

УДК 615.035.2

Глава 5.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПОДХОДЫ К НАПРАВЛЕННОМУ
ПОИСКУ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Макарова Лариса Михайловна

к.фарм.н., доцент

Погорелый Василий Ефимович

д.б.н., профессор

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Аннотация: Представлен современный взгляд на подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения ишемических повреждений головного мозга: антигипоксанты, ноотропы, антиоксиданты, препараты нейротрофического действия; торможение высвобождения возбуждающих медиаторов. Предложена классификация современных подходов при поиске нейропротекторов. Особое внимание в работе уделено перспективам разработки нейропротекторов на основе аминоксилот глицина, аспарагиновой и глутаминовой кислот сульфокислоты таурина, а также перспективам комбинированного применения аминокислот с винпоцетином, показана перспективность рассмотрения вопроса о расширении показаний к применению таурина, о применении мексидола при ишемии головного мозга, обусловленной гравитационными перегрузками. Приведены данные о нейропротекторном потенциале объектов растительного происхождения (экстракт гинкго билоба, настои черники позушной и

волосистой, экстрактов родиолы розой и кориандра посевного). В работе представлен аналитический обзор литературных и собственных исследований.

Ключевые слова: ишемия мозга, нейропротекторы, гипоксия, глицин, таурин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, винпоцетин, мексидол, нооклерин, черника, гинкго билоба, родиола розовая, кориандр посевной.

A MODERN VIEW ON APPROACHES TO DIRECTIONAL SEARCH FOR DRUGS FOR TREATMENT AND PREVENTION ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

Makarova Larisa Mikhailovna

Pogorely Vasily Efimovich

Abstract: A modern look at approaches to the targeted search for drugs for the treatment and prevention of ischemic brain injuries is presented: antihypoxants, nootropics, antioxidants, neurotrophic drugs; inhibition of the release of excitatory mediators. The classification of modern approaches in the search for neuroprotectors is proposed. Particular attention is paid to the prospects for the development of neuroprotectors based on amino acids glycine, aspartic and glutamic acids of taurine sulfonic acid, as well as the prospects for the combined use of amino acids with vinpocetine, the prospects of considering the expansion of indications for the use of taurine, the use of mexidol in cerebral ischemia caused by gravitational overload are shown. The data on the neuroprotective potential of objects of plant origin (ginkgo biloba extract, bilberry and hairy blueberry infusions, rhodiola rosea and coriander seed extracts) are presented. The paper presents an analytical review of literary and own research.

Key words: brain ischemia, neuroprotectors, hypoxia, glycine, taurine, aspartic and glutamic acids, vinpocetine, mexidol, nooklerin, blueberries, ginkgo biloba, rhodiola rosea, coriander seed.

Актуальной проблемой современной медицины является создание лекарственных препаратов с сочетанием эффективных фармакологических свойств с малой токсичностью и незначительным побочным действием или полным его отсутствием [1,2]. Ишемические поражения головного мозга, вне зависимости от периода их развития, кратности возникновения и клинической формы, характеризуются ухудшением реологических свойств крови, внутрисосудистой активацией гемостатического потенциала, изменением функциональных свойств эндотелия, а также липидного состава сыворотки крови, степень выраженности которых нарастает с увеличением тяжести течения церебральной ишемии [3]. В настоящее время существуют несколько приоритетных направлений создания высокоэффективных церебропротекторов. Первое, это создание препаратов на основе родоначальника группы ноотропов – пирацетама, Второе, синтез коротких пептидов на основании имитации структуры непептидного нейротропного средства [4]. Третье, создание препаратов на основе нейроаминокислот [5]. Четвертое, комбинирование препаратов с различным механизмом действия (вазодилататоров, блокаторов Ca^{2+} -каналов, антагонистов NMDA-подтипа глутаматных рецепторов, антиоксидантов) [4]. Анализ литературных данных позволил нам предложить следующую классификацию подходов при поиске нейропротекторов:

I. Соединения рецепторного действия

1. Подходы к созданию препаратов, связанные с ингибированием эксайтотоксического действия ВАР (препараты, сочетающие свойства антагонистов NMDA- и агонистов АМРА – рецепторов; препараты способные опосредованно стимулировать активацию не-NMDA рецепторов).
2. Соединения, действующие на глициновый участок NMDA-рецептора
3. Соединения, вызывающие активацию А1 и А2 типов аденозиновых рецепторов

4. Препараты, компенсирующие дефицит холинэргической системы

5. Лиганды ГАМК-эргической системы:

II. Антиоксидантная стратегия поиска препаратов

1. Мелатонин и его аналоги.

