv transcription and distinguishes hiv+ methamphetamine users with detectable csf viral load and brain pathology. *Viruses.* 2023;15(6):1363. EDN: HOFCKQ doi: 10.3390/v15061363
45. Fattakhov N, Torices S, Stangis M, et al. Synergistic impairment of the neurovascular unit by hiv-1 infection and methamphetamine use: implications for hiv-1-associated neurocognitive disorders. *Viruses.* 2021;13(9):1883. EDN: QWSIGA doi: 10.3390/v13091883
46. Miao L, Wang H, Li Y, et al. Mechanisms and treatments of methamphetamine and HIV-1 co-induced neurotoxicity: a systematic review. *Front Immunol.* 2024;15:1423263. EDN: QRXDPE doi: 10.3389/fimmu.2024.1423263
47. Urakov AL, Urakova NA, Shubina ZV, et al. Hypertonic activity of injection solutions can cause post-injection complications (review). *Drug development & registration.* 2023;12(2):164–173. EDN: GDSJTI doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173.
48. Urakov A, Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their Injection site: what we don't use to prevent post-injection abscesses. *Journal of Pharmaceutical Research International.* 2021;33(59B):647–650. EDN: QSLGXF doi: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428.
49. Urakov A, Urakova N, Samorodov A, et al. Thermal imaging of local skin temperature as part of quality and safety assessment of injectable drugs. *Heliyon.* 2023;10(1):e23417. EDN: DZQJJW doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23417
50. Urakov AL. Nikolau syndrome: necrotic activity of drugs and ways to prevent post-injection abscesses (in memory of professor László A Gömze). *Creative surgery and oncology.* 2021;12(2):159–163. doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-
51. Vilca SJ, Margetts AV, Höglund L, et al. Microglia contribute to methamphetamine reinforcement and reflect persistent transcriptional and morphological adaptations to the drug. *Brain Behav Immun.* 2024;120:339–351. EDN: RAYXAE doi: 10.1016/j.bbi.2024.05.038
52. Davis IR, Coldren SA, Li X. Methamphetamine seeking after prolonged abstinence is associated with activated projections from anterior intralaminar nucleus of thalamus to dorsolateral striatum in female rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;200:173087. EDN: ETUCDZ doi: 10.1016/j.pbb.2020.173087
53. Vilca SJ, Margetts AV, Fleites I, et al. Microglia contribute to methamphetamine reinforcement and reflect persistent transcriptional and morphological adaptations to the drug. Preprint. *bioRxiv.* 2024;2023.10.19.563168. EDN: RAYXAE doi: 10.1101/2023.10.19.563168
54. Elhadi K, Daiwile AP, Cadet JL. Modeling methamphetamine use disorder and relapse in animals: short- and long-term epigenetic, transcriptional, and biochemical consequences in the rat brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023. EDN: YMEQBB doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105440
55. Daiwile AP, McCoy MT, Ladenheim B, et al. Incubation of methamphetamine craving in punishment-resistant individuals is associated with activation of specific gene networks in the rat dorsal striatum. *Mol Psychiatry.* 2024;29(7):1990–2000. EDN: VGCCQI doi: 10.1038/s41380-024-02455-2
56. Hámor PU, Knackstedt LA, Schwendt M. The role of metabotropic glutamate receptors in neurobehavioral effects associated with methamphetamine use. *Int Rev Neurobiol.* 2023;168:177–219. doi: 10.1016/bs.irm.2022.10.005
57. Kershaw S, Sunderland M, Grager A, et al. Perceived barriers to help-seeking for people who use crystal methamphetamine: perspectives of people with lived experience, family members and health workers. *Drug Alcohol Rev.* 2024;43(7):1929–1939. EDN: OEVMKP doi: 10.1111/dar.13897
58. Chalmers J, Lancaster K, Hughes C. The stigmatisation of 'ice' and under-reporting of meth/amphetamine use in general population surveys: A case study from Australia. *Int J Drug Policy.* 2016;36:15–24. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.06.001
59. Chan GCK, Sun T, Lim C, et al. Did the under-reporting of meth/amphetamine use increase in a general population survey in Australia as negative media coverage increased? *Addiction.* 2022;117(6):1787–1793. EDN: TBFTCY doi: 10.1111/add.15783
60. Whitely M, Allsop S. Look west for Australian evidence of the relationship between amphetamine-type stimulant prescribing and meth/amphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* 2020;39(5):519–524. EDN: PHCJTT doi: 10.1111/dar.13067
61. Goodchild JH, Donaldson M, Mangini DJ. Methamphetamine abuse and the impact on dental health. *Dent Today.* 2007;26(5):124–131.
62. Kaye S, McKetin R, Duflou J, et al. Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction.* 2007;102(8):1204–1211. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01874.x
63. Courtney KE, Ray LA. Clinical neuroscience of amphetamine-type stimulants: from basic science to treatment development. *Prog Brain Res.* 2016;223:295–310. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.010
64. Shen W, Li L, Liu Y, et al. The motivation against change in male methamphetamine users in the compulsory detoxification setting. *Front Psychiatry.* 2023;14:1022926. EDN: MZOWTV doi: 10.3389/fpsy.2023.1022926
65. Fort TD, Cain ME. Inefficacy of N-acetylcysteine in mitigating cue-induced amphetamine-seeking. *Addict Neurosci.* 2023;8:100119. doi: 10.1016/j.addicn.2023.100119

66. Garcia EJ, Cain ME. Isolation housing elevates amphetamine seeking independent of nucleus accumbens glutamate receptor adaptations. *Eur J Neurosci*. 2021;54(7):6382–6396. EDN: HWHQLH doi: 10.1111/ejn.15441
67. Garcia EJ, Arndt DL, Cain ME. Dynamic interactions of ceftriaxone and environmental variables suppress amphetamine seeking. *Brain Res*. 2019;1712:63–72. doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.044
68. Gupta M, Gupta N, Esang M, et al. Refractory methamphetamine-induced psychosis: an emerging crisis in rural america and the role of amantadine in therapeutics. *Cureus*. 2022;14(3):e22871. EDN: EKQNHG doi: 10.7759/cureus.22871
69. Wearne TA, Cornish JL. A comparison of methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: a review of positive, negative, and cognitive symptomatology. *Front Psychiatry*. 2018;9:491. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00491
70. Ahmadkhaniha H, Ayazi N, Alavi K, et al. The comparison between positive and negative symptoms severity in prolonged methamphetamine-induced psychotic disorder and schizophrenia. *Basic Clin Neurosci*. 2022;13(3):325–333. EDN: HNLKNR doi: 10.32598/bcn.2021.2837.1
71. McKetin R, Baker AL, Dawe S, et al. Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. *Psychiatry Res*. 2017;251:349–354. doi: 10.1016/j.psychres.2017.02.028
72. McKetin R, Gardner J, Baker AL, et al. Correlates of transient versus persistent psychotic symptoms among dependent methamphetamine users. *Psychiatry Res*. 2016;238:166–171. doi: 10.1016/j.psychres.2016.02.038
73. McKetin R, Lubman DI, Baker AL, et al. Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: evidence from a prospective longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(3):319–324. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.283
74. Eslami-Shahrbabaki M, Fekrat A, Mazhari S. A study of the prevalence of psychiatric disorders in patients with methamphetamine-induced psychosis. *Addict Health*. 2015;7(1–2):37–46.
75. Nohesara S, Mostafavi Abdolmaleky H, Thiagalingam S. Substance-induced psychiatric disorders, epigenetic and microbiome alterations, and potential for therapeutic interventions. *Brain Sci*. 2024;14(8):769. EDN: ERSRXW doi: 10.3390/brainsci14080769
76. Johnson K, Pinchuk I, Melgar MIE, et al. The global movement towards a public health approach to substance use disorders. *Ann Med*. 2022;54(1):1797–1808. EDN: CJFBXO doi: 10.1080/07853890.2022.2079150
77. Souilm N. Equine-assisted therapy effectiveness in improving emotion regulation, self-efficacy, and perceived self-esteem of patients suffering from substance use disorders. *BMC Complement Med Ther*. 2023;23(1):363. EDN: LLYSIM doi: 10.1186/s12906-023-04191-6
78. Marshall B.D., Werb D. Health outcomes associated with methamphetamine use among young people: a systematic review. *Addiction*. 2010;105(6):991–1002. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02932.x
79. Darke S, Kaye S, McKetin R, et al. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27(3):253–262. doi: 10.1080/09595230801923702
80. Lamyai W, Pono K, Indrakamhaeng D, et al. Risks of psychosis in methamphetamine users: cross-sectional study in Thailand. *BMJ Open*. 2019;9(10):e032711. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032711
81. Turan Ç, Budak E, Şenormancı G, et al. Risk of relapse assessment scale for metamphetamine abusers: reliability and validity study of the turkish version. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2023;33(3):156–162. EDN: QMPZCV doi: 10.5152/pcp.2023.23671
82. Temmingh HS, van den Brink W, Howells F, et al. Methamphetamine use and antipsychotic-related extrapyramidal side-effects in patients with psychotic disorders. *J Dual Diagn*. 2020;16(2):208–217. EDN: HZSCYQ doi: 10.1080/15504263.2020.1714099
83. Espiridion ED, Charron L. Methamphetamine use and suicide: a case report and brief review of literature. *Cureus*. 2024;16(7):e64835. EDN: EYUZVO doi: 10.7759/cureus.64835
84. Calcaterra SL, Yamkovoy K, Swathi PA, et al. U.S. trends in methamphetamine-involved psychiatric hospitalizations in the United States, 2015–2019. *Drug Alcohol Depend*. 2024;262:111409. EDN: SYCDFX doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.111409
85. Han B, Compton WM, Jones CM, et al. Methamphetamine use, methamphetamine use disorder, and associated overdose deaths among US adults. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1329–1342. EDN: SHWBJD doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2588
86. Carrico AW, Ryan DT, Berona J, et al. HIV, inflammation, and initiation of methamphetamine use in sexual and gender minorities assigned male at birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024;121(41):e2407046121. EDN: BOLKDS doi: 10.1073/pnas.2407046121
87. Han B, Cotto J, Etz K, et al. Methamphetamine overdose deaths in the US by sex and race and ethnicity. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):564–567. EDN: DEUWWE doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.4321
88. Walker SL, Mehtani NJ, Parikh NI. Facing a tsunami: methamphetamine heart failure demands novel approaches. *JACC Adv*. 2024;3(7):100838. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.100838
89. Roy RJ, Parvaz MA, Wakabayashi KT, et al. Methamphetamine-related working memory difficulties underpinned by reduced frontoparietal responses. *Addict Biol*. 2024;29(10):e13444. EDN: HPLHJB doi: 10.1111/adb.13444
90. Vincent B, Shukla M. The common denominators of parkinson's disease pathogenesis and methamphetamine abuse. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(13):2113–2156. EDN: CZKEYY doi: 10.2174/1570159X21666230907151226

ОБ АВТОРЕ

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

AUTHOR INFO

Alexander L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 281 Kommunarov st., Izhevsk, 426034, Russia;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

New generation antihypoxants: alkaline hydrogen peroxide solutions as medical oxygen gas generators

Natalya A. Urakova^{1,2}, Alexander L. Urakov²

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

The cause of biological death in warm-blooded animals and humans is hypoxic brain cell damage. Consequently, *oxygen gas* is the leading antihypoxant in emergency medical care for all critical conditions. The most common method of oxygen administration is *mechanical ventilation*. However, in cases of asphyxia caused by airway obstruction with thick *sputum*, *mucus*, *pus*, and/or blood, inhaled oxygen does not reach the *alveoli* and is not absorbed into the bloodstream. In such situations, traditional mechanical ventilation becomes ineffective and fails to prevent biological death due to hypoxic brain cell damage. At the beginning of the 21st century, as an alternative to gaseous oxygen, mechanical ventilation, and extracorporeal membrane oxygenation, the development of *intrapulmonary oxygen-producing antihypoxants* through physicochemical repurposing of hydrogen peroxide was initiated in Russia. Professor P.D. Shabanov served as the mind behind and coordinator of the development of new-generation antihypoxants. A new group of antihypoxants—warm alkaline hydrogen peroxide solutions—was discovered. The most effective oxygen-producing antihypoxants, when applied locally via the intrapulmonary route, generate significant volumes of medical oxygen gas through catalase-mediated decomposition of hydrogen peroxide into water and molecular oxygen. The local intrapulmonary, endotracheal, and endobronchial pharmacodynamics and pharmacokinetics of warm alkaline hydrogen peroxide solutions are inseparable from interactions with catalase present in *sputum*, *mucus*, serous fluids, purulent masses, and blood that obstruct the airways during asphyxia and/or severe acute respiratory obstruction. The new generation of antihypoxants has demonstrated high therapeutic potential as powerful medical oxygen gas generators when administered intrapulmonarily, endobronchially, or endotracheally during acute severe suffocation caused by airway blockage with colloidal liquids containing catalase. It is hypothesized that intrapulmonary oxygen-producing antihypoxants could be considered therapeutic agents for emergency blood oxygen saturation through the lungs when mechanical ventilation is ineffective and extracorporeal membrane oxygenation is not feasible.

Keywords: hydrogen peroxide; oxygen gas; antihypoxants; catalase; oxygen generator; development; drugs.

To cite this article

Urakova NA, Urakov AL. New generation antihypoxants: alkaline hydrogen peroxide solutions as medical oxygen gas generators. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

Антигипоксанты нового поколения: щелочные растворы перекиси водорода как генераторы медицинского газа кислорода

Н.А. Уракова^{1, 2}, А.Л. Ураков²¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

АННОТАЦИЯ

Причиной биологической смерти теплокровных животных и людей является гипоксическое повреждение клеток головного мозга. В связи с этим газ кислород представляет собой антигипоксанта номер один при оказании неотложной медицинской помощи во всех критических состояниях. Наиболее широко кислород используется для этой цели с помощью искусственной вентиляции легких. Однако при асфиксии, вызванной закупоркой дыхательных путей густой мокротой, слизью, гноем и/или кровью, ингаляционный кислород не достигает альвеол и не всасывается в кровь. В указанных ситуациях традиционная искусственная вентиляция легких теряет свою эффективность и не предотвращает биологическую смерть от гипоксического повреждения клеток мозга. В начале XXI в. в качестве альтернативы газообразному кислороду, искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации в России была начата разработка внутрилегочных кислород-продуцирующих антигипоксантов путем физико-химического перепрофилирования перекиси водорода. Катализатором и координатором разработок антигипоксантов нового поколения стал профессор П.Д. Шабанов. В результате была открыта новая группа антигипоксантов, которые представляют собой теплые щелочные растворы перекиси водорода. Наиболее эффективные кислород-продуцирующие антигипоксанты при внутрилегочном местном применении обеспечивают мощную генерацию медицинского газа кислорода за счет каталазного расщепления перекиси водорода на воду и молекулярный кислород. Местная внутрилегочная, эндотрахеальная и эндобронхиальная фармакодинамика и фармакокинетика теплых щелочных растворов перекиси водорода неотделимы от взаимодействия с каталазой, содержащейся в мокроте, слизи, серозных жидкостях, гнойных массах и крови, заполнивших собой дыхательные пути при асфиксии и/или тяжелой острой респираторной обструкции. Показан высокий терапевтический потенциал антигипоксантов нового поколения как мощных генераторов медицинского газа кислорода при их внутрилегочных, эндобронхиальных и эндотрахеальных инъекциях в состоянии острого тяжелого удушья, вызванного закупоркой дыхательных путей коллоидными жидкостями, содержащими каталазу. Предполагается, что внутрилегочные кислород-продуцирующие антигипоксанты могут рассматриваться как лекарственные препараты резервной сатурации крови через легкие в ситуации низкой эффективности искусственной вентиляции легких и невозможности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Ключевые слова: перекись водорода; газ кислород; антигипоксанты; каталаза; генератор кислорода; разработка; лекарства.

Как цитировать

Уракова Н.А., Ураков А.Л. Антигипоксанты нового поколения: щелочные растворы перекиси водорода как генераторы медицинского газа кислорода // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

INTRODUCTION

The cause of biological death in all warm-blooded animals and humans is hypoxic damage to brain cells, which occurs inevitably and very quickly in the absence of oxygen under normal body temperature conditions, regardless of the age or health status of these biological entities [1–3]. In particular, hanging in an adult leads to brain death within just a few minutes [4–6]. Combating hypoxia and hypoxic brain injury therefore represents the primary goal of emergency medical care. For this purpose, emergency medical personnel and specialists in intensive care and resuscitation units use inhaled *oxygen gas* as the first-line resuscitative measure. Oxygen gas is recognized globally as the number one revitalizing antihypoxic agent for all critical conditions without exception [2, 7–9].

Despite this, the use of oxygen according to general guidelines is not sufficient to eliminate cerebral hypoxia in all situations. For example, it has been reported that up to 88% of patients in the terminal stage of atypical pneumonia caused by the novel coronavirus infection (COVID-19), interpreted as severe acute respiratory syndrome, died from critical hypoxia despite the administration of inhaled oxygen gas via modern mechanical ventilators [10–13]. Due to the low effectiveness of ventilatory support, it has been hypothesized that the cause of suffocation, hypoxemia, and death in COVID-19 may be asphyxia resembling high-altitude pulmonary edema [10], or airway obstruction caused by excessive accumulation of thick *sputum*, *mucus*, and/or *pus* [10–19]. In such cases, lung ventilation with respiratory gases that contain oxygen does not ensure oxygen delivery to the *alveoli*, from where it can subsequently diffuse into the bloodstream. This conclusion is supported by cases of *blood-related asphyxia*, which also reduces the effectiveness of hypoxemia correction through mechanical ventilation. Therefore, it is not surprising that in such critical conditions, hypoxemia can only be eliminated through extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [9, 20–24].

The management of hypoxemia using ECMO is a very expensive and risky medical procedure that requires specialized equipment and respective licensed facilities [25, 26]. In recent years, active research has focused on the possibility of replacing lung ventilation and ECMO with novel pharmacological agents with antihypoxic activity that can increase the survival rate of patients with hypoxia [27]. In Russia, research attention has been centered on *antihypoxic agents* that include hydrogen peroxide, which, under the action of the enzyme catalase, can decompose into water and molecular oxygen at a very high rate [2, 9, 13, 14, 19, 27, 28].