2. Подходы, основанные на активации эндогенных факторов защиты окислительного стресса.

3. Селективные ингибиторы нейрональной и индуцибельной NO-синтетаз

III. Подходы, связанные с воздействием на процессы апоптоза и нормализацией функций митохондрий (митохондриальные протекторы).

IV. Пептидные средства

V. Среди препаратов с комплексным механизмом нейропротекторного и когнитивно-стимулирующего действия

VI. Расширение показаний к применению официальных лекарственных средств.

VII. Средства природного происхождения (растительного, животного)

Фармакологическая модуляция глутаматного сигнала

Фармакологическая модуляция глутаматного сигнала предоставляет уникальную возможность для коррекции нарушенных функций при различных патологиях ЦНС [6]. Модуляция глутаматных NMDA-рецепторов влечет за собой изменения во многих нейромедиаторных системах – дофаминэргической, серотонинэргической, холинэргической, адренэргической. Ключевая роль глутаматэргической системы в развитии гипоксической и постгипоксической патологии мозга не вызывает сомнения и составляет основу представлений об эксайтотоксичности тяжелой гипоксии [4]. Глутамат, межклеточная концентрация которого повышается в результате гипоксии, выступает лигандом для нескольких типов ионотропных (NMDA и AMPA) и метаботропных рецепторов ЦНС [6]. Мемантин – селективный

блокатор NMDA рецепторов и является препаратом первого выбора при умеренной и тяжелой деменции. Механизм его действия связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Исследование, проведенное российскими учеными, показало эффективность применения мемантина у больных ишемическим инсультом с когнитивными расстройствами [9]. Однако, ряд клиницистов осторожно относятся к перспективам применения мемантина, поскольку основной биомишенью его действия является фенциклидиновый сайт NMDA-канального комплекса, взаимодействие с которым определяет побочные психотомиметические эффекты таких препаратов как дизоцилпин (МК-801) [4]. Установлено, что ряд производных бидензилизотиомочевины, представляющие собой «разомкнутые» структурные аналоги соединения МК 801 (высокоаффинного блокатора внутриканального сайта NMDA-рецептора), вызывает улучшение памяти и когнитивных функций у животных с моделью деменции альцгеймеровского типа. Большой интерес вызывает соединение NT 1505 (гидройодид S-этил-N-аллил-N,N дибензилизотиомочевины) которое одновременно потенцирует AMPA – рецепторы и блокирует NMDA – рецепторы, содержащие NR2B-субъединицы [10]. В экспериментах выявлено сродство ноотропа нооглютила к AMPA-типа, димебона – канальному участку NMDA-типа и гептапептида семакса – к mGlu-типу глутаматных рецепторов [11]. Экспериментально показано, что в основе центрального действия мексидола может лежать ингибирование ионных токов через каналы NMDA-рецепторного комплекса [12]. Также установлено, что таурин проявляет свойства протектора глутаматной токсичности по механизму блокады глутамат-индуцированного захвата кальция [13]. Большой интерес у фармакологов вызывают соединения, действующие на глициновый участок NMDA-рецептора. Например, D-циclosерин, который является частичным агонистом глицинового Б-сайта [7].

Модификация молекул аминокислот

В ВолгГМУ были синтезированы и изучены фармакологические свойства аналогов и производных ВАК с целью выявления основных структурных параметров молекул, определяющих их способность избирательно взаимодействовать с тем или иным типом рецепторов ВАК [6]. Экспериментально показано (по данным морфологического и иммуногистохимического исследования), что профилактическое применение производного глицина АКФ 90-7 в дозе 10 мг/кг обладает нейропротекторным действием [13], которое превосходит применение цитофлавина (0,15 мг/кг), актовегина (30 мг/кг) и мексидола (1,5 мг/кг) [14]. Петров В.И., с соав., 2011). Поиск эффективных нейропротекторов среди производных глицина обусловлен тем, что глицин оказывает многокомпонентное противоишемическое действие: активизирует естественную тормозную нейротрансмиссию, взаимодействуя с глицинергическими и ГАМКергическими рецепторами спинного и головного мозга, связывает различные токсические соединения, образующиеся при острой церебральной ишемии [15,16], обладает противогипоксической активностью [17]. Использование глицина в восстановительном периоде после инсульта с остаточными неврологическими нарушениями способствует нормализации речи, улучшению координации и активности движений [15]. Применение глицина в условиях экспериментального реперфузионного синдрома головного мозга ограничивает нарушение кислотно-щелочного состояния крови [18].