CONVENTIONAL ANTIHYPOXIC AGENTS (NON-OXYGEN-PRODUCING)

Currently, the international classification of drugs does not include antihypoxic agents as a separate pharmacological

class. Antihypoxic agents have been identified as a distinct pharmacological class of drugs only in Russia. This is largely explained by the fact that the development of antihypoxic agents was first initiated by the staff of the Department of Pharmacology at the S.M. Kirov Military Medical Academy (MMA) in Leningrad in the 1960s. The author of the *antihypoxant* concept was Professor Vasily M. Vinogradov (1924–2003) [1, 29]. The first antihypoxic agents (gutimin, amtizole, bemetil, almid, and etomerzole) were synthesized by F.Yu. Rachinsky. In terms of chemical structure, they belonged to aliphatic and cyclic aminothiols.

In 2000, Professor Petr D. Shabanov was elected the Head of the Department of Pharmacology at the MMA [30]. He led the search for and development of new antihypoxic agents. To date, various agents with different mechanisms of antihypoxic action have been developed in Russia [31]. It has been established that antihypoxic agents improve the utilization of circulating oxygen in the body and increase the body's resistance to hypoxia (oxygen deficiency) [31–38]. Known agents are usually divided into two groups: antihypoxic agents of direct energizing action (correctors of energy metabolism disturbances, also known as correctors of mitochondrial respiratory chain dysfunction) and antihypoxic agents of indirect energizing action (correctors of metabolic pathway disturbances) [29, 39]. It has been shown [29] that all antihypoxic agents belonging to aliphatic and cyclic aminothiols (gutimin, amtizole, bemetil, almid, etomerzole, and many of their analogs) exhibit three main types of activity:

- 1) antihypoxic action;
- 2) antioxidant effect;
- 3) ability to accelerate the reparative and adaptive synthesis of RNA, enzymes, functional, and structural proteins in response to various types of damage, including hypoxic, infectious, toxic, stress-related, as well as in the process of adaptation to challenging conditions.

The classification of antihypoxic agents adopted in Russia [1, 29, 31, 39] includes:

- 1) fatty acid oxidation inhibitors;
- 2) succinate-containing and succinate- producing agents;
- 3) natural components of the respiratory chain;
- 4) artificial redox systems;
- 5) macroergic compounds.

Currently, research on antihypoxic agents is being conducted not only in Russia but also in other countries. However, the most important results have been obtained by Russian researchers [40]. Traditionally, research is based on chemical elements, chemical formulas, and the names and symbols of biologically active substances [1, 41]. Unfortunately, large-scale studies on the efficacy of real pharmaceutical products that belong to this pharmacological class of medicines in acute critical asphyxiation and drowning of experimental animals have not yet been conducted. In addition, there is no convincing evidence of high efficacy of known antihypoxic agents in acute asphyxia caused by subtotal and/or total obstruction of the airways by colloidal

biological fluids such as *sputum*, *mucus*, *pus*, blood, and/or starch-like fluid. In cases of critical hypoxia developing in the terminal stage of COVID-19 due to acute respiratory obstruction, conventional antihypoxic agents did not meet expectations and did not become an alternative to mechanical ventilation and ECMO in emergency conditions in clinical settings [9, 12, 42–44]. For this reason, at the beginning of the COVID-19 pandemic, Russian researchers decided to develop antihypoxic agents with high oxygen-producing activity that could become an alternative to ECMO [13, 14, 19, 42, 43]. It was assumed that hydrogen peroxide solutions could be the basis for oxygen-producing antihypoxic agents. The development of new-generation antihypoxic agents was based on the Russian initiative of physicochemical repurposing of “old” drugs, including their enrichment with special gases [45–48]. Professor P.D. Shabanov [2, 9, 29, 44, 49] assumed the role of coordinator of the development of new-generation antihypoxic agents.

WARM ALKALINE HYDROGEN PEROXIDE SOLUTIONS AS NEW-GENERATION ANTIHYPOXIC AGENTS CHARACTERIZED BY PRONOUNCED RELEASE OF MEDICAL OXYGEN GAS

The study of the oxygen-producing antihypoxic activity of hydrogen peroxide solutions began in Russia in December 2013. At that time, the first patent application for the invention *Method of transportation and storage of live fish in water* was registered. This method involves adding a 6% hydrogen peroxide solution to the water with live fish, where it serves as an antihypoxic agent that, through the action of catalase, decomposes into water and molecular oxygen [50].

By mid-2024, 14 inventions had been developed in Russia, in which original hydrogen peroxide solutions were used as oxygen-producing antihypoxic agents [44, 51].

1. Urakov AL, Urakova NA, Agarval RK, et al. Method of maintenance of live fish during transportation and storage. RU 2563151C1, 20.09.2015. (In Russ.)
2. Urakov AL, Urakova NA, Reshetnikov AP, et al. E.M. Soikher's hyperoxygenated agent for venous blood oxygen saturation. RU 2538662C1, 10.01.2015. (In Russ.)
3. Urakov AL. Lympho-substitute for local maintaining viability of organs and tissues in hypoxia and ischemia. RU 2586292C1, 10.06.2016. (In Russ.)
4. Urakov AL, Urakova NA, Nikitjuk DB. Agent for increasing resistance to hypoxia. RU 2604129C2, 20.08.2016. (In Russ.)
5. Urakov AL. Energy drink. RU 2639493C1, 21.12.2017. (In Russ.)
6. Urakov AL. Means for physical endurance increase. RU 2634271C1, 24.10.2017. (In Russ.)
7. Urakov AL, Urakova NA, Gurevich KG, et al. Method for extracorporeal blood oxygenation. Application

RU 2020120367A, 2020.06.15. *Inventions. Utility Models*. 2021: 35. (In Russ.)

8. Samylina IA, Ales MYu, Urakov AL, Urakova NA, Nesterova NV, et al. Aerosol for inhalations in obstructive bronchitis. RU 2735502C1, 03.11.2020. (In Russ.)
9. Urakov AL, Urakova NA. Aerosol for invasive mechanical ventilation in COVID-19. RU 2742505C1, 08.02.2021. (In Russ.)
10. Urakov AL, Urakova NA, Reshetnikov AP, et al. Method for lung oxygenation in COVID-19. Application RU 2021102618A, 04.02.2021. *Inventions. Utility Models*. 2022:22. (In Russ.)
11. Urakov AL, Urakova NA, Shabanov PD, et al. Warm alkaline solution of hydrogen peroxide for intrapulmonary injection. RU 2807851C1, 21.11.2023. (In Russ.)
12. Urakov AL, Urakova NA, Fisher EL. Oxygenated warm alkaline solution of hydrogen peroxide for intrapulmonary injection. Application RU 2023128553C1, 02.11.2023. (In Russ.)
13. Urakov AL, Shabanov PD. An alkaline solution of hydrogen peroxide and a method of its application to eliminate blood asphyxia. Application RU 2024100268C1, 09.01.2024. (In Russ.)
14. Urakov AL, Shabanov PD. Method of endobronchial injection of drug for emergency elimination of asphyxia. Application RU 2024102289C1, 29.01.2024. (In Russ.)

Analysis shows that 8 inventions (i.e. more than half of all inventions) were developed between 2020 and 2024, specifically during the COVID-19 pandemic. To prevent hypoxic damage to brain cells under hypoxemia, oxygen-producing antihypoxic agents, which represent alkaline solutions of hydrogen peroxide, were used. They consist of hydrogen peroxide, sodium bicarbonate, and distilled water. A distinctive feature of these agents is their mildly to moderately alkaline activity with pH 8.4, osmotic (isotonic) activity within 280–300 mOsm/L of water, and temperature range of 37–45 °C (these agents are used warm and can provide safe local hyperthermia) [52].

The most recent four inventions represent the world's first pharmaceutical products developed for intrapulmonary and endobronchial injections. Unlike the previously developed alkaline hydrogen peroxide solutions, these products are enriched with oxygen under excess pressure. It should be emphasized that, prior to this, neither such pharmaceutical products nor the procedures of intrapulmonary, endobronchial, or endotracheal injections had been known.

The composition and key physicochemical properties of the next-generation antihypoxic agents are clearly demonstrated by the formula of the invention titled *Warm alkaline solution of hydrogen peroxide for intrapulmonary injection* (RU 2807851C1):

“A warm alkaline hydrogen peroxide solution intended for intrapulmonary injection to rapidly increase the oxygen content in the airways and bloodstream, having a certain volume, temperature, and alkalinity, and containing hydrogen peroxide, sodium bicarbonate, oxygen gas added to create

an overpressure of 0.2 atm at 8 °C, and water for injection, wherein the 30 mL solution is heated to 42 °C and contains the components in the following proportions (wt. %):

Hydrogen peroxide —4.5

Sodium bicarbonate —1.8

Oxygen—up to an overpressure of 0.2 atm

Water for injection

The remainder—to balance, providing an osmotic activity of 280–300 mOsm/L of water and an alkalinity within a pH range of 8.4–8.5.”

The choice of *hydrogen peroxide* as the main ingredient was due to its ability to decompose into water and oxygen gas under the action of catalase—an enzyme present in all parts of the human and animal body, which accelerates the decomposition of hydrogen peroxide and the release of oxygen gas by hundred thousand times. The choice of *sodium bicarbonate* as an auxiliary ingredient was explained by the fact that it is a natural alkaline buffer of the blood in warm-blooded animals and humans, ensuring a safe yet effective alkalinity within a pH range of 8.4. It has been shown that increasing local temperature and raising the pH level (alkalization) of hydrogen peroxide solutions accelerates their catalytic decomposition into water and molecular oxygen, up to the point of intensive oxygen gas generation manifested as a phenomenon called *cold boiling* [9, 28, 44, 53]. Moreover, it was found that as a result of catalytic decomposition of hydrogen peroxide, 100 mL of a 6% hydrogen peroxide solution generates 1.97 L of oxygen gas with a mass of 2.816 g [54]. This means that, under certain conditions, 1 L of a 6% hydrogen peroxide solution can release approximately 20 L of oxygen gas. No other known medicinal product has such oxygen-generating capacity.

These oxygen-generating properties of hydrogen peroxide decomposition, obtained through chemical calculations, were confirmed by the results of laboratory and experimental trials. It was reported that warm alkaline hydrogen peroxide solutions, when locally interacting with liquid colloidal tissues containing catalase, intensively generate oxygen, rapidly forming gas bubbles in the colloidal fluids. The process of oxygen bubble formation in liquids resembles cold boiling, which quickly transforms colloidal fluids into oxygen foam. Moreover, it has been demonstrated that intrapulmonary administration of warm alkaline hydrogen peroxide solutions exhibits the highest capacity for oxygen enrichment of the respiratory tract and blood compared to all known medicinal agents [13, 14, 44, 51]. Endobronchial, endotracheal, and intrapulmonary injections of warm alkaline hydrogen peroxide solutions cause immediate and intense foaming of *sputum*, *mucus*, *pus*, blood, and/or *meconium* in the respiratory tract. The developed oxygen gas generators used for intrapulmonary, endobronchial, and endotracheal injections can act as geyser-like perforators in the airways in cases of their obstruction with *sputum*, *mucus*, *pus*, and/or blood. The advantage of warm alkaline hydrogen peroxide solutions as oxygen-producing antihypoxic agents lies in

their ability, upon intrapulmonary, endobronchial, and/or endotracheal injection into the airways completely obstructed by colloidal liquids containing catalase, to almost instantly transform the entire liquid mass into oxygen foam, ensuring simultaneous oxygen absorption into the blood independent of pulmonary ventilation.

It has been demonstrated that, in cases of total asphyxia caused by artificial *sputum* or blood in the lungs of mongrel rabbits and/or sheep, a single intrapulmonary, endotracheal, and/or endobronchial injection of a warm alkaline hydrogen peroxide solution can almost instantaneously and completely inflate the lungs with oxygen foam, which immediately begins to exit the upper airways, and the oxygen gas that forms its basis begins to penetrate the bloodstream via the lungs, eliminating hypoxemia within seconds.

Therefore, intrapulmonary, endotracheal, and endobronchial injections of alkaline hydrogen peroxide solutions in cases of airway obstruction with *sputum*, *mucus*, or *pus* in the terminal stage of COVID-19, as well as in blood-related asphyxia, open up new possibilities for oxygenating the blood via the lungs, without the need for traditional mechanical ventilation or ECMO.

CONCLUSION

Thus, there is every reason to believe that a promising direction in the search and development of new-generation antihypoxic agents has emerged in Russia—namely, powerful generators of medical oxygen gas created through the physicochemical repurposing of hydrogen peroxide solutions. It has been established that oxygen-producing antihypoxic agents are warm alkaline solutions of hydrogen peroxide. Their primary constituents are hydrogen peroxide, sodium bicarbonate, and water. A novel method has been developed to boost the oxygen-generating capacity of these medicinal solutions by saturating them with oxygen gas under excess pressure. The mechanism of action of these oxygen-producing antihypoxic agents differs fundamentally from that of all other known agents: when administered locally (intrapulmonarily), they generate oxygen gas, transform colloidal fluids within the airways into oxygen foam, and oxygenate the blood via the lungs. Their pharmacological target is catalase, found in *sputum*, serous fluid, *pus*, and/or blood in cases where they obstruct the airways.

Comprehensive, large-scale studies are needed to fully elucidate all aspects of the local use of warm alkaline hydrogen peroxide solutions as new-generation antihypoxic agents and to draw definitive conclusions. There is hope that active research into the local application of these solutions as effective oxygen gas prodrugs may optimize their use in combating hypoxic and ischemic cell damage under conditions of severe asphyxia and hypoxemia, especially when mechanical ventilation is ineffective and ECMO is not available.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: All authors made significant contributions to conceptualization, investigation and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: N.A. Urakova, A.L. Urakov: formal analysis, conceptualization, writing.

Funding sources: The study was part of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation FGWG-2025-0020 "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders with the aim of creating new pharmacologically active substances acting on CNS receptors".

Disclosure of interests: The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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: Н.А. Уракова, А.Л. Ураков — анализ данных, разработка общей концепции, написание статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

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

REFERENCES | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shabanov PD. Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: on the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(1):79–90. EDN: BJMCWT doi: 10.17816/phbn625959
- Uraikov AL, Urakova NA, Shabanov PD. Hypoxic irreversible brain cells damage, associated risk factors and antihypoxants. *Rewiews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(3):277–288. EDN: FWRGAK doi: 10.17816/RCF629408
- Shabanov PD, Uraikov A, Urakova NA. Assessment of fetal resistance to hypoxia using the stange test as an adjunct to apgar scale assessment of neonatal health status. *Medical Academic Journal*. 2023;23(3):89–102. EDN: OFZNNV doi: 10.17816/MAJ568979
- Sauvageau A, Racette S. Agonal sequences in a filmed suicidal hanging: analysis of respiratory and movement responses to asphyxia by hanging. *Journal of forensic sciences*. 2007;52(4):957–959. doi: 10.1111/j.1556-4029.2007.00459.x
- Sauvageau A. Agonal sequences in four filmed hangings: analysis of respiratory and movement responses to asphyxia by hanging. *J Forensic Sci*. 2009;54(1):192–194. doi: 10.1111/j.1556-4029.2008.00910.x
- Sauvageau A, LaHarpe R, Geberth VJ, Working Group on Human Asphyxia. Agonal sequences in eight filmed hangings: analysis of respiratory and movement responses to asphyxia by hanging. *J Forensic Sci*. 2010;55(5):1278–1281. EDN: MYYDZB doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01434.x
- Uraikov A, Urakova N. Targeted temperature management in obstetrics for prevention perinatal encephalopathy. *Turk J Med Sci*. 2024;54(4):876–877. EDN: TYUCKG doi: 10.55730/1300-0144.5859
- Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13(1):205. EDN: LXDZZP doi: 10.1186/cc7151
- Uraikov A, Urakova N, Shabanov P, et al. Suffocation in asthma and COVID-19: Supplementation of inhaled corticosteroids with alkaline hydrogen peroxide as an alternative to ECMO. *Preprints*. 2023;2023070627. EDN: LKYCIH doi: 10.20944/preprints202307.0627.v1
- Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N, Venkatesh T, et al. COVID-19 and pneumolysis simulating extreme high-altitude exposure with altered oxygen transport physiology; multiple diseases, and scarce need of ventilators: Andean Condor's-eye-view. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(4):347–359. EDN: GGR0PW doi: 10.2174/1574887115666200925141108
- Zhang H, Zhang C, Hua W, et al. Saying no to SARS-CoV-2: the potential of nitric oxide in the treatment of COVID-19 pneumonia. *Med Gas Res*. 2024;14:39–47. doi: 10.4103/2045-9912.385414
- Hussain M, Khurram S, Fatima M, et al. Acute respiratory distress syndrome and COVID-19: a literature review. *J Inflamm Res*. 2021;14:7225–7242. EDN: JMJKEG doi: 10.2147/JIR.S334043
- Uraikov AL, Urakova NA. COVID-19: intrapulmonary injection of hydrogen peroxide solution eliminates hypoxia and normalizes respiratory biomechanics. *Russian Journal of Biomechanics*. 2021;25(4):350–356. EDN: UUEVFL doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.4.06
- Fisher E, Uraikov A, Svetova M, et al. Covid-19: Intrapulmonary alkaline hydrogen peroxide can immediately increase blood oxygenation. *Med Cas*. 2021;55(4):135–138. (In Chech) EDN: PPDOXY doi: 10.5937/mckg55-35424
- Chi W, Pang P, Luo Z, et al. Risk factors for hypoxaemia following hip fracture surgery in elderly patients who recovered from COVID-19: a multicentre retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1219222. EDN: IYEQHG doi: 10.3389/fmed.2023.1219222
- Watase M, Miyata J, Terai H, et al. Cough and sputum in long COVID are associated with severe acute COVID-19: a Japanese cohort study. *Respir Res*. 2023;24(1):283. EDN: CGZXSC doi: 10.1186/s12931-023-02591-3
- Lu KY, Alqaderi H, Bin Hasan S, et al. Sputum production and salivary microbiome in COVID-19 patients reveals

- oral-lung axis. *PLoS one*. 2024;19:e0300408. EDN: DVGKAF doi: 10.1371/journal.pone.0300408
18. Yagudin I, Suntsova D. Pyolytics: a step forward to address respiratory hypoxia in coronavirus infection. *Anti-Infective Agents*. 2024;22:e130224226944. EDN: KRQZSX doi: 10.2174/0122113525287737240201050550
19. Urakov AL, Urakova NA. COVID-19: Optimization of respiratory biomechanics by aerosol pus solvent. *Russian Journal of Biomechanics*. 2021;25(1):86–90. EDN: YVUXPO doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.1.07
20. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Sci Monit*. 2020;26:e925364. EDN: WXLEOA doi: 10.12659/MSM.925364
21. Gallo A, Cuscino N, Carcione C, et al. Proof-of-concept analysis of b cell receptor repertoire in covid-19 patients undergoing ECMO by single-cell V(D)J and gene expression sequencing. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(2):1471–1482. EDN: LXAFLK doi: 10.3390/cimb45020095
22. Ryan D, Miller K, Capaldi C, et al. Massive hemoptysis bridged with VV ECMO: a case report. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:997990. EDN: TRNSPZ doi: 10.3389/fcvm.2022.997990
23. Li K, Wen L, Zhou H, et al. Massive hemoptysis in pregnancy treated by ECMO combined with electronic bronchoscopy: a case report. *Heliyon*. 2023;10:e23702. EDN: MUXMFU doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23702
24. Udi J, Köhler TC, Grohmann J, et al. A challenging case of severe pulmonary bleeding in a patient with congenital ventricular septal defect (VSD) and Eisenmenger syndrome: extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support and weaning strategies. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):403–407. doi: 10.1007/s00392-019-01544-5
25. Huespe IA, Lockhart C, Kashyap R, et al. Evaluation of the discrimination and calibration of predictive scores of mortality in ECMO for patients with COVID-19. *Artif Organs*. 2023;47(6):1007–1017. EDN: VIJFIR doi: 10.1111/aor.14493
26. Majithia-Beet G, Naemi R, Issitt R. Efficacy of outcome prediction of the respiratory ECMO survival prediction score and the predicting death for severe ARDS on VV-ECMO score for patients with acute respiratory distress syndrome on extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2023;38(7):1340–1348. EDN: YSBPFW doi: 10.1177/02676591221115267
27. Urakov AL, Urakova NA, Yagudin II, et al. COVID-19: artificial sputum, respiratory obstruction method and screening of pyolytic and antihypoxic drugs. *Bioimpacts*. 2022;12(4):393–394. EDN: XSNLEY doi: 10.34172/bi.2022.23877
28. Osipov AN, Urakova NA, Urakov AL, et al. Warm alkaline hydrogen peroxide solution as an oxygen-releasing antihypoxic drug: potential benefits and applications. *Med Gas Res*. 2025;15(1):134–135. EDN: HDYAWO doi: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00058
29. Kurkin DV, Bakulin DA, Abrosimova EE, et al. Hif and prolyl hydroxylase inhibitors – a new pharmacological target and a medicinal drugs class stimulating not only erythropoiesis, but more. *Advances in Physiological Sciences*. 2022;53(3):15–44. EDN: LEPCGD doi: 10.31857/S0301179822030067
30. Lobzin Yul. Peter Dmitrievich Shabanov (on the 50th anniversary of his birth). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(3):969–971. (In Russ.) EDN: HSOFWO
31. Zarubina IV, Shabanov PD. Molecular pharmacology of antihypoxants. Saint Petersburg: N-L; 2004. 368 p. EDN: QLKMDH
32. Shabanov P, Samorodov A, Urakova N, et al. Low fetal resistance to hypoxia as a cause of stillbirth and neonatal encephalopathy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(2):33. EDN: SNDJIC doi: 10.31083/j.ceog5102033
33. Shabanov PD, Zarubina IV. The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):229–236. EDN: QJBCIO doi: 10.17816/phbn623031
34. Shabanov PD, Zarubina IV. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):7–16. EDN: NNOOGA doi: 10.17816/RCF1717-16
35. Zarubina IV, Shabanov PD. Antioxidant effect of polyoxidonium and metaprot during bronchopulmonary inflammation in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2015;160(2):234–237. EDN: WTMEQV doi: 10.1007/s10517-015-3137-9.13
36. Zarubina IV, Shabanov PD. The significance of individual resistance to hypoxia for correction of the consequences of craniocerebral trauma. *Neurosci Behav Physiol*. 2005;35(2):215–219. EDN: LJCSSV doi: 10.1007/s11055-005-0016-2.14
37. Zarubina IV, Kuritsyna NA, Shabanov PD. Cerebroprotective effect of combined treatment with pyrazidol and bemtil in craniocerebral trauma. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(1):58–62. EDN: LITHDV doi: 10.1023/B: BEBM.0000046939.59393.ac15
38. Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Shabanov PD. Bemithyl potentiates the antioxidant effect of intermittent hypoxic training. *Bull Exp Biol Med*. 2005;140(2):190–193. EDN: LJCMX doi: 10.1007/s10517-005-0442-8
39. Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova YV. Pharmacodynamics of antihypoxants and their clinical use. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(3):3–12. EDN: QZKXOV doi: 10.17816/RCF1033-12
40. Shirinova I. Influence of antihypoxants drugs on respiration and oxidative phosphorylation of rat mitochondria under hypoxia conditions. *BIO Web of Conferences*. 2024;116:02013. EDN: WDAYTU doi: 10.1051/bioconf/202411602013
41. Urakov AL, Shabanov PD. Idealization in pharmacology and pharmacy: symbol of the chemical formula of one molecule of a substance and a real pharmaceutical product. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):319–327. EDN: COIATJ doi: 10.17816/RCF593274
42. Urakov AL, Urakova NA. COVID-19: What drug can be used to treat a new coronavirus disease and why. *J Bio Innov*. 2020;9(3):241–251. EDN: XROWTO doi: 10.46344/JBINO.2020.v09i03.02
43. Urakov A, Urakova N. COVID-19. Cause of death and medications. *IP Int J Comprehensive Adv Pharmacol*. 2020;5(2):45–48. doi: 10.18231/j.ijcaap.2020.011
44. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. Catalase: a potential pharmacologic target for hydrogen peroxide in the treatment of COVID-19. *Curr Top Med Chem*. 2024;24(25):2191–2210. EDN: GZPFOR doi: 10.1051/med2174/0115680266322046240819053909
45. Urakov AL. Gases as ingredients of medicines. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(4):351–358. EDN: BOUAOC doi: 10.17816/RCF184351-358
46. Urakov A, Shabanov P, Lovtsova L. Development of new generation drugs by enriching them with gases. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(3):7–16. EDN: DPDDCX doi: 10.9734/jpri/2023/v35i37315

47. Urakov AL, Shabanov PD, Gurevich KG, et al. Supplementing traditional drug formulation with the "needed" gases opens the way for the development of a new generation of drugs. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(1):5–14. EDN: TSUJTP doi: 10.17816/phbn321616

48. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. Reprofilling hydrogen peroxide from antiseptics to pyrolytics: a narrative overview of the history of inventions in Russia. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(6):37–48. EDN: EANTYW doi: 10.9734/jpri/2023/v35i67333

49. Fisher EL. In Russia, a biological model of fetal intrauterine hypoxia has been developed for screening antihypoxants. *Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy*. Izhevsk; 2024. P. 12–14.

50. Patent RUS No. 2563151 / 20.09.2015. Urakov AL, Urakova NA, Agarval RK, et al. Method of maintenance of live fish during transportation and storage. EDN: SBVKWU https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet

51. Urakova NA, Urakov AL. Hydrogen peroxide: potential for repurposing into an oxygen-producing antihypoxant by generating oxygen gas. *Biointerface Res Appl Chem*. 2025;15: doi:10.33263/BRIAC151.003

52. Urakov AL, Shabanov PD. Acute respiratory syndrome-2 (SARS-CoV-2): A solution of hydrogen peroxide and sodium bicarbonate as an expectorant for recanalization of the respiratory tract and blood oxygenation in respiratory obstruction (review). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):383–393. EDN: CVCWXY doi: 10.17816/RCF194383-393

53. Vitolo M. Decomposition of hydrogen peroxide by catalase. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2021;10:47–56. doi: 10.20959/wjpps20218-19552

54. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. The influence of temperature, atmospheric pressure, antihypoxant and chemical "battery oxygen" on the sustainability of fish in the water without air. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(8–2):48–52. EDN: SFWCZH

AUTHORS INFO

***Natalya A. Urakova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022,
Russia; ORCID: 0000-0002-4233-9550; eLibrary SPIN: 4858-1896;
e-mail: urakovanatal@mail.ru

Alexander L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Александровна Уракова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-4233-9550; eLibrary SPIN: 4858-1896;
e-mail: urakovanatal@mail.ru

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

Молекулярные механизмы взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Фармакологические перспективы предотвращения мозговых нарушений

В.И. Ващенко, Е.Ф. Сороколетова, П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Ишемический инсульт является одним из наиболее тяжелых и распространенных неврологических расстройств, представляет значительную угрозу здоровью и продолжительности жизни пострадавших лиц. Ишемический инсульт, возникающий в результате нарушения кровотока, приводит к гипоксии и ишемии мозговой ткани, провоцируя каскад патофизиологических изменений, которые заметно усугубляют повреждение нейронов и могут даже привести к гибели этих клеток. В последние годы новые исследования все больше сосредотачиваются на новых механизмах гибели клеток, таких как ферроптоз и купроптоз. Все больше доказательств подтверждают независимую роль ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Цель обзора — выяснение потенциальных механизмов перекрестной регуляции между ферроптозом и купроптозом, изучение их регуляторной роли при ишемическом инсульте. Подробно исследуются внутриклеточные взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте, акцентируя внимание на ключевых аспектах, в частности на фундаментальных функциях железа и меди, метаболические нарушения при ишемическом инсульте, перекрестные влияния и сигнальные пути. Результаты обобщения последних публикаций не только углубляют наше понимание патогенеза ишемического инсульта, но и позволяют предложить новые идеи и направления для будущих фармакологических вмешательств в лечении ишемического инсульта.

Ключевые слова: ферроптоз; купроптоз; ишемический инсульт; механизм.

Как цитировать

Ващенко В.И., Сороколетова Е.Ф., Шабанов П.Д. Молекулярные механизмы взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Фармакологические перспективы предотвращения мозговых нарушений // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 43–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

Molecular mechanisms of interaction between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. Pharmacological perspectives on preventing brain dysfunction

Vladimir I. Vashchenko, Elena F. Sorokoletova, Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Ischemic stroke is one of the most severe and common neurological disorders, posing a significant threat to the health and life expectancy of affected individuals. Resulting from impaired blood flow, ischemic stroke leads to hypoxia and cerebral tissue ischemia, triggering a cascade of pathophysiological changes that markedly exacerbate neuronal damage and may ultimately result in cell death. New recent studies increasingly focus on newly discovered mechanisms of cell death, such as ferroptosis and cuproptosis. There is growing evidence supporting the independent roles of ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. The aim of this review is to elucidate the potential mechanisms of cross-regulation between ferroptosis and cuproptosis and to investigate their regulatory roles in ischemic stroke. This review thoroughly examines intracellular interactions between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke, emphasizing key aspects such as the fundamental roles of iron and copper, metabolic disturbances in ischemic stroke, cross-influences, and signaling pathways. Summarizing recent publications not only deepens our understanding of the pathogenesis of ischemic stroke but also suggests novel perspectives and directions for future pharmacological interventions in the treatment of ischemic stroke.

Keywords: ferroptosis; cuproptosis; ischemic stroke; mechanism.

To cite this article

Vashchenko VI, Sorokoletova EF, Shabanov PD. Molecular mechanisms of interaction between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. Pharmacological perspectives on preventing brain dysfunction. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):43–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — это острое цереброваскулярное событие, вызванное различными факторами, которые приводят к сужению или закупорке кровеносных сосудов головного мозга или нетравматическому кровотечению в ткани головного мозга, сопровождающемуся клиническими симптомами [1, 2]. Геморрагический инсульт включает кровотечение в ткани головного мозга из-за разрыва кровеносных сосудов головного мозга. В настоящее время инсульт представляет собой ведущую причину инвалидности взрослого населения Земли и вторую по значимости причину смерти в странах со средним и высоким уровнем дохода. За последнее десятилетие частота ишемических и геморрагических инсультов в этих странах возросла до 85–94 случаев на 100 тыс. человек, причем среди лиц в возрасте 75 лет и старше показатели выше (1151–1216 случаев на 100 тыс. человек) [1,3]. Кроме того, 85% смертей, связанных с инсультом, и 87% лет жизни, потерянных из-за инсульта с поправкой на инвалидность, приходятся на страны, чьи жители имеют низкий уровень дохода. В Китае ежегодно регистрируется около 1,5 млн новых случаев инсульта, при этом 70–80% выживших получают инвалидность, препятствующую самостоятельной жизни [4]. Инсульты можно разделить на ишемический и геморрагический типы со значительными различиями в частоте их возникновения. Ишемические инсульты составляют 62,4% случаев, геморрагические — 27,9% [2,5]. Ишемический инсульт, вызванный блокированием мозгового кровотока и приводящий к гипоксически-ишемическому повреждению нервных тканей, составляет около 71% глобального бремени инсульта [6].

Ишемический инсульт, критическое и неотложное медицинское состояние, привлекает значительное внимание в области медицины [7]. Это происходит в результате недостаточного кровоснабжения головного мозга, что приводит к гипоксии-ишемии нейронов, нарушению энергетического обмена и гибели клеток. Исследования механизмов гибели нейрональных клеток показали, что традиционные способы гибели клеток, такие как апоптоз, некроз, пироптоз и апоптозный некроз, не полностью объясняют сложные клеточные исходы при ишемическом инсульте [8, 9]. Первоначально гибель клеток подразделяли на апоптоз и некроз. Однако при ишемическом инсульте механизмы и формы клеточной гибели более сложны и разнообразны [10]. Сравнительно недавно ферроптоз и купроптоз были идентифицированы как новые металлозависимые формы гибели клеток, что дает дополнительные представления о патологии инсульта [11]. В этой статье рассматриваются ферроптоз и купроптоз при ишемическом инсульте с акцентом на регуляцию ионов металлов в нейрональных клетках и их потенциальные терапевтические перспективы.

В нормальных условиях железо и медь представляют собой весьма важные микроэлементы для функционирования клеток. Однако при ишемическом инсульте их баланс значительно нарушается [12, 13]. Ишемия снижает

поступление кислорода и питательных веществ в ткани мозга, запуская различные биологические реакции. Эти реакции включают внутриклеточную перегрузку кальцием, окислительный стресс и воспаление, которые прямо или косвенно влияют на гомеостаз ионов металлов [14, 15]. Железо, переносчик кислорода и кофактор метаболических ферментов, тесно связано с ферроптозом, включающим избыточное накопление внутриклеточных ионов железа. Это влияет на патофизиологию инсульта, влияя на гомеостаз железа и перекисное окисление липидов (ПОЛ) [16]. При лечении инсульта ингибирование ферроптоза может уменьшить повреждение головного мозга [17]. По сравнению с железом роль меди в ишемическом инсульте изучена меньше. Однако роль меди в регуляции выживания и гибели клеток весьма значительна [18]. Известно, что купроптоз включает аномальную регуляцию ионов меди [19]. Недавно J. Chen и соавт. [20] обнаружили, что внутриклеточное накопление меди, необходимое для гибели клеток, в первую очередь функционирует в цикле Кребса митохондриального дыхания. Чтобы понять роль железа и меди при ишемическом инсульте, крайне важно было изучить их динамическое распределение и регуляторные механизмы внутри клетки. В своих экспериментах исследователи идентифицировали ферроксидазу 1 как ключевой ген в гибели клеток, индуцированной медью.

Опубликованы данные исследования, которые показывают прямую корреляцию между повышенным содержанием внутриклеточного железа при ишемическом инсульте и митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и связанными с ними факторами [21]. Выполненные аналогичным образом эксперименты показали, что аномальное накопление меди тесно связано с апоптозом нейронов и активацией воспалительной реакции [22].

В других работах было продемонстрировано, что модулирование гомеостаза железа и меди может эффективно замедлять повреждение нейронов, демонстрируя потенциальные терапевтические эффекты на экспериментальных моделях. Однако остаются нерешенными вопросы относительно конкретных методов лечения, нацеленных на ферроптоз и купроптоз, которые требуют дальнейших исследований для подтверждения лечебных эффектов [23]. Несмотря на обширную литературу о механизмах гибели клеток при ишемическом инсульте, количество исследований сложных ассоциаций и механизмов ферроптоза и купроптоза все еще ограничено.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФЕРРОПТОЗА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Накопление железа при ишемическом инсульте

Ишемический инсульт — это тяжелое неврологическое расстройство, вовлекающее сложные молекулярные

процессы [6]. Среди них ферроптоз, недавно выявленная форма клеточной гибели, привлекла значительное внимание в исследованиях ишемического инсульта [24]. Внутриклеточное накопление железа является ключевой особенностью ферроптоза, имеющей решающее значение для понимания патологии ишемического инсульта и определения потенциальных терапевтических мишеней [25]. Далее более подробно рассматривается накопление железа при ишемическом инсульте, исследуются его источники, чтобы обеспечить углубленный анализ механизмов ферроптоза и регуляции.

При ишемическом инсульте кровоснабжение тканей мозга серьезно нарушается, что снижает доставку кислорода и питательных веществ и запускает каскад биологических реакций [6]. Накопление железа становится выраженным. Исследования показывают значительное увеличение содержания железа в тканях головного мозга пациентов, перенесших инсульт, особенно в перинфарктной области. Это тесно связано с такими факторами, как нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышенная проницаемость сосудов и внутриклеточное высвобождение железа [26, 27]. Разрушение ГЭБ — ключевой фактор накопления железа. В норме ГЭБ препятствует проникновению ионов железа в ткани мозга. При ишемическом инсульте нарушенный ГЭБ обеспечивает свободный доступ железа, что приводит к чрезмерному его накоплению [28, 29]. Повышенная проницаемость сосудов также вносит значительный вклад в накопление железа. Закономерности накопления железа различаются в разных областях мозга и типах клеток, при этом микроглия обладает одной из самых высоких емкостей для хранения железа, что отражает различную чувствительность нейронов к кислороду и изменениям питательных веществ.