Расширение показаний к применению

Многие лекарственные мишени функционально плеiotропны и могут быть хорошими мишенями для многих патологических состояний. Учитывая высокую стоимость и медленный процесс вывода нового лекарства на рынок, подходы *in silico* для открытия и повторного использования лекарств сегодня широко используются [13].

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли таурина в деятельности ЦНС [20]. Поэтому к нему наблюдается особый интерес как нейропротекторному средству. Препарат таурина «Дибикор» имеет широкое применение у пациентов с сахарным диабетом – заболеванием, которое является фактором риска ишемического инсульта [21]. Установлено, что таурин препятствует нарушению ауторегуляторных реакций церебральных сосудов в постишемическом периоде [22], способствуют сохранению антиоксидантной активности мозговой ткани при хронической адреналиновой интоксикации [23], сохраняет дегидрогеназную активность ткани головного мозга [24]. Также выявлены церебропротекторные эффекты у производного таурина при односторонней окклюзии левой сонной артерии [25]. У другого магниевого производного таурина магния бис-(2-аминоэтансульфоукислоты) - бутандиоат были выявлены антигипоксическая, нейропротекторная и гипокоагуляционная активности [26, 27, 28]. Безусловно, важную роль в осуществлении защитного действия магниевых производных таурина вносит катионный компонент [29].

Малоизученным аспектом является и терапевтическая эффективность глутаминовой и кислот при ишемии головного мозга. Имеются данные о влиянии глутаминовой кислоты на транскапиллярный обмен в мозге в постишемическом периоде [30]. И о влиянии производного глутаминовой кислоты выживаемость лабораторных животных в условиях тотальной ишемии мозга [31]. Изучено влияние профилактического и терапевтического введения препарата, содержащего глутаминовую кислоту нооклерина на постишемические изменения церебральной гемодинамики [32] и устойчивость к дефициту кислорода [33]. Показано, что инъекционная лекарственная форма нооклерина обладает нейропротекторными свойствами [34]. Макарова Л.М и Погорелый В.Е. (2004) провели изучение нейропротекторного действия производного аспарагиновой кислоты при реперфузионных повреждениях мозга [35].

Комбинированная терапия

Значительный интерес представляет комбинированное применение винпоцетина с другими нейропротекторными средствами. Исследования последних лет позволили значительно расширить представления о механизмах саногенетического действия винпоцетина: препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и увеличивает рост дендритных шипиков, индуцирует экспрессию мозгового нейротрофического фактора – BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Эти данные послужили убедительным доказательством терапевтической эффективности препарата за счет модуляции нейропластичности головного мозга [36]. Также мишенью терапевтического действия винпоцетина является нейровоспаление в следствие ингибирования NF-kB-зависимого воспалительного ответа. Винпоцетин ослабляет IKK-опосредованное фосфорилирование I κ B, что повышает ее стабильность и приводит к связыванию I κ B с NF-kB с последующем подавлением экспрессии NF-kB-зависимых провоспалительных молекул, в том числе препятствует формированию NLRP3 инфламмосомы [37]. Например, производное винпоцетина и глутаминовой кислоты позитивно влияет на гемодинамику и способствует эффективному поддержанию феномена ауторегуляции у животных с острой ишемией головного мозга [38], ограничивает метаболические [39] и поведенческие нарушения [40], Показано позитивное влияние комбинации винпоцетина и антигипертензивных средств на метаболизм и кровоснабжение мозга животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга [41,42]. Также показана эффективность терапевтического введения экстракта гинкго билоба с пикамилоном при ишемических повреждениях мозга [43]. Изучен прогипоксический потенциал производного таурина и янтарной кислоты при экспериментальной гипобарии [44].

Экспериментально показано, что конъюгат ГАМК с арахидоновой кислоты в условиях глобальной преходящей ишемии головного увеличивает кровоток в теменной области коры [45], а комбинации фенибута с сукцинатом, малатом, никотинатом, а также с глутаминовой кислотой обладают ноотропной активностью, а наиболее выраженным психотропным эффектом обладает соединения фенибута с сукцинатом (РГПУ-149) [46]. Применение пироглутаминовой кислоты в сочетании с пирролидоном [47] и N-Ацетил-L-глутаминовой кислоты с 2-диметиламиноэтанола [48] повышает выживаемость животных при тотальной ишемии головного мозга.