Внутриклеточное высвобождение железа в значительной степени способствует накоплению железа при ишемическом инсульте. Вызванное ишемией повреждение клеток высвобождает внутриклеточные ионы железа, ускоряя накопление железа [30]. Это тесно связано с митохондриальной дисфункцией, поскольку митохондрии являются основными местами хранения внутриклеточного железа. Нарушенная функция митохондрий высвобождает железо, создавая цикл, который в дальнейшем способствует избыточному накоплению железа при ишемическом инсульте [31, 32].

При ишемическом инсульте внутриклеточные источники железа разнообразны. Помимо поступления экзогенного гемоглобина, мозг содержит значительное количество эндогенного железа [33]. Во время ишемического инсульта гибель и растворение клеток высвобождают запасы эндогенного железа в окружающую среду, которое поглощают соседние клетки, способствуя накоплению железа [34]. Внутриклеточное высвобождение железа регулируется переносчиками железа, транспортными белками и другими каналами.

Подводя итог, можно сказать, что внутриклеточное накопление железа при ишемическом инсульте представляет собой сложный процесс, включающий множество факторов. Такие факторы, как нарушение ГЭБ, повышенная проницаемость сосудов, поступление гемоглобина и внутриклеточное высвобождение железа, динамически взаимодействуют. Понимание этих механизмов обеспечивает более глубокое понимание ферроптоза при ишемическом инсульте, формируя теоретическую основу для будущих методов лечения.

Механизм внутриклеточной регуляции ионов железа

При ишемическом инсульте нарушенный внутриклеточный гомеостаз железа имеет решающее значение для выживания и гибели клеток. Мы рассматриваем механизмы внутриклеточного баланса железа с упором на переносчики железа и транспортные белки, чтобы выявить регуляцию железоиндуцированной гибели клеток при ишемическом инсульте [33, 35]. Железо имеет решающее значение для клеточного метаболизма, поддержания нормальной функции клеток и реагирования на внешние стрессоры. Переносчики железа — это ключевые регуляторы внутриклеточного баланса железа [16]. Внутри организма железо регулируется путями, включающими переносчики железа и транспортные белки. Внутри клетки железо в основном транспортируется трансферрином, который транспортирует железо в кровотоке, образуя комплексы со свободным железом и попадая в клетки через транспортные белки на мембране [36, 37]. Ферритин, ответственный за накопление железа, регулирует внутриклеточное поступление железа путем контроля синтеза и деградации ферритина [37, 38]. Этот механизм имеет решающее значение для гибкого использования железа клетками. Попадая в клетку, железо участвует в различных биологических процессах, таких как дыхательная цепь митохондрий и синтез ДНК [16]. Это требует точной регуляции для поддержания внутриклеточного баланса железа и нормальной функции клетки, которая серьезно повреждается после ишемического инсульта (рис. 1).

В частности, ишемический инсульт нарушает внутриклеточную регуляцию железа, что приводит к чрезмерному накоплению железа [33]. Воспаление и повреждение сосудов в результате инсульта разрушают ГЭБ, позволяя свободному железу проникать в ткань мозга и еще больше повышать уровень железа [40]. Поврежденные и умирающие клетки выделяют железо, продлевая этот цикл. Дисфункция митохондрий также усиливает выделение железа, усиливая внутриклеточное накопление. Присущее мозгу железо, высвобождаемое при гибели клеток, поглощается соседними клетками, усугубляя накопление железа [41]. Далее мы подробно рассматриваем механизмы регуляции уровня железа при ишемическом инсульте, в том числе новые представления о гибели клеток, вызванной

железом, на молекулярном уровне [42]. Эти механизмы расширяют наше понимание патологии инсульта и предлагают базис для новых терапевтических стратегий [12, 17].

Внутриклеточные сигнальные пути ферроптоза

Реакция Фентона. При ишемическом инсульте нарушение снабжения кислородом приводит к накоплению железа и активации реакции Фентона с образованием высокоактивных форм кислорода, таких как гидроксильные радикалы ($\bullet\text{OH}$) [43], которые повреждают ткань мозга, вызывая ПОЛ, белков и фрагментацию нуклеиновых кислот, что приводит к ферроптозной гибели клеток.

Окислительный стресс является ключевым фактором ферроптоза. В результате повышенной продукции и/или пониженной деградации накапливается избыток активных форм кислорода АФК, что имеет решающее значение при патологии ишемического инсульта [44]. Установлено [44], что при ишемии головного мозга повышаются внутриклеточные уровни ионов кальция (Ca^{2+}), внеклеточного глутамата и арахидоновой кислоты. Повышенная продукция АФК и истощение антиоксидантных ресурсов дезактивируют

антиоксидантные системы. Избыток АФК вызывает дисфункцию клеток и гибель в результате ПОЛ и окислительного повреждения белков, ДНК и РНК. Окислительный стресс также активирует фактор транскрипции 4 (ATF4), избыточная экспрессия которого впоследствии вызывает гибель клеток [43, 46]. Повышенные уровни мРНК ATF4 и трансляционный постокислительный стресс приводят к сверхэкспрессии ATF4, достаточной для индуцирования ферроптоза [47].

Регуляторные железосодержащие белки, включая трансферрин, жизненно важны для индуцированной железом гибели клеток [48]. Ишемический инсульт нарушает их регуляцию, вызывая накопление железа и его аномальное распределение, что приводит к гибели клеток.

Воспалительный ответ. Индуцированная железом гибель клеток запускает воспалительные реакции. Кислородные радикалы при ферроптозе вызывают повреждение клеток и активируют воспалительные пути, высвобождая медиаторы, которые усугубляют дальнейшее повреждение клеток. Избыточное высвобождение медиаторов воспаления еще больше усугубляет повреждение клеток, создавая усиливающий ферроптоз порочный круг [49].

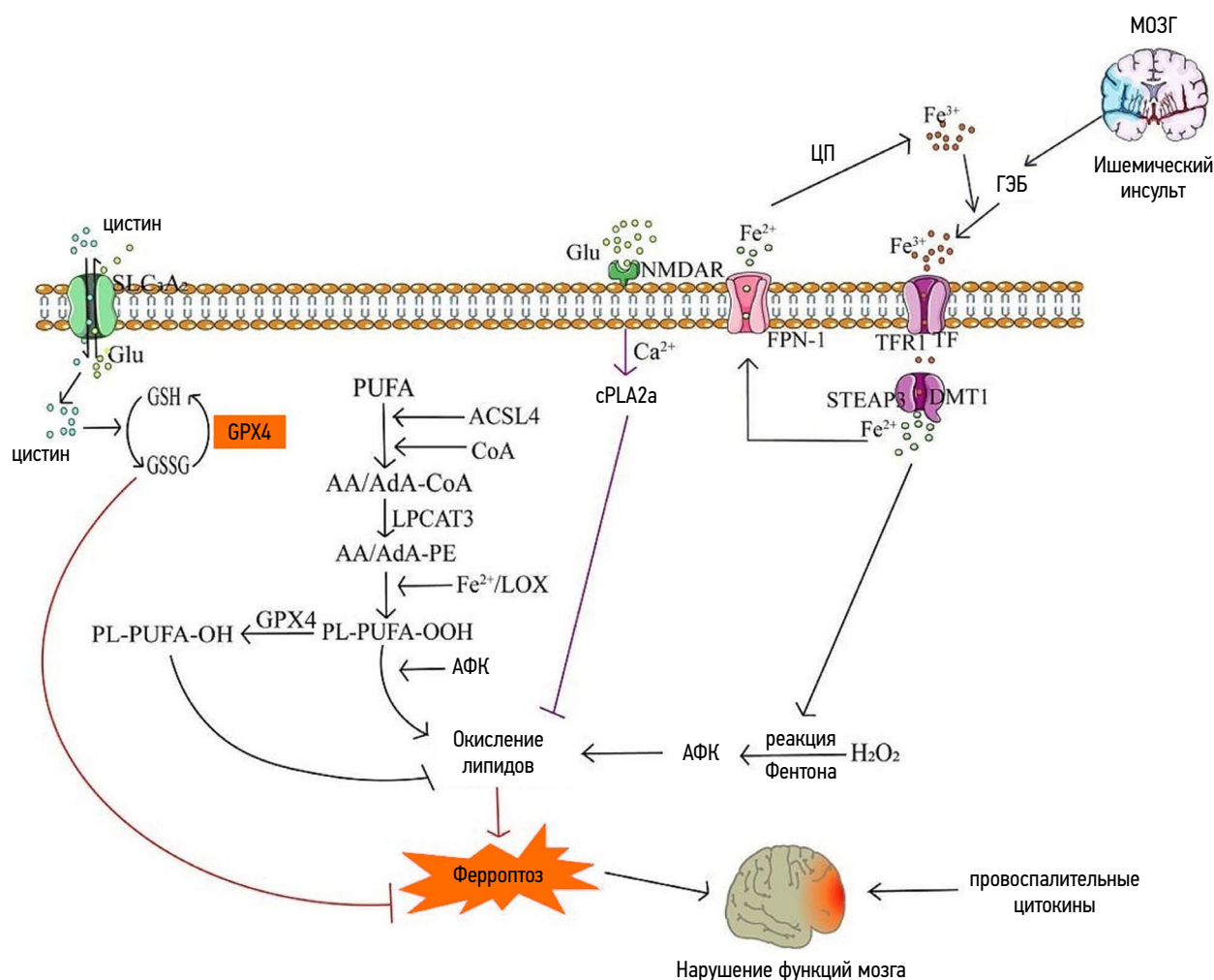


Рис. 1. Метаболические пути ферроптоза и их связь с регуляторными путями при ишемическом инсульте. © L. Zhang и соавт., 2024. Адаптировано из [39]. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0.

Fig. 1. Metabolic pathways of ferroptosis and their relationship with regulatory pathways in ischemic stroke. © Zhang et al., 2024. Adapted from [39]. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license.

Экспериментальные исследования на моделях позволили идентифицировать факторы MAP1LC3B, PTGS2 и TLR4 как потенциальные диагностические биомаркеры ишемического инсульта, что подчеркивает важную роль ферроптоза при инсульте [50].

Показано, что ингибиторы оксида железа могут уменьшить размер ишемического инфаркта, защитить ГЭБ и восстановить нормальную функцию нейронов. Активация PPAR и ингибирование АКТ после инсульта защищают ГЭБ и способствуют регенерации миелина [51, 52]. Глутатионпероксидаза-4 (GPX4), ключевой регулятор железа, ингибирует мутации железа, предполагая путь PPAR γ /АКТ/GPX4 в качестве мишени для ингибирования окисления железа [53].

Препараты китайской медицины, особенно традиционный комплекс AGNHW, долгое время использовались для лечения различных заболеваний, включая инфаркт головного мозга [54]. Ранее экспериментальные исследования показали эффективность AGNHW в лечении инфаркта головного мозга с синдромом мокроты-жара и его профилактический потенциал [55]. Клинические исследования показывают, что AGNHW снижает уровень ферритина в сыворотке крови у пациентов с инсультом, что предполагает, что препарат может ингибировать ферроптоз. Было показано, что применение AGNHW уменьшает размер инфаркта, защищает ГЭБ и уменьшает повреждение митохондрий у крыс, перенесших инсульт [54]. Также установлено, что применение AGNHW снижает уровни АФК, ПОЛ и ионов Fe²⁺, демонстрируя таким образом антиферроптозные эффекты [56, 57].

При помощи жидкостной хроматографии совместно с масс-спектрометрией (LC-MS) идентифицированы ключевые компоненты AGNHW — это билирубин, берберин, байкалин и вогонозид [58]. Сетевая фармакология использовалась для изучения антиферроптозных мишеней и механизмов AGNHW; было идентифицировано 393 потенциальных компонента для лечения ишемического и геморрагического инсульта [59, 60]. Анализ баз данных показал, что компоненты AGNHW лечат инфаркт головного мозга благодаря регуляции путей PI3K-АКТ и PPAR. Были идентифицированы 32 мишени, связанные с ферроптозом при ишемическом инсульте, с передачей сигналов PPAR и окислительным стрессом в качестве потенциальных регуляторных путей [61].

Анализ мишеней комплекса AGNHW позволяет предположить, что препарат оказывает антиферроптозное действие через регуляторные пути PI3K-АКТ и PPAR [62]. Анализ белок-белковых взаимодействий и кластерный анализ выявили ключевые мишени: PPAR γ , АКТ и GPX4. Эксперименты по молекулярному докингу и микромасштабному термофорезу выявили сильное взаимодействие между компонентами AGNHW (билирубин, берберин, байкалин и вогонозид) и их мишенями (PPAR γ , АКТ и GPX4) [56, 61]. Это свидетельствует о ключевой роли AGNHW в регуляции ферроптоза через путь PPAR γ /АКТ/GPX4 [57].

Нормальное функционирование пути PPAR γ /АКТ/GPX4 ингибирует ферроптоз нейронов, сохраняет ГЭБ и способствует регенерации миелина [57]. АКТ уменьшает постишемическое повреждение нейронов. Глутатионпероксидаза GPX4, ключевой регулятор, подавляет ферроптоз, делая путь PPAR γ /АКТ/GPX4 мишенью для ингибирования ферроптоза [55, 57]. На моделях показано, что PPAR γ ингибирует ферроптоз нейронов, защищает ГЭБ и поддерживает регенерацию миелина, эти данные подтверждают его терапевтический потенциал при заболеваниях ЦНС [57].

Х. Bai и соавт. [57] показали, что АКТ уменьшает постишемическое повреждение нейронов. Путь PI3K/АКТ, активируемый посредством фосфорилирования, способствует ядерной транслокации и накоплению Nrf2. Таким образом, активация Nrf2 помогает предотвратить повреждение головного мозга за счет увеличения экспрессии SLC7A11, глутатиона и повышения активности GPX4 [63]. Учитывая роль GPX4 в ингибировании ферроптоза, в исследовании T. Ma et al. [64] использовали клетки линии PC12 для изучения индукции ферроптоза эрастином. Результаты экспериментов показывают, что эрастин снижает клеточную активность, в то время как компоненты AGNHW повышают жизнеспособность клеток. Уровни ПОЛ и Fe²⁺ были выше в модельной группе по сравнению с нормальной группой [65, 66]. Как оказалось, компоненты AGNHW повышают экспрессию мРНК PPAR γ , АКТ и GPX4 по сравнению с модельной группой. Кроме того, экспрессия белков PPAR γ , p-АКТ /АКТ и GPX4 была ниже в модельной группе, но выше в группе компонентов AGNHW по сравнению с группой хирургического моделирования [57]. Данные свидетельствуют об антиферроптотическом эффекте компонентов AGNHW при ишемическом инсульте за счет модуляции пути PPAR γ /АКТ/GPX4. Эти результаты согласуются с предыдущими публикациями [55].

T.W. Hansen и соавт. [67] идентифицировали билирубин, берберин, байкалин и вогонозид в сыворотке крови AGNHW как ингибиторы ферроптоза. Билирубин может улучшать функциональность островков поджелудочной железы, что указывает на его потенциал при трансплантации островков. Повышенная экспрессия берберинем глутатионпероксидазы 1 может снижать ферроптоз нейронов при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга [68]. Вогонозид может уменьшать фиброз печени через SOCS1/P53/SLC7A11-опосредованный ферроптоз в звездчатых клетках печени, предлагая стратегию лечения фиброза печени [68]. Байкалин предотвращает ферроптоз при ишемическом инсульте и первичных нейронах коры головного мозга [69]. Таким образом, эти соединения являются потенциальными средствами лечения ишемического инсульта.

В экспериментах показано, что AGNHW значительно улучшает неврологическую функцию, уменьшает объем инфаркта и уменьшает повреждение ткани головного мозга у крыс, перенесших ишемический инсульт [70]. Увеличивает выживаемость клеток и снижает уровень ПОЛ

и Fe^{2+} в клетках PC12. Результаты *in vivo* и *in vitro* подтверждают, что AGNHW борется с ферроптозом через путь PPAR γ /ATK/GPX4 [57, 71]. Таким образом можно согласиться с выводами, что AGNHW уменьшает повреждение при инфаркте мозга за счет активации пути PPAR γ /ATK/GPX4 в процессе ингибирования ферроптоза [57]. Известно, что сигнальные пути ферроптоза включают реакцию Фентона, окислительный стресс, железорегулирующие белки, путь апоптоза и воспалительные реакции [72]. Понимание принципов работы этой сети помогает понять механизмы ферроптоза при ишемическом инсульте [57].

С тех пор как в 2012 г. был введен термин «ферроптоз», существенно расширились клинические исследования его механизмов и терапевтического потенциала. В настоящее время известно, что основные механизмы регуляции ферроптоза включают внутриклеточный липидный метаболизм, метаболизм железа, глутатион-зависимый путь и CoQ $_{10}$ -зависимый путь. Возможно, что некоторые новые регуляторы ферроптоза еще не открыты. Остается много вопросов, требующих решения, прежде всего в отношении механизмов ферроптоза и его связи с инсультом. В частности, существует ли конечный биомаркер, который запускает ферроптозную гибель клеток, и если да, то что это за биомаркер? Какую еще роль в ферроптозе играют митохондрии, кроме той, что цикл Кребса способствует ферроптозу, вызванному дефицитом цистина? Более того, поскольку основные исследования ферроптоза сосредоточены на опухолевых клетках, на нейронах, на клетках почек и на фибробластах эмбрионов мышей, возникает вопрос: происходит ли ферроптоз в других типах клеток?

КУПРОТОЗ: ДВУЛИКИЙ ЯНУС ДЛЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Физиологическая роль меди в клетках нервной системы

Медь необходима для регуляции ферментативной активности в нервной системе [73]. В качестве кофактора она участвует в синтезе нейромедиаторов, энергетическом метаболизме и окислительно-восстановительных реакциях [74]. Далее рассматривается физиологическая роль меди, особенно регуляция медьсодержащих ферментов [75], что является основой для понимания событий купроптоза при ишемическом инсульте.

Медь распределена по всему головному и спинному мозгу, включая нейроны, глиальные клетки и кровеносные сосуды. Его баланс жестко регулируется транспортными и запасующими белками [75]. В крови медь связывается с транспортными белками, такими как церулоплазмин, которые регулируют ее ионное состояние [32]. Нейроны используют белки-накопители меди, такие как металлотионеины, для поддержания гомеостаза. Ионы меди

поступают в нейроны по каналам, таким как CTR1, и транспортируются насосами АТР7А и АТР7В [76], обеспечивая надлежащий уровень меди в нервной системе.

Медь способствует синтезу нейротрансмиттеров путем регуляции таких ферментов, как дофамин β -гидроксилаза и тирозингидроксилаза, имеющих решающее значение для передачи сигналов дофамина [77]. Она является частью окислительно-восстановительных ферментов, таких как цитохром С-оксидаза, в дыхательной цепи митохондрий, жизненно важных для энергетического метаболизма [78]. В качестве кофактора супероксиддисмутазы (СОД) медь способствует выведению супероксид-анионов, обеспечивая антиоксидантную защиту и поддерживая нормальную функцию нервной системы [79].

Медь жизненно важна для развития нейронов, формирования синапсов и миграции нейронов путем регуляции факторов роста и молекул клеточной адгезии [32]. Физиологические роли меди многогранны, включая синтез нейротрансмиттеров, энергетический метаболизм, антиоксидантную защиту и синаптическую передачу [75]. Понимание этих функций расширяет наши знания о механизмах действия меди при ишемическом инсульте [78]. Надлежащий уровень меди имеет важное значение, что предполагает системный подход к терапевтическим стратегиям, направленных на купроптоз в качестве мишени.

Купроптоз при ишемическом инсульте

При ишемическом инсульте выживание нейрональных клеток представляет собой сложный процесс, решающую роль в котором играет медь [34]. Этот микроэлемент жизненно важен для нормальной физиологии, но во время ишемического инсульта гипоксия и плохой кровоток усиливают окислительный стресс, приводя к опосредованной медью гибели клеток [78].

Ишемический инсульт вызывает клеточные изменения, включая высвобождение и накопление ионов меди. Повреждение нейронов может привести к разрыву клеточных мембран, высвобождению меди и нарушению ее баланса [34]. Окислительный стресс и повреждения влияют на регулирующие медь белки, такие как металлотионеины, что нарушает уровень меди [80]. Белки, регулирующие медь, такие как металлотионеины, обычно играют решающую роль в модулировании накопления и распределения меди. Однако в условиях ишемического повреждения экспрессия этих белков может быть нарушена, что приводит к неадекватному накоплению меди [81]. Воспалительная реакция и повреждение сосудов, вызванные ишемическим инсультом, могут привести к разрушению ГЗБ, облегчая поступление меди из крови в ткань мозга. Это нарушает нормальное распределение меди в головном мозге, усугубляя состояние дисбаланса меди.

Окислительный стресс и воспаление при ишемическом инсульте вносят значительный вклад в дисбаланс меди, активируя внутриклеточную регуляцию меди, вызывая

неправильное высвобождение и накопление [32, 80]. В нашем обзоре мы рассматриваем взаимосвязь между купроптозом и окислительным стрессом с акцентом на его триггерах и регуляторных механизмах [19]. Ишемическое повреждение приводит к разрыву клеточной мембраны, высвобождению меди и нарушению ее взаимодействия с клеточными компонентами. Ишемический инсульт влияет на белки, которые регулируют медь, усугубляя дисбаланс [82]. Этот дисбаланс дестабилизирует окислительно-восстановительные реакции, увеличивая количество свободных радикалов и окислительное повреждение, потенциально приводя к гибели клеток.

Медь регулирует ферменты, участвующие в энергетическом метаболизме и антиоксидантной защите. Дисбаланс нарушает эти пути, влияя на функцию нейронов [32]. Это также может вызвать воспаление, усугубляя повреждение нейронов и создавая порочный круг гибели клеток [83]. При ишемическом инсульте дисбаланс меди имеет решающее значение для выживания и гибели нейронов. Стресс, разрыв клеточной мембраны и нарушение регуляции меди глубоко влияют на нейроны [34]. Купроптоз, форма гибели клеток, связан с механизмами окислительного стресса.

Митохондрии необходимы для энергетического метаболизма клеток и их выживания. Процессы купроптоза могут ухудшать функцию митохондрий, прежде всего нарушая дыхательную цепь и синтез АТФ (рис. 2).

Эффекты меди и механизмы купроптоза

Медь имеет решающее значение для нормального функционирования нервной системы [84]. При ишемическом инсульте аномальное накопление меди может вызывать гибель нейрональных клеток, что делает важным понимание механизмов купроптоза [34]. В отличие от других металлов, таких как железо, механизмы гибели клеток, индуцируемой медью, изучены недостаточно.

Научным сообществом признано, что в 2022 г. Т.Р. Голуб и П. Цветков выявили новый медьзависимый путь гибели клеток, обозначенный ими как «купроптоз». Медь взаимодействует с компонентами ацилирования ферментов цикла Кребса, вызывая чрезмерную агрегацию липоилированного белка и потерю железосернистых кластерных белков, что приводит к токсичности белков и гибели клеток [85].

Повышенные уровни меди наблюдаются у пациентов с ишемическим инсультом, но необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, индуцирует ли инсульт купроптоз нейронов и роль сиртуинов (в частности, Sirt1) в этом процессе.

Данные исследований свидетельствуют о том, что переносчики ионов меди вызывают гибель клеток путем внутриклеточного накопления меди, а не прямого воздействия этих малых молекул. П. Цветков и соавт. [85] обнаружили, что медь нацелена на ключевые ферменты цикла Кребса, причем FDX1 является ключевым

посредником в этом процессе. Исследователями также показано, что медь играет определенную роль в развитии атеросклероза. Повышенный уровень меди в сыворотке крови больных связан с более высоким риском развития атеросклероза, но механизмы неясны. Дефицит меди может снижать регуляцию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и повышать уровень холестерина, увеличивая риск атеросклероза [86]. В этом разделе рассматриваются механизмы купроптоза с акцентом на окислительный стресс, функцию митохондрий и другие факторы, чтобы лучше понять купроптоз при ишемическом инсульте.

Купроптоз значительно усиливает окислительный стресс. Медь, как катализатор окислительно-восстановительных реакций, при дисбалансе может генерировать свободные радикалы и повреждать клеточные компоненты, вызывая апоптоз и некроз [87]. Он нарушает функцию митохондрий, вызывая окислительное повреждение и нарушая ферменты цикла Кребса [85]. Медь, кофактор митохондриальных ферментов, таких как цитохром с оксидаза, участвует в окислительно-восстановительных процессах. Дисбаланс снижает функцию митохондрий, увеличивает утечку электронов, разрушает мембраны и приводит к гибели клеток. Дисбаланс меди как кофактора СОД истощает антиоксидантную защиту, делая клетки более уязвимыми к окислительному стрессу [87].

Окислительный стресс, вызванный ишемическим инсультом, может привести к высвобождению ионов меди из их нормальных связывающих форм. Этот процесс может увеличивать внутриклеточную генерацию свободных радикалов кислорода через реакцию Фентона, вызывая повреждение при окислительном стрессе. Прямое связывание и регуляция меди митохондриальными ферментами представляют собой важнейший механизм купроптоза [88]. Аномальное накопление меди может изменять стабильность митохондриальной мембраны, нарушать окислительно-восстановительный баланс внутри митохондрий и приводить к снижению ее выработки [89]. Белки, регулирующие гомеостаз меди, такие как металлотионеины, играют ключевую роль в поддержании баланса меди и предотвращении ее токсического действия. В условиях купроптоза функция этих белков может быть нарушена, что приводит к неадекватному накоплению меди [90]. Воспалительные реакции и повреждение сосудов, вызванные ишемическим инсультом, могут приводить к разрушению ГЭБ, облегчая поступление меди из крови в ткань мозга. Этот процесс нарушает нормальное распределение меди в головном мозге, усугубляя дисбаланс меди.

По сравнению с предыдущей публикацией [17], в данной статье более подробно рассматриваются механизмы купроптоза, с акцентом на его взаимосвязи с окислительным стрессом и функцией митохондрий.

Тщательный анализ последствий купроптоза позволяет получить более полное представление о патологии ишемического инсульта [91]. Кроме того, выделены нарушения регуляции функций белка, регулирующего медь,

и влияние нарушения ГЭБ на купроптоз, что предлагает новые направления для будущих углубленных исследований [92]. Купроптоз, как важный механизм гибели нейрональных клеток при ишемическом инсульте, включает нарушения окислительного стресса, функции митохондрий и истощение систем антиоксидантной защиты [33]. Тщательное понимание механизмов купроптоза имеет первостепенное значение для раскрытия патофизиологических процессов ишемического инсульта, обеспечивая более глубокую теоретическую основу для будущих терапевтических стратегий.

ОБЪЕДИНЯЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕРРОПТОЗА И КУПРОПТОЗА

Ишемический инсульт представляет собой тяжелое неврологическое расстройство, патофизиологические механизмы которого вовлечены в сложные процессы клеточной гибели [5]. Взаимодействие между железом и медью по-прежнему привлекает значительное внимание исследователей [93]. Дальнейшее обсуждение посвящено углубленному рассмотрению публикаций, касающихся оценки

влияния гибели клеток, вызванной железом, и гибели клеток, вызванной медью, как объединяющих процессов при ишемическом инсульте (рис. 2).

Важно понимать фундаментальную роль железа и меди в нормальных клеточных функциях. Известно, что железо является важнейшим элементом, необходимым для поддержания нормального клеточного метаболизма, участвующим в таких процессах жизнедеятельности, как транспорт кислорода, синтез ДНК и клеточное дыхание [19]. Одновременно медь, действуя как кофермент и катализатор, участвует в окислительно-восстановительных реакциях и активности ферментов, играя жизненно важную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза. При ишемическом инсульте недостаточная перфузия крови ограничивает поступление кислорода в клетки, нарушая баланс внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. При таких обстоятельствах избыточное накопление железа в клетках приводит к образованию АФК посредством реакции Фентона, что приводит к ПОЛ и последующей гибели клеток, индуцированной железом [83].

Исследования указывают на значительное увеличение отложения железа, ПОЛ и гибели нейронов в мозге взрослых крыс на модели ишемического инсульта. В отличие

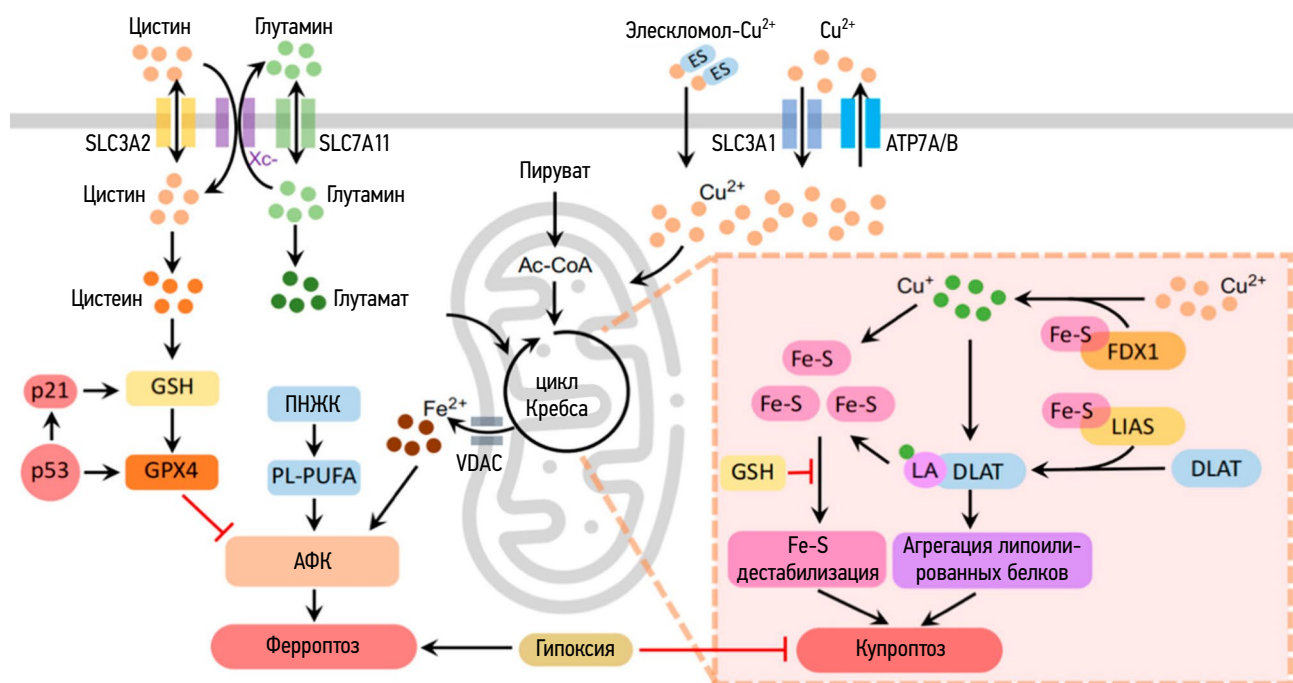


Рис. 2. Упрощенная схема взаимодействия механизмов ферроптоза и купроптоза: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA); DLAT — дигидроамидацетилтрансфераза; LA — липоевая кислота; GSH — глутатион; FDX1 — ферредоксин 1; LIA — липоат синтаза; PL-PUFA — фосфатидил полиненасыщенные жирные кислоты; GPX4 — глутатионпероксидаза 4; p53, p21 — ядерные белки; ATP7A/B — транспортные АТФазы; VDAC — потенциал-зависимые анионные каналы. © Chao M., и соавт. 2024. Адаптировано из [107] с изменениями. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0.

Fig. 2. Simplified Scheme of Interaction between Ferroptosis and Cuproptosis Mechanisms: Phosphatidyl Polyunsaturated Fatty Acids (PL-PUFA); Glutathione (GSH); Glutathione Peroxidase 4 (GPX4); Ferredoxin 1 (FDX1); Dihydrolipoamide Acetyltransferase (DLAT); Lipoic Acid (LA); Lipoate synthase, regulator of Krebs cycle protein lipoylation (LIA); Phosphatidyl Ethanolamine-Polyunsaturated Fatty Acids (PE-PUFA); Nuclear Factor (p53; p21); Recombinant Solute Carrier Family 3, Member 2 (SLC3A2); Recombinant Solute Carrier Family 7, Member 11 (SLC7A11); Recombinant Solute Carrier Family 7 (SLC3A1); ATPase 7 (ATP7A/B); Acetyl-CoA (Ac-CoA); voltage-dependent anion channels (VDAC). © Chao M., et al. 2024. Adapted from [107] with modifications. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license.

от железа медь играет двойную роль при ишемическом инсульте. С одной стороны, участвуя в активности антиоксидантных ферментов, медь подавляет образование свободных радикалов, тем самым смягчая вызванное окислительным стрессом повреждение клеток. С другой стороны, избыток меди также может способствовать образованию свободных радикалов кислорода, содействуя гибели клеток. Сложные взаимодействия железа и меди внутри клеток могут изменять распределение и концентрацию металлических элементов, влияя на судьбу клеток, особенно в контексте ишемического инсульта [12, 83].

При ишемическом инсульте перекрестное воздействие железа и меди особенно примечательно. Избыток железа может подавлять антиоксидантную функцию меди, уменьшая двойную роль меди и ускоряя гибель клеток [22, 93]. Одновременно железо и медь могут образовывать сложные координационные структуры внутри клеток, вызывая изменения в клеточном микроокружении, которые влияют на метаболизм и выживаемость клеток.

Ферроптоз и купроптоз также демонстрируют некоторое пересечение сигнальных путей. Прежде всего, железо активирует специфические сигнальные пути, такие как реакция Фентона и путь ферроптоза, вызывая гибель клеток. Между тем медь участвует в регуляции сигнальных путей клеточного апоптоза, таких как митохондриально-опосредованный путь и сигнальный путь рецептора смерти. При ишемическом инсульте перекрестное взаимодействие железа и меди может влиять на нормальную работу этих сигнальных путей, приводя к необратимому возрастанию гибели клеток. Глубокое понимание пересекающихся влияний ферроптоза и купроптоза имеет решающее клиническое значение для лечения и профилактики ишемического инсульта. Благодаря точной настройке баланса микроэлементов существует потенциал для разработки более точных стратегий вмешательства, снижающих риск гибели клеток и повышающих как выживаемость, так и качество жизни пациентов.

Кроме того, мы анализировали корреляцию между ключевыми генами и генами, ассоциированными с дефицитом железа и меди. Это позволяет предположить, что эти ключевые гены могут быть вовлечены в развитие ишемического инсульта посредством регулирующих механизмов, связанных с дефицитом железа и меди. *SRPK1* представляет собой протеинкиназу, участвующую в различных сигнальных путях и регуляции экспрессии генов. Он играет решающую роль в росте и гибели нейронов, модулируя экспрессию факторов, связанных с апоптозом, и факторов, связанных с клеточным циклом. *BIRC2*, как антиапоптозный белок, функционирует во множестве биологических процессов, таких как клеточный апоптоз, иммунный ответ и клеточный цикл. Исследования указывают на значительную роль *BIRC2* в ишемии и гипоксии. Кроме того, *KLHL3* представляет собой белок, ассоциированный со скелетом клетки, тесно связанный с ростом, дифференцировкой, перемещением и апоптозом клеток. *KLHL3*

может ингибировать путь апоптоза после ишемического инсульта, тем самым снижая гибель клеток. С помощью методов машинного обучения были идентифицированы 3 ключевых гена (*SRPK1*, *BIRC2* и *KLHL3*), их значимость была подтверждена в данных клинических исследований пациентов [83].

В нескольких исследованиях изучалась клиническая значимость ключевых генов при остром ишемическом инсульте путем корреляционного анализа по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Экспрессия мРНК *SRPK1* и *BIRC2* показала положительную корреляцию с показателями NIHSS, тогда как экспрессия мРНК *KLHL3* показала отрицательную корреляцию. Кроме того, *GPX4* служит значимым маркером ферроптоза, в то время как *FDX1* является решающим индуктором купроптоза. Интересно, что экспрессия мРНК *SRPK1* и *BIRC2* продемонстрировала отрицательную корреляцию с экспрессией мРНК *GPX4*, в то время как экспрессия мРНК *KLHL3* показала положительную корреляцию. Кроме того, экспрессия мРНК *SRPK1* и *BIRC2* положительно коррелировала с *FDX1*, в то время как экспрессия мРНК *KLHL3* демонстрировала отрицательную корреляцию [83]. Внутриклеточные ионы меди действуют как новые ингибиторы *GPX4*, а хелаторы ионов меди могут обращать вспять вызванное эрастином снижение уровня белка *GPX4* [43]. Дальнейшие исследования показали, что ионы меди индуцируют ферроптоз путем связывания с остатками цистеина C107 и C148 фермента *GPX4*, способствуя его взаимодействию с белком 1, связывающим рецептор аутофагии Tax1 (*TAX1BP1*), тем самым увеличивая убиквитинирование *GPX4* [83]. Это открытие предоставляет первоначальные доказательства взаимосвязи между купроптозом и ферроптозом. Сложность этого взаимодействия железа и меди остается недостаточно изученной в текущих исследованиях, что требует более глубоких исследований для выявления взаимного влияния.

Несмотря на то, что в научной литературе имеются обширные исследования ферроптоза и купроптоза, сохраняется пробел в знаниях о молекулярных механизмах их взаимного влияния. Будущие исследования должны быть сосредоточены на всестороннем понимании взаимодействия железа и меди при ишемическом инсульте, охватывающем их взаимную регуляцию внутри клеток, временные изменения во время патологических процессов и перекрестное воздействие на другие клеточные сигнальные пути [50]. Изучение этих вопросов улучшит наше понимание взаимодействия железа и меди при ишемическом инсульте. Последующие исследования также должны углубляться в конкретные механизмы действия железа и меди при ишемическом инсульте, обеспечивая более целевые точки для новых терапевтических стратегий [95].

Во время инфаркта головного мозга нарушается функция митохондрий, что приводит к повышенному высвобождению ионов железа в митохондриях. Ионы железа, вызывая окислительный стресс, индуцируя клеточный

апоптоз и стимулируя воспалительные реакции, играют ключевую роль в возникновении гибели нейрональных клеток, критического фактора при инфаркте головного мозга [96]. Кроме того, мы исследовали корреляцию между ключевыми генами и генами, ассоциированными с ферроптозом и заболеванием спорами меди. Н. Khan и соавт. [97] установили, что белок, кодируемый геном HFE, участвует в регуляции всасывания и накопления железа, и его мутации были связаны с наследственным гемохроматозом и неврологическими расстройствами. Вариации гена HFE могут увеличивать накопление железа в головном мозге, приводя к вызванной железом гибели нейронов. Рецептор трансферрина TFRC опосредует клеточное поглощение трансферрина, тем самым регулируя внутриклеточный уровень железа [99]. Было подтверждено, что aberrантная экспрессия гена TFRC связана с нарушением метаболизма железа и клеточным ферроптозом при некоторых неврологических заболеваниях. Кроме того, белки, кодируемые генами ATP7A и ATP7B, участвуют в транспорте и распределении меди, при этом ATP7A преимущественно экспрессируется в тонком кишечнике и головном мозге, а ATP7B — в печени [100]. Мутации в этих генах были связаны с возникновением заболевания спорами меди, что вызвало аномальное накопление ионов меди в организме и ухудшило неврологические функции. Это указывает на то, что данные ключевые гены могут быть вовлечены в возникновение инфаркта головного мозга путем регуляции механизмов ферроптоза и распада меланина.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА С УЧЕТОМ МЕХАНИЗМОВ ФЕРРОПТОЗА И КУПРОПТОЗА

Перспективные фармпрепараты для коррекции дисбаланса железа и меди

Ферроптоз и купроптоз как важнейшие молекулярные механизмы при ишемическом инсульте вызвали значительный интерес среди исследователей с точки зрения медикаментозного вмешательства [101]. В последние годы медикаментозные вмешательства, нацеленные на железо и медь, постепенно становятся объектом исследований (табл. 1). В области ферроптоза были изучены хелаторы, такие как дефероксамин (ДФО), демонстрирующие определенные нейропротекторные эффекты в экспериментах на животных [43, 90]. Эти препараты связывают свободные ионы железа, уменьшая накопление железа и ингибируя ферроптоз. Лептин, гормон, полученный из жировых клеток, ингибирует высвобождение глутамата в области СА3 гиппокампа, ослабляя ферроптоз, индуцированный эксайтотоксичностью глутамата. Лептин усиливает воспалительные факторы, опосредует понижающую регуляцию GPX4, ускоряет перегрузку железом и в конечном итоге приводит к ферроптозу [102]. Лептин стал потенциальной мишенью для лечения ишемического инсульта. Недавние исследования показывают, что новые лекарственные

Таблица 1. Фармакологические препараты для коррекции дисбаланса железа и меди — механизмы действия

Table 1. Pharmacological agents for correcting iron and copper imbalance — mechanisms of action

Препарат	Функция
Ферростатин-1, липрокстатин-1	Модулирует железозависимые пути гибели клеток, оказывает защитное действие против ишемического инсульта
Ресвератрол	Улучшает когнитивные нарушения за счет ингибирования ферроптоза нейронов гиппокампа посредством активации сигнального пути Sirt1/Nrf2/GPx4
Редактирование генов, связанных с метаболизмом железа, включая ферропортин, рецептор трансферрина	Модулирует поступление и экспорт железа в клетки, тем самым влияет на внутриклеточный уровень железа
Тетратиомолибдат (ТТМ)	Разработчики предполагают, что, связывая свободную медь и уменьшая ее накопление в организме, ТТМ оказывает аналогичные защитные эффекты при ишемическом инсульте
Транспортеры АТФаз: АТФ7А и АТФ7В	Регулирует внутриклеточное накопление и распределение меди, таким образом влияет на биодоступность меди
Малые интерферирующие РНК (siRNA) или микроРНК (miRNA)	Избирательно ингибирует экспрессию генов, связанных с метаболизмом железа и меди, тем самым модулирует внутриклеточные концентрации этих металлов
Антиоксиданты: N-ацетилцистеин, мелатонин	Снижая выработку АФК, косвенно регулируют внутриклеточный метаболизм железа и меди, уменьшают повреждение клеток и увеличивают выживаемость клеток
CRISPR-Cas9	Конструируя специфические последовательности РНК, может точно расщеплять гены-мишени внутри клеток, тем самым производя делеции, репарацию или замену генов
Кверцетин, ресвератрол	Усиливает антиоксидантный потенциал клеток за счет повышения активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов, защищая нервную систему от повреждений при ишемическом инсульте

средства, такие как ферростатин-1 и липрокстатин-1, модулируя железозависимые пути гибели клеток, оказывают защитное действие против ишемического инсульта. Ресвератрол играет нейропротекторную роль при ишемическом инсульте [103, 104]. Наше предыдущее исследование показало, что предварительная обработка ресвератролом оказывает эффекты, аналогичные эффектам ингибитора ферроптоза ферростатина-1, в подавлении изменений ферроптоза, связанных с нейронами, таких как перегрузка железом, окислительное повреждение окислительно-восстановительной системы, нарушение структуры митохондрий и усиление регуляции GPX4. Исследования также показали, что ресвератрол улучшает когнитивные нарушения за счет ингибирования ферроптоза нейронов гиппокампа посредством активации сигнального пути Sirt1/Nrf2/GPx4 [83, 105]. Кроме того, недавние данные демонстрируют, что Sirt1 ингибирует ферроптоз через другой важный исполнительный фактор, SLC7A11, участвующий в нейропротекции против ишемического инсульта как *in vivo*, так и *in vitro* [106, 107]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли Sirt1 напрямую ингибировать ферроптоз путем деацетилирования молекул, связанных с ферроптозом, оказывая таким образом нейропротекторный эффект.

Показано, что, как и железо, медь выполняет двоякую роль (эффект Януса) при ишемическом инсульте. В связи с этим регулирование баланса меди стало ключевым направлением лечения медьзависимых заболеваний. В настоящее время отдельные хелаторы меди, такие как тетраиомолибдат, были исследованы для лечения заболеваний, связанных с метаболизмом меди, прежде всего болезни Вильсона. Эти препараты, связывая свободную медь, уменьшают ее накопление в организме и, как ожидается, оказывают аналогичное защитное действие при ишемическом инсульте. Кроме того, интерес исследователей вызвали натуральные продукты с антиоксидантными свойствами, такие как кверцетин и ресвератрол. Эти вещества усиливают антиоксидантный потенциал клеток за счет повышения активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов, тем самым защищая нервную систему от повреждения при ишемическом инсульте. В контексте медикаментозных вмешательств в отношении железа и меди комбинированная терапия может быть более эффективной стратегией. Учитывая сложные взаимодействия железа и меди внутри клеток, одновременное воздействие на оба микроэлемента обещает комплексную регуляцию внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса. Таким образом, проведение исследований по комбинированной терапии препаратами железа и меди для поиска более идеальных подходов к лечению является направлением будущего развития (рис. 3).

Будущие исследования должны быть сосредоточены на выяснении специфических механизмов действия железа и меди в нервной системе, разработке более эффективных лекарств и изучении потенциала комбинированной

терапии. Это не только открывает перспективы для новых стратегий лечения ишемического инсульта, но и закладывает основу для лечения других, связанных с ним, неврологических расстройств. Ожидается, что углубленные исследования медикаментозных вмешательств в отношении железа и меди станут весьма перспективным терапевтическим направлением в этой области.

Редактирование генов и таргетная терапия

Смерть и купроптоз при ишемическом инсульте, как важнейшие патологические процессы, привлекли широкое внимание исследователей. При поиске новых стратегий лечения и перспектив исследований редактирование генов и других таргетных терапевтических методов для модуляции уровней внутриклеточного железа и меди представляются перспективной областью. Далее рассматриваются принципы, текущее применение и будущее исследований этих стратегий лечения.

Технология редактирования генов, как точный биологический инструмент, продемонстрировала огромный потенциал в регулировании внутриклеточных уровней железа и меди. CRISPR-Cas9, в настоящее время наиболее переносимой и широко применяемой инструментом редактирования генов, находит широкое применение в исследованиях ишемического инсульта. Конструируя специфические направляющие последовательности РНК, система CRISPR-Cas9 может точно расщеплять гены-мишени в клетках, тем самым достигая делеции, репарации или замены генов. При регуляции уровней железа и меди исследователи пытаются редактировать гены, связанные с метаболизмом этих микроэлементов, для контроля внутриклеточных уровней железа и меди. Например, редактирование генов, связанных с метаболизмом железа, таких как ферропортин и рецептор трансферрина, может модулировать поступление и экспорт железа в клетку, тем самым влияя на внутриклеточный уровень железа. Аналогичным образом редактирование генов, связанных с метаболизмом меди, таких как ATP7A и ATP7B, может регулировать внутриклеточное накопление и распределение меди, влияя на биодоступность меди. Это предоставляет исследователям прямое и эффективное средство для точного регулирования внутриклеточных уровней железа и меди.

Помимо технологии редактирования генов, в исследованиях ишемического инсульта нашли применение различные другие таргетные терапевтические подходы. Технология РНК-интерференции (RNAi) представляет собой метод, при котором фрагменты РНК избирательно нацелены на определенные гены, демонстрируя потенциальные терапевтические эффекты в регуляции метаболизма железа и меди. Конструируя малые интерферирующие РНК (siRNA) или микроРНК (miRNA), исследователи могут избирательно ингибировать экспрессию генов, связанных с метаболизмом железа и меди, тем самым модулируя внутриклеточные уровни этих металлов. Преимущества метода заключаются

в относительно короткой продолжительности лечения и более низкой терапевтической дозировке, что снижает ненужные побочные эффекты. Кроме того, учитывая окислительный стресс, характерный для ишемического инсульта, антиоксидантная терапия также рассматривается как важная целевая стратегия. Антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин и мелатонин, снижая выработку активных форм кислорода, косвенно регулируют внутриклеточный метаболизм железа и меди, уменьшая повреждение и повышая выживаемость клеток.

ВЫВОДЫ

При ишемическом инсульте исследователи уделяли особое внимание ферроптозу и купроптозу как критическим механизмам гибели клеток. Изучение того, как эти пути функционируют в нервной системе во время инсульта, дает ценную информацию о молекулярных основах повреждения ткани мозга. Понимание их роли может привести к разработке новых терапевтических стратегий.

Ферроптоз, или железозависимая гибель клеток, вызывается избытком ионов железа. Во время ишемического инсульта накопление этих ионов в клетках запускает этот деструктивный путь. Помимо прямого повреждения нервных клеток, ферроптоз усугубляет воспаление на более поздних стадиях инсульта. Исследования показывают, что он ускоряет апоптоз нейронов, вызывая окислительный стресс, вовлекая митохондрии и сигнальные пути, такие как NF-κB и p53. Этот процесс усиливает воспаление нервной системы, усиливая повреждение ткани мозга в опасном цикле.

И наоборот, купроптоз недавно привлек внимание из-за своей роли в развитии ишемического инсульта. Медь, необходимая живым организмам, жестко регулируется в условиях гипоксически-ишемической среды. Исследования показывают, что высвобождение микроэлемента тесно коррелирует с выживанием или гибелью нервных клеток во время инсульта. Купроптоз зависит от регуляции ионами меди окислительно-восстановительных реакций и их влияния на функцию митохондрий, что приводит

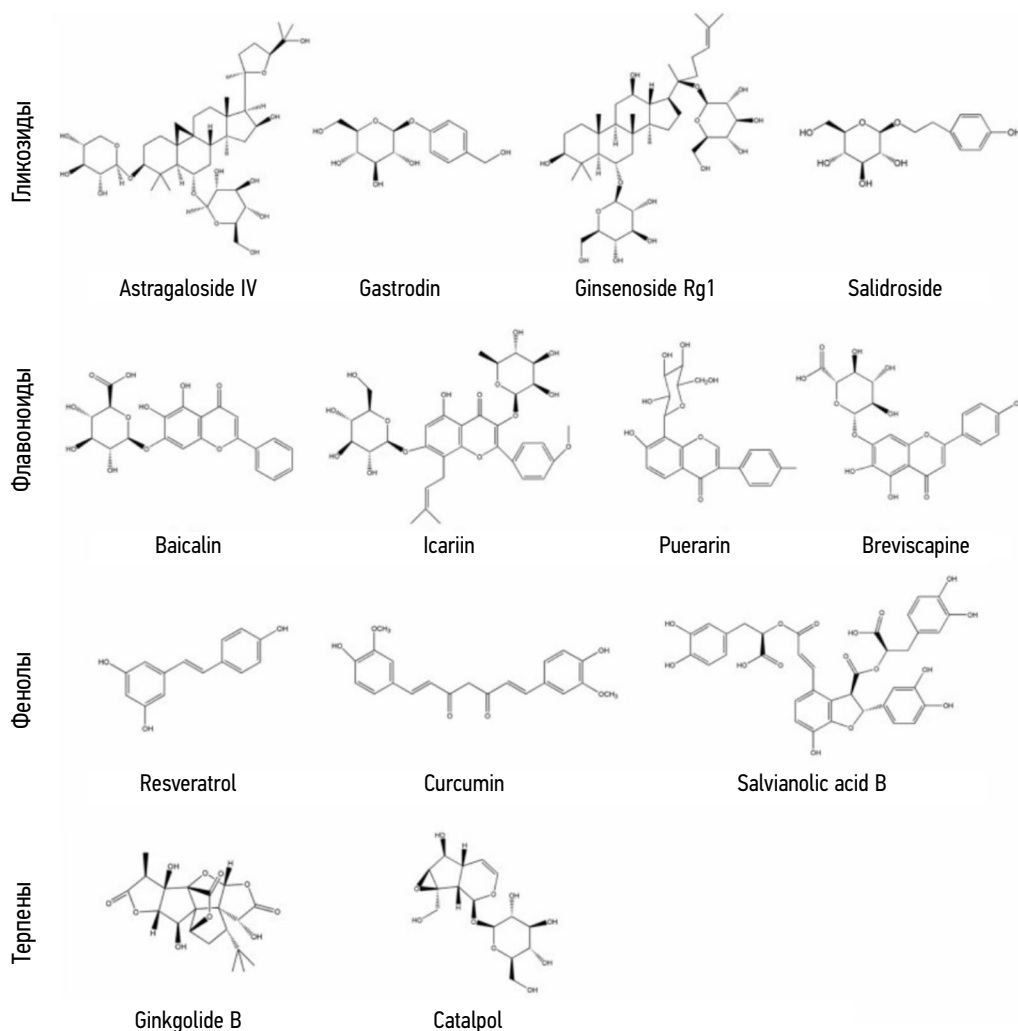


Рис. 3. Химические формулы некоторых потенциальных корректоров ферроптоза и купроптоза.

Fig. 3. Chemical Structures of Selected Potential Ferroptosis and Cuproptosis Modulators.

к гибели нервных клеток. Более того, он способствует развитию нейровоспаления, взаимодействуя с ферроптозом, создавая сложную сеть гибели клеток после инсульта.

Чтобы углубить понимание ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте, будущие исследования должны быть сосредоточены на анализе путей передачи сигналов клеточной гибели, прояснении молекулярной передачи сигналов в этих путях, включая ключевые факторы и регуляторные механизмы.

Перспектива изучения новых терапевтических стратегий

В связи с решающей ролью ферроптоза и купроптоза при инсультах крайне важно разработать инновационные нейропротекторные методы лечения. Этому будет способствовать изучение способов предотвращения избыточного накопления ионов железа и меди, потенциально жизненно важных для будущих методов лечения.

Учитывая изменчивый характер клеточной гибели, связанной с инсультом, исследователи могут использовать усовершенствованную визуализацию и биосенсоры для мониторинга процессов ферроптоза и купроптоза в режиме реального времени. Изучение связей между ферроптозом, купроптозом и восстановлением нервной системы может выявить пути, способствующие регенерации нервной системы.

Лечение ферроптоза и купроптоза у пациентов с ишемическим инсультом предлагает разнообразные возможности. В будущих исследованиях приоритетными темами могут стать медикаментозная терапия, биотехнологии и вмешательства в качестве потенциальных фокусных точек. Например, разработка целевых хелаторов железа и регуляторов меди для модуляции баланса микроэлементов может эффективно смягчать процессы гибели клеток. Кроме того, использование методов редактирования генов

для усиления механизмов клеточной репарации представляется перспективным терапевтическим подходом.

В целом, глубокое изучение механизмов ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте, наряду с изучением будущих направлений исследований и лечения, обещает инновационные идеи и методологии для профилактики и лечения инсульта. Прогресс в этой области может привести к значительному продвижению в неврологии и науке о мозге, открывая более эффективные подходы к лечению пациентов с ишемическим инсультом.

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.И. Ващенко, Н.Ф. Сороколетова, П.Д. Шабанов — анализ данных, разработка общей концепции, написание статьи.

Источники финансирования. Авторы не использовали внешней финансовой поддержки.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions: All authors made significant contributions to the conception, conduct of the study and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: V.I. Vashchenko, N.F. Sorokoletova, P.D. Shabanov, data analysis, development of the general concept, writing the article.

Sources of funding: The authors did not use an external financial support.

Conflict of interest: The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(9):561–566. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002
- Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova My, editors. *Stroke: modern technologies of diagnostics and treatment: a guide for doctors*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2018. 360 p. (In Russ.)
- Morotti A, Poli L, Costa P. Acute stroke. *Semin Neurol*. 2019;39(1):61–72. EDN: WYTLTR doi: 10.1055/s-0038-1676992
- Lanas F, Seron P. Facing the stroke burden worldwide. *Lancet Glob Health*. 2021;9(3):e235–e236. EDN: ILUEGM doi: 10.1016/S2214-109X(20)30520-9
- Montaño A, Hanley DF, Hemphill III JC. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:229–248. EDN: FNOUWS doi: 10.1016/B978-0-444-64034-5.00019-5
- Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):215. doi: 10.1038/s41392-022-01129-1
- Patil S, Rossi R, Jabrah D, et al. Detection, diagnosis and treatment of acute ischemic stroke: current and future perspectives. *Front Med Tech*. 2022;4:748949. EDN: UTZVUE doi: 10.3389/fmedt.2022.748949

8. Zhang Q, Jia M, Wang Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia–reperfusion injury. *Neurochem Res.* 2022;47(12):3525–3542. EDN: PCSSIB doi: 10.1007/s11064-022-03697-8
9. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neural Sci.* 2017;38(7):1167–1186. EDN: AUZPFB doi: 10.1007/s10072-017-2938-1
10. Krysko DV, Berghe TV, D'Herde K, et al. Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. *Methods.* 2008;44(3):205–221. doi: 10.1016/j.ymeth.2007.12.001
11. Li S, Huang Y. Ferroptosis: an iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(1):1–12. EDN: TTXNGG doi: 10.1007/s12094-021-02669-8
12. Vashchenko VI, Sorocoletova EF, Shabanov PD. Modern representations about signaling pathways and protective mechanisms of ferroptosis. A biological role of diffusion of death signals of ferroptotic cells. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(3):195–214. EDN: UGQWNU doi: 10.17816/RCF567780
13. Chen J, Jiang Y, Shi H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020;472(10):1415–1429. EDN: XJHZCG doi: 10.1007/s00424-020-02412-2
14. Zhang G, Wang X, Rothermel BA, et al. The integrated stress response in ischemic diseases. *Cell Death Different.* 2022;29(4):750–757. EDN: WEYETP doi: 10.1038/s41418-021-00889-7
15. Ghosh MK, Chakraborty D, Sarkar S, et al. The interrelationship between cerebral ischemic stroke and glioma: a comprehensive study of recent reports. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:42. EDN: OYYTKR doi: 10.1038/s41392-019-0075-4
16. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron metabolism and regulation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1173:21–32. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5_2
17. Nikolaev AA, Provatar NP, Kashirskaja EI. Ferroptosis in the pathogenesis of cerebral circulation disorders. *Modern problems of science and education.* 2022;(5):138. EDN: PWDCUJ doi: 10.17513/spno.32005
18. Jin Y, Zhuang Y, Liu M, et al. Inhibiting ferroptosis: a novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discovery Today.* 2021;26(4):916–930. EDN: AFCOOO doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.020
19. Vashchenko VI, Chuklovin AB, Shabanov PD. Copper-dependent cell death (cuproptosis): perspectives for pharmacological correction in human diseases. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2024;15(4):287–324. (In Russ.) doi: 10.17816/phbn641854
20. Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death Dis.* 2023;14(2):105. EDN: MYGGVJ doi: 10.1038/s41419-023-05639-w
21. Mu Q, Chen L, Gao X, et al. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease. *Sci Bull.* 2021;66(17):1806–1816. EDN: XUAFSF doi: 10.1016/j.scib.2021.02.010
22. Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:378. EDN: ARLRHM doi: 10.1038/s41392-022-01229-y
23. Chang CP, Wu KC, Lin CY, et al. Emerging roles of dysregulated adenosine homeostasis in brain disorders with a specific focus on neurodegenerative diseases. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):70. EDN: YECATM doi: 10.1186/s12929-021-00766-y
24. Tang H, Wen J, Qin T, et al. New insights into sirt1: potential therapeutic targets for the treatment of cerebral ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1228761. EDN: GKVGTZ doi: 10.3389/fncel.2023.1228761
25. Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis. *Cell Death Differ.* 2021;28(10):2843–2856. EDN: LVUICE doi: 10.1038/s41418-021-00859-z
26. Zhang X, Gou YJ, Zhang Y, et al. Hepcidin overexpression in astrocytes alters brain iron metabolism and protects against amyloid- β induced brain damage in mice. *Cell Death Discov.* 2020;6(1):113. EDN: AOQFTI doi: 10.1038/s41420-020-00346-3
27. Urrutia PJ, Bórquez DA, Núñez MT. Inflaming the brain with iron. *Antioxidants.* 2021;10(1):61. EDN: AVNSRZ doi: 10.3390/antiox10010061.
28. Hussain B, Fang C, Chang J. Blood–brain barrier breakdown: an emerging biomarker of cognitive impairment in normal aging and dementia. *Front Neurosci.* 2021;15:688090. EDN: MDZGKM doi: 10.3389/fnins.2021.688090
29. Wu D, Chen Q, Chen X, et al. The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):217. EDN: SDWRPN doi: 10.1038/s41392-023-01481-w
30. Zhang Y, Lu Y, Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9395. EDN: OTUZTP doi: 10.3390/ijms23169395
31. Rolston RK, Perry G, Zhu X, et al. Iron: a pathological mediator of alzheimer disease? *Agro Food Ind Hi-Tech.* 2009;19(6):33–36.
32. Chen X, Yu C, Kang R, et al. Iron metabolism in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:590226. EDN: BMGSHC doi: 10.3389/fcell.2020.590226
33. Guo J, Tuo QZ, Lei P. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke. *J Neurochem.* 2023;165(4):487–520. EDN: VTQPIR doi: 10.1111/jnc.15807
34. Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2022;42(1):259–305. EDN: VZKYOB doi: 10.1002/med.21817
35. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukocyte Biol.* 2010;87(5):779–789. EDN: MZOEHH doi: 10.1189/jlb.1109766
36. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Labor Sci.* 2003;40(2):151–182. doi: 10.1080/713609332
37. Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(2):133–155. EDN: UZMQKR doi: 10.1038/s41580-023-00648-1
38. Ri MH, Xing Y, Zuo HX, et al. Regulatory mechanisms of natural compounds from traditional Chinese herbal medicines on the microglial response in ischemic stroke. *Phytomedicine.* 2023;116:154889. EDN: KITUYB doi: 10.1016/j.phymed.2023.154889
39. Zhang L, Bai XY, Sun KY, et al. A new perspective in the treatment of ischemic stroke: ferroptosis. *Neurochem Res.* 2024;49(4):815–823. EDN: PTEHJX doi: 10.1007/s1064-023-04096-3
40. Pei J, You X, Fu Q. Inflammation in the pathogenesis of ischemic stroke. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(4):772–783. doi: 10.1155/2013/512978
41. Fang S, Yu X, Ding H, et al. Effects of intracellular iron overload on cell death and identification of potent cell death inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(1):297–303. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.019

42. Datta A, Sarmah D, Mounica L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy. *Translat Stroke Res.* 2020;11(6):1185–1202. EDN: HPV0BG doi: 10.1007/s12975-020-00806-z
43. Yu Y, Yan Y, Niu F. et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Dis.* 2021;7(1):193. EDN: HKYIZL doi: 10.1038/s41420-021-00579-w
44. Chen Y, Guo X, Zeng Y, et al. Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death. *Sci Rep.* 2023;13(1):15515. EDN: IDHFAE doi: 10.1038/s41598-023-42760-4
45. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, et al. ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells. *Oxid Med Cell Long.* 2019;2019:6175804. EDN: XGATVO doi: 10.1155/2019/6175804
46. Wang J, Lv C, Wei X, Li F. Molecular mechanisms and therapeutic strategies for ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. *Brain Behav Immun Health.* 2024;40:100837. EDN: UXWMPZ doi: 10.1016/j.bbih.2024.100837
47. Li R, Wilson KF, Cerione RA. Elucidation of an mTORC2-PKC-NRF2 pathway that sustains the ATF4 stress response and identification of Sirt5 as a key ATF4 effector. *Cell Death Dis.* 2022;8(1):357. EDN: PYSMGU doi: 10.1038/s41420-022-01156-5
48. Cardona CJ, Montgomery MR. Iron regulatory proteins: players or pawns in ferroptosis and cancer? *Front Mol Biosci.* 2023;10:1229710. EDN: TECPZF doi: 10.3389/fmolb.2023.1229710
49. Chen Y, Fang ZM, Yi X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways. *Cell Death Dis.* 2023;14(3):205. EDN: PWSEPR doi: 10.1038/s41419-023-05716-0
50. Chen G, Li L, Tao H. Bioinformatics identification of ferroptosis-related biomarkers and therapeutic compounds in ischemic stroke. *Front Neurol.* 2021;12:745240. EDN: LGGMXN doi: 10.3389/fneur.2021.745240
51. Li J, Cao F, Yin HL. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Discov.* 2020;11(2):88. EDN: SW000 doi: 10.1038/s41419-020-2298-2
52. Du Y, Guo Z. Recent progress in ferroptosis: inducers and inhibitors. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):501. EDN: KZQHUZ doi: 10.1038/s41420-022-01297-7
53. Wang H, Wang C, Li B, et al. Discovery of ML210-based glutathione peroxidase 4 (GPX4) degrader inducing ferroptosis of human cancer cells. *Eur J Med Chim.* 2023;254:115343. EDN: UTTN00 doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115343
54. Tsoi B, Chen X, Gao C, et al. Neuroprotective effects and hepatorenal toxicity of Angong Niu Huang Wan against ischemia-reperfusion brain injury in rats. *Front Pharmacol.* 2019;10:593. EDN: HFBGUC doi: 10.3389/fphar.2019.00593
55. Wang GH, Lan R, Zhen XD, et al. An-Gong-Niu-Huang Wan protects against cerebral ischemia induced apoptosis in rats: up-regulation of Bcl-2 and down-regulation of Bax and caspase-3. *J Ethnopharmacol.* 2014;154(1):156–162. doi: 10.1016/j.jep.2014.03.057
56. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(1):5080843. EDN: JJTBV doi: 10.1155/2019/5080843
57. Bai X, Zheng E, Tong L, et al. Angong Niu Huang Wan inhibit ferroptosis on ischemic and hemorrhagic stroke by activating PPAR γ /AKT/GPX4 pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;321:117438. EDN: CNPKAQ doi: 10.1016/j.jep.2023.117438
58. Thomas SN, French D, Jannetto PJ, et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics. *Nat Rev Methods Primers.* 2022;2(1):96. doi: 10.1038/s43586-022-00175-x
59. Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula. *J Ethnopharmacol.* 2023;309:116306. EDN: GHZATL doi: 10.1016/j.jep.2023.116306
60. Li Y, Du Y, Zhou Y, et al. Iron and copper: critical executioners of ferroptosis, cuproptosis and other forms of cell death. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):327. EDN: HHYNBN doi: 10.1186/s12964-023-012267-1
61. Gu X, Jin B, Qi Z, et al. Identification of potential microRNAs and KEGG pathways in denervation muscle atrophy based on meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):13560. EDN: ANAHLF doi: 10.1038/s41598-021-92489-1
62. Chen L, Chu C, Lu J, et al. Gene ontology and KEGG pathway enrichment analysis of a drug target-based classification system. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126492. EDN: UJXXJ doi: 10.1371/journal.pone.0126492
63. Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules.* 2020;25(22):5474. EDN: ZFPIYQ doi: 10.3390/molecules25225474
64. Ma T, Du J, Zhang Y. et al. GPX4-independent ferroptosis—a new strategy in disease's therapy. *Cell Death Dis.* 2022;8(1):434. EDN: ROHCGR doi: 10.1038/s41420-022-01212-0
65. Sun Y, Deng R, Zhang C. Erastin induces apoptotic and ferroptotic cell death by inducing ROS accumulation by causing mitochondrial dysfunction in gastric cancer cell HGC–27. *Mol Med Rep.* 2020;22(4):2826–2832. EDN: OKVKKD doi: 10.3892/mmr.2020.11376
66. Yan R, Xie E, Li Y, et al. The structure of erastin-bound xCT–4F2hc complex reveals molecular mechanisms underlying erastin-induced ferroptosis. *Cell Res.* 2022;32(7):687–690. EDN: LYPSMV doi: 10.1038/s41422-022-00642-w
67. Hansen TW, Mathiesen SB, Walaas SI. Bilirubin has widespread inhibitory effects on protein phosphorylation. *Pediatr Res.* 1996;39(6):1072–1077. doi: 10.1203/00006450-199606000-00023
68. Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2022;188:146–161. EDN: GETNDY doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.00
69. Liang W, Huang X, Chen W. The effects of baicalin and baicalein on cerebral ischemia: a review. *Aging Dis.* 2017;8(6):850–867. EDN: YEAPET doi: 10.14336/AD.2017.0829
70. Chen H, Luo Y, Tsoi B, et al. Angong Niu Huang Wan reduces hemorrhagic transformation and mortality in ischemic stroke rats with delayed thrombolysis: involvement of peroxynitrite-mediated MMP-9 activation. *Chin Med.* 2022;17(1):51. EDN: CYVMUN doi: 10.1186/s13020-022-00595-7
71. Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. *Free Rad Biol Med.* 2020;152:175–185. EDN: EWMDQM doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.02
72. Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Dis.* 2021;7(1):193. EDN: HKYIZL doi: 10.1038/s41420-021-00579-w
73. Grubman A, White AR. Copper as a key regulator of cell signalling pathways. *Expet Rev Mol Med.* 2014;16:e11. EDN: FAIOIO doi: 10.1017/erm.2014.11
74. Tannous C, Booz GW, Altara R, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide: biosynthesis, consumption and therapeutic role in

- cardiac diseases. *Acta Physiol.* 2021;231(3):e13551. EDN: GLCZFI doi: 10.1111/apha.13551
75. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol.* 2014;116:33–57. EDN: SPLBGN doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.01.002
76. Mandal T, Kar S, Maji S, et al. Structural and functional diversity among the members of CTR, the membrane copper transporter family. *J Membr Biol.* 2020;253(5):459–468. EDN: DLKAOB doi: 10.1007/s00232-020-00139-w
77. An Y, Li S, Huang X, et al. The role of copper homeostasis in brain disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13850. EDN: WLRSSJ doi: 10.3390/ijms232213850
78. Borodinsky LN, Belgacem YH, Swapna I, et al. Dynamic regulation of neurotransmitter specification: relevance to nervous system homeostasis. *Neuropharmacology.* 2014;78:75–80. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.12.005
79. Lennicke C, Cochemé HM. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol Cell.* 2021;81(18):3691–3707. EDN: SEEOCG doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.018
80. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutiérrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(5):698–714. EDN: RNXDHL doi: 10.2174/1871527311312050015
81. Gudekar N, Shanbhag V, Wang Y, et al. Metallothioneins regulate ATP7A trafficking and control cell viability during copper deficiency and excess. *Sci Rep.* 2020;10(1):7856. EDN: PEXQDC doi: 10.1038/s41598-020-64521-3
82. Xue Q, Kang R, Klionsky DJ, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy. *Autophagy.* 2023;19(8):2175–2195. EDN: EMHDES doi: 10.1080/15548627.2023.2200554
83. Chang CJ, Brady DC. Capturing copper to inhibit inflammation. *Nat Chem Biol.* 2023;19(8):937–939. EDN: IPKCSQ doi: 10.1038/s41589-023-01383-6
84. Tapiero H, Townsend DA, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(9):386–398. EDN: XRRJLP doi: 10.1016/S0753-3322(03)00012-X
85. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375(6586):1254–1261. EDN: LRZPSA doi: 10.1126/science.abf0529
86. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(1):58–68. EDN: MATNOB doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
87. Chen Z, Li YY, Liu X. Copper homeostasis and copper-induced cell death: novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging. *Biomed Pharmacother.* 2023;169:115839. EDN: ANSIIY doi: 10.1016/j.biopha.2023.115839
88. Itoh S, Ozumi K, Kim HW, et al. Novel mechanism for regulation of extracellular SOD transcription and activity by copper: role of antioxidant-1. *Free Rad Biol Med.* 2009;46(1):95–104. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.03
89. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc.* 1998;75(2):199–212. doi: 10.1007/s11746-998-0032-9
90. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of copper on mitochondrial function and metabolism. *Front Mol Biosci.* 2021;8:711227. EDN: UUWEOU doi: 10.3389/fmolb.2021.711227
91. Okita Y, Rcom-H'cheo-Gauthier AN, Goulding M, et al. Metallothionein, copper and alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. *Front Neurosci.* 2017;11:114. doi: 10.3389/fnins.2017.00114
92. Lombardo MF, Panebianco S, Azzaro A, et al. Assessing copper-alternative products for the control of pre-and postharvest citrus Anthracnose. *Plants (Basel).* 2023;12(4):904. EDN: ZEAQJ doi: 10.3390/plants12040904
93. Deng H, Zhu S, Yang H, et al. The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(2):539–548. doi: 10.1007/s12011-022-03171-0
94. Tatsumi Y, Kato A, Kato K, et al. The interactions between iron and copper in genetic iron overload syndromes and primary copper toxicoses in Japan. *Gepathol Res.* 2018;48(9):679–691. EDN: VICAZV doi: 10.1111/hepr.13200
95. Zhang M, Li W, Wang Y, et al. Association between the change of serum copper and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Mol Neurosci.* 2020;70(3):475–480. EDN: EAICUV doi: 10.1007/s12031-019-01441-6
96. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol.* 2020;30(21):R1292–R1297. EDN: XEISCF doi: 10.1038/s41422-020-00441-1
97. Khan H, Grewal AK, Singh TG. Mitochondrial dynamics related neurovascular approaches in cerebral ischemic injury. *Mitochondrion.* 2022;66:54–66. EDN: TFJQQA doi: 10.1016/j.mito.2022.08.001
98. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene.* 2015;574(2):179–192. EDN: VFTYLT doi: 10.1016/j.gene.2015.10.009
99. Kim Y, Connor JR. The roles of iron and HFE genotype in neurological diseases. *Mol Aspects Med.* 2020;75:100867. EDN: GLPYMG doi: 10.1016/j.mam.2020.100867
100. Linz R, Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins. *Journal of bioenergetics and biomembranes.* 2007;39(5–6):403–407. EDN: MGNNTT doi: 10.1007/s10863-007-9101-2
101. Li N, Duan YH, Chen L, et al. Iron metabolism: an emerging therapeutic target underlying the anti-Alzheimer's disease effect of ginseng. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;79:127252. EDN: HBHLYZ doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127252
102. Li Y, Li M, Feng S, et al. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2024;19(3):611–618. EDN: JQEVQK doi: 10.4103/1673-5374.380870
103. Zhang Z, Wu Y, Yuan S, et al. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2018;1701:112–125. EDN: YKLPVJ doi: 10.1016/j.brainres.2018.09.012
104. Park JY, Han S, Ka HI, et al. Silent mating-type information regulation 2 homolog 1 overexpression is an important strategy for the survival of adapted suspension tumor cells. *Cancer Sci.* 2019;110(9):2773–2782. doi: 10.1111/cas.14147
105. Cao W, Dou Y, Li A. Resveratrol boosts cognitive function by targeting SIRT1. *Neurochem Res.* 2018;43(9):1705–1713. EDN: SNCKAF doi: 10.1007/s11064-018-2586-8
106. Su G, Yang W, Wang S, et al. SIRT1-autophagy axis inhibits excess iron-induced ferroptosis of foam cells and subsequently increases IL-1B and IL-18. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;561:33–39. EDN: XWBQBX doi: 10.1016/j.bbrc.2021.05.011
107. Chao M, Min W, Li Zh, Boyi G. Metabolic cell death in cancer: ferroptosis, cuproptosis, disulfitdptosis, and beyond. *Protein & Cell.* 2024;15(9):642–660. doi: 10.1093/procel/pwae003

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук;
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Елена Федоровна Сороколетова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-9645-3391; e-mail: helensoroc@yandex.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biology);
address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg,
194044, Russia; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Elena F. Sorokoletova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-9645-3391; e-mail: helensoroc@yandex.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn656647>

Историческая статья

Член-корреспондент Российской академии медицинских наук Ирина Сергеевна Заводская (к 100-летию со дня рождения)

Л.К. Хныченко

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Ирина Сергеевна Заводская — член-корреспондент Российской академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, крупный российский (советский) фармаколог, возглавляла отдел фармакологии Института экспериментальной медицины после кончины своего учителя — выдающегося советского фармаколога, патриарха отечественной фармакологии, Героя социалистического труда, лауреата Ленинской и Государственной премий, академика Академии медицинских наук СССР Сергея Викторовича Аничкова.

И.С. Заводская — автор оригинальных работ по изучению различных аспектов развития висцеральной патологии, вызываемой стрессорными воздействиями на организм. Совершенно новым в исследованиях механизмов нейрогенных поражений внутренних органов явился подход к этой проблеме с фармакологических позиций, разрабатываемый школой академика С.В. Аничкова.

Под руководством Ирины Сергеевны Заводской выполнено 24 диссертации. Результаты ее научных исследований нашли отражение в многочисленных публикациях (более 500 научных работ), широко известных в нашей стране и за рубежом. Автор 6 монографий, 2 из которых переведены на английский язык и изданы в Оксфорде.

Научная и общественная деятельность Заводской И.С. отмечена правительственными наградами — орденом «Знак Почета» (2002), медалью «За доблестный труд». Научные труды Ирины Сергеевны заслужили международное признание: она награждена памятной медалью Н.П. Кравкова (Россия), медалью Института Марио-Негри (Италия) и Почетным знаком Академии наук Болгарии.

Ирина Сергеевна Заводская внесла большой вклад в развитие фундаментальных исследований отечественной фармакологии во благо жизни и здоровья человека.

Ключевые слова: Ирина Сергеевна Заводская; научная школа; фармакология; экспериментальные исследования; Институт экспериментальной медицины.

Как цитировать

Хныченко Л.К. Член-корреспондент Российской академии медицинских наук Ирина Сергеевна Заводская (к 100-летию со дня рождения) // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 61–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn656647>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn656647>

Historical article

Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Irina S. Zavodskaya (on the 100th birth anniversary)

Ludmila K. Khnychenko

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Irina S. Zavodskaya was the Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, and a prominent Soviet and Russian pharmacologist. She headed the Department of Pharmacology at the Institute of Experimental Medicine following the footsteps of her mentor Sergey V. Anichkov, a distinguished Soviet pharmacologist, a key figure in Russian pharmacology, Hero of Socialist Labor, Lenin and State Prize laureate, and Academician of the USSR Academy of Medical Sciences.

I.S. Zavodskaya conducted original studies on various aspects of visceral pathology induced by stressors. A novel approach to studying the mechanisms of neurogenic organ damage — from the pharmacological perspective — was pioneered by the scientific school of Academician S.V. Anichkov.

I.S. Zavodskaya supervised 24 dissertations. The results of her research have been published in numerous works (over 500 scientific publications) and are widely recognized both in Russia and over the world. She wrote six monographs, two of them were translated into English and published in Oxford.

I.S. Zavodskaya's scientific and public contributions were recognized with state awards, including the Order of the Badge of Honor (2002) and the Medal "For Valorous Labor." Her scientific achievements also gained international recognition: she was awarded the N.P. Kravkov Commemorative Medal (Russia), the Medal of the Mario Negri Institute (Italy), and the Honorary Badge of the Bulgarian Academy of Sciences.

Irina S. Zavodskaya made a significant contribution to the advancement of fundamental research in Russian pharmacology for the benefit of human health.

Keywords: Irina S. Zavodskaya; scientific school; pharmacology; experimental research; Institute of Experimental Medicine.

To cite this article

Khnychenko LK. Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Irina S. Zavodskaya (on the 100th birth anniversary). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):61–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn656647>

Ирина Сергеевна Заводская — член-корреспондент Российской академии медицинских наук (РАМН), доктор медицинских наук, профессор, крупный российский (советский) фармаколог (рис. 1), возглавляла отдел фармакологии Института экспериментальной медицины (ИЭМ) после кончины своего учителя — выдающегося советского фармаколога, патриарха отечественной фармакологии, Героя социалистического труда, лауреата Ленинской и Государственной премий, академика Академии медицинских наук (АМН) СССР Сергея Викторовича Аничкова [1].

Ирина Сергеевна родилась 25 марта 1924 г. в городе Каратак в семье военного врача Сергея Петровича Заводского, выпускника Военно-медицинской академии (ВМА), который в это время вместе с семьей находился в длительной командировке в Таджикистане для оказания медицинской помощи местным жителям в борьбе с эпидемическими заболеваниями. В 1926 г. после длительной командировки семья возвратилась в Ленинград.

Среднее образование Ирина Сергеевна получила в 1-й образцовой школе Ленинграда. В годы Великой Отечественной войны вместе со всеми жителями блокадного города Ирина Сергеевна пережила страшную зиму 1941–1942 гг., голод, бомбежки, смерть одноклассников, страх за близких людей. В 1942 г. семья была эвакуирована в Ташкент, где Ирина Сергеевна поступила в медицинский институт. В 1943 г. ее отца перевели в Сталинабад (Киргизия), а в 1944 г. — в Москву, и Ирина Сергеевна продолжала обучение в медицинских институтах этих городов.

В Московском медицинском институте способная, пытливая студентка проявила большой интерес к фармакологии и начала заниматься в студенческом научном обществе (СНО) под руководством профессора М.Н. Николаева. После окончания Великой Отечественной войны Ирина Сергеевна возвратилась в Ленинград, где продолжила обучение и занятия в СНО в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова.

Первую научную работу «Влияние питуитрина на флексорные рефлексы центральной нервной системы» студентка Ирина Заводская выполнила на кафедре фармакологии под руководством профессора В.В. Закусова в 1947 г.

После окончания медицинского института в 1948 г. И.С. Заводская начала трудовую деятельность в НИИЭМ АМН СССР, в отделе фармакологии. Она прошла большой, без малого 60-летний, путь в науке, от старшего лаборанта (1948), младшего научного сотрудника (1950), старшего научного сотрудника (1957) до руководителя лаборатории экспериментальной фармакологии, а позднее (1981–1984) — заведующего отделом фармакологии НИИЭМ АМН СССР. Успешно защитила кандидатскую (1951), а затем докторскую (1958) диссертации, получила звание профессора (1969), была избрана членом-корреспондентом АМН СССР (1975).

И.С. Заводская — автор оригинальных работ по изучению различных аспектов развития висцеральной патологии, вызываемой стрессорными воздействиями на организм.



Рис. 1. Ирина Сергеевна Заводская. © Фото из личного архива автора

Fig. 1. Irina S. Zavodskaya. © Photo from the author's personal archive

Совершенно новым в исследованиях механизмов нейрогенных поражений внутренних органов стал подход к этой проблеме с фармакологических позиций, разрабатываемый школой академика С.В. Аничкова. С этой целью в лаборатории экспериментальной фармакологии под руководством И.С. Заводской были созданы модели, адекватные заболеваниям, в которых нервный фактор имеет ведущее значение: нейрогенные повреждения сердца, сосудов, легких, желудка, печени, поджелудочной железы вызывались с помощью раздражения различных рефлексогенных зон или гипоталамической области. Экспериментальными и клиническими исследованиями (совместно с клиницистами — кардиологами и гастроэнтерологами) обосновано, что для фармакологической коррекции нейрогенных повреждений внутренних органов целесообразно применять нейротропные средства, нормализующие энергетический, пластический и углеводный обмен в тканях.

Положение о том, что в основе развития нейрогенной патологии висцеральных органов основополагающую роль играет симпатическая нервная система и ее медиатор норадреналин, а также нарушение его баланса в тканях, было зарегистрировано в качестве открытия Комитетом по изобретениям и открытиям при Совете Министров СССР в 1971 г. за № 74 в Государственном реестре открытий СССР (авторы: С.В. Аничков, И.С. Заводская, Е.В. Морева, О.Н. Забродин, В.В. Корхов).

Большое внимание И.С. Заводская уделяла изучению механизмов развития патологических процессов, возникающих при стресс-реакциях организма, и возможности их фармакологической коррекции. Итоги этих работ отражены в монографии «Фармакологический анализ стресса и его последствий» (1981) [2].

Полученные экспериментальные данные об изменении активности симпатической нервной системы и перекисного окисления липидов, так же как и нарушение энергетического обмена в тканях нейрогенно поврежденных внутренних органов, нашли свое подтверждение в клинической практике. В совместных с кардиологами и гастроэнтерологами клиники № 2 ВМА им. С.М. Кирова исследованиях впервые выявлена фазность изменений симпатoadреналовой системы в разные периоды течения инфаркта миокарда, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Обосновано, что назначение больным нейроблокаторов целесообразно только в остром периоде заболевания, когда отмечается чрезмерный поток нервных импульсов, вызывающих и поддерживающих болезненный процесс. Однако когда острые явления прекращаются и наступает фаза репарации, подавление нервной импульсации может затормозить репаративные процессы. В этой стадии показаны средства, нормализующие трофическую функцию симпатoadреналовой системы и стимулирующие тканевой энергетический обмен.

Исключительно скромный человек, Ирина Сергеевна отличалась высокой добропорядочностью, доброжелательностью и внимательностью к людям. Поражали широкий кругозор и эрудиция ученого не только в фармакологии, но и в смежных дисциплинах — кардиологии, гастроэнтерологии. И.С. Заводская всегда была полна увлекательных идей, интересных замыслов и творческих планов. Будучи очень тонким, отзывчивым человеком,

для каждого, кто обращался к ней за помощью, она находила нужные, добрые слова, помогала советом и делом. На научных заседаниях, заслушивая выступления молодых сотрудников и аспирантов, обсуждая полученные результаты, она в первую очередь обращала внимание на достоинства выполненной работы и только потом отмечала недостатки, помогая найти решение для их устранения. Диссертанты, у которых Ирина Сергеевна была руководителем, консультантом или оппонентом, с большой теплотой и благодарностью вспоминают о том, как много важного и интересного они получали в результате общения с таким умным, образованным, неординарным человеком.

Под руководством Ирины Сергеевны Заводской выполнено 24 диссертации. Результаты ее научных исследований нашли отражение в многочисленных публикациях (более 500 научных работ), широко известных в нашей стране и за рубежом. Автор 6 монографий, 2 из которых переведены на английский язык и изданы в Оксфорде [2–7].

И.С. Заводская вела и большую научно-общественную работу, являясь членом президиума правления Санкт-Петербургского научного общества фармакологов, членом Ученого и председателем диссертационного советов Института экспериментальной медицины, членом Совета Старейшин Северо-Западного отделения РАМН, членом редколлегии журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология» и международного журнала «Biogenic Amines» (рис. 2).



Рис. 2. И.С. Заводская (в первом ряду вторая справа) с сотрудниками отдела фармакологии Института экспериментальной медицины. 2004. © Фото из личного архива автора

Fig. 2. I.S. Zavodskaya (second from the right, front row) with colleagues from the Department of Pharmacology at the Institute of Experimental Medicine, 2004. © Photo from the author's personal archive

Ирина Сергеевна неоднократно представляла достижения отдела фармакологии за рубежом, выступала с докладами и лекциями на конгрессах и симпозиумах. По приглашению зарубежных коллег читала лекции по разрабатываемой проблеме в Сорбонне (Париж) и в университетских городах Италии, Болгарии, Чехословакии.

Научная и общественная деятельность И.С. Заводской отмечена правительственными наградами — орденом Знак Почета (2002), медалью «За доблестный труд». Научные труды Ирины Сергеевны заслужили международное признание: она награждена памятной медалью Н.П. Кравкова (Россия), медалью Института Марио-Негри (Италия) и Почетным знаком Академии наук Болгарии.

И.С. Заводская ушла из жизни в 2006 г.

Ирина Сергеевна Заводская внесла большой вклад в развитие фундаментальных исследований отечественной фармакологии во благо жизни и здоровья человека.

Список монографий И.С. Заводской:

1. Аничков С.В., Заводская И.С. Фармакотерапия язвенной болезни. Экспериментальное обоснование. Л.: Медицина, 1965. 188 с.
2. Anichkov S.V. and Zavodskaya I.S. The experimental basis of gastric ulcer pharmacotherapy. Oxford: Pergamon press. 1968. 171 p.

3. Аничков С.В., Заводская И.С., Морева Е.В., Веденеева З.И. Нейрогенные дистрофии и их фармакокоррекция. Л.: Медицина, 1969. 238 с.
4. Заводская И.С. Морева Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. М.: Медицина, 1977. 192 с.
5. Заводская И.С. Морева Е.В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. Л.: Медицина, 1981. 214 с.
6. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В., Щедронов В.В., Лисовский В.А. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). М.: Медицина, 1984. 239 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests: The author declares that she has no competing interests.

Funding source: The author claims that there is no external financing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Khnychenko LK. The scientific school of pharmacology of S.V. Anichkov, an academician of the USSR academy of medical sciences. *Psychopharmacology and biological narcolgy*. 2024;15(3):245–256. doi: 10.17816/phbn635872
2. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Pharmacological analysis of the mechanism of stress and its consequences*. Leningrad: Medicine; 1981. 214 p.
3. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, Shchedrunov VV, Lisovsky VA. *Neurogenic mechanisms of gastroduodenal pathology (experimental and clinical data)*. Moscow: Medicine; 1984. 239 p.
4. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *Pharmacotherapy of peptic ulcer disease. Experimental substantiation*. Leningrad: Medicine; 1965. 188 p.
5. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *The experimental basis of gastric ulcer pharmacotherapy*. Oxford: Pergamon press; 1968. 171 p.
6. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, Vedeneeva ZI. *Neurogenic dystrophies and their pharmacocorrection*. Leningrad: Medicine; 1969. 238 p.
7. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *The effect of neurotropic drugs on neurogenic heart lesions*. Moscow: Meditsina; 1977. 192 p.

ОБ АВТОРЕ

Людмила Константиновна Хныченко, д-р биол. наук; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург; ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0003-1249-3298; eLibrary SPIN: 1012-4055; e-mail: ludmila.konst83@mail.ru

AUTHOR INFO

Ludmila K. Khnychenko, Dr. Sci. (Biology); address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-1249-3298; eLibrary SPIN: 1012-4055; e-mail: ludmila.konst83@mail.ru