Растения

Препараты растительного происхождения могут использоваться в качестве профилактического лечения у пациентов с высоким риском инсульта. Например, установлено, что лаванда узколистная, шлемник байкальский оказывают значительный нейропротекторный эффект и улучшают поведенческие функции при использовании как до, так и после ишемического повреждения. Ряд китайских растений были широко исследованы при церебральной ишемии. *Erigeron breviscapus* (мелколепестник), *Chebulae* (терминалия чебула), широко известный как чернить - или же чебулический миробалан, *Schisandrae* (лимонник) и др.[49]. В исследованиях, проведенных под руководством профессора В.Е. Погорелого показана эффективность профилактического применения экстракта родиолы розовой [50], гинкго билоба [51], экстрактов женьшеня и лапчатки прямостоящей [52], экстракта кориандра [53] в качестве средств нейропротекторной защиты при ишемии головного мозга. Установлено, что сухой экстракт из травы кориандра посевного обладает ноотропным действием [54], экстракта гинкго билоба ограничивает нарушение параметров церебральной гемодинамики и поддерживает ауторегуляцию сосудов мозга при церебральной ишемии [51,55]. Показано, что применение побегов

черники волосистой и черники пазушной не только ограничивает выраженность гипергликемии при экспериментальном диабете [56], но и препятствует метаболическим нарушениям головного мозга [57,58].

Заключение

Высокая доля ишемических нарушений мозгового кровообращения в структуре заболеваемости и смертности населения обуславливают приоритетность поиска новых нейропротекторов. Учитывая роль гипоксии в ишемическом повреждении головного мозга потенциальные нейропротекторы изучаются также как корректоры гипоксии [59, 60, 61]. Особый интерес представляет изучение вопроса адаптационных перестроек в полушариях и метаболические изменения и эффективность их фармакологической коррекции в условиях левополушарного ишемического повреждения головного мозга [62]. Малоизученной проблемой является поиск нейропротекторов при тотальной ишемии мозга, обусловленной гравитационными перегрузками [63]. Также важное значение при разработке нейропротекторов следует и уделять их влиянию на постишемические нарушения ауторегуляторных реакций мозговых сосудов [64] и метаболические процессы в головном мозге [65]. При оценке растительных объектов как средств защиты головного мозга необходимо учитывать их химический состав [66]. Выделяют следующие направления патогенетической терапии ишемического инсульта: коррекция энергетического обмена путем снижения повреждающего действия гипоксии и уменьшения энергетической потребности нейронов (антигипоксантами); стимуляция окислительно-восстановительных процессов и усиление утилизации глюкозы (ноотропы); уменьшение интенсивности свободно-радикального и перекисного окисления липидов (антиоксиданты); стимуляция системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов; торможение высвобождения возбуждающих медиаторов (глутамат, аспартат), обладающих эксайтотоксическим действием.

Список литературы

1. Makarova L.M., Pogorely V.E., Novikova N.A., Makarova T.I. Theoretical, methodological and practical aspects of ischemic stroke research as a socio-economic problem of modern healthcare //Modern global economic system: evolutional development vs. revolutionary leap. institute of scientific communications conference. Cham, 2021. P. 293-301.
2. Picart-Armada, S., Barrett, S. J., Willé, D. R. et al. Benchmarking Network Propagation Methods for Disease Gene Identification.// Plos Comput. Biol. 2019 Sep 3;15(9):e1007276.
3. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Горбенко А.А., Приходько М.А. К проблеме лабораторной диагностики ишемического инсульта//Современные проблемы естественных наук и медицины. Йошкар-Ола, 2021. С. 616-622.
4. Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения Казань, 2021.
5. Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Фармакологическая коррекция реперфузионных изменений энергетического обмена после острой ишемии головного мозга катализаторами дыхания клеток//Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. –2002. – № 4. – С. 17.
6. Петров В.И. Возбуждающие аминокислоты / В.И. Петров, Л.Б. Пиотровский, И.А. Григорьев. – Волгоград, 1997. – 167 с.
7. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., Нейропсихофармакология антагонистов NMDA- рецепторов. СПб – Невский Диалект, –2000 -286 с.
8. Беленичев И.Ф. Черний В.И., Нагорная Е. А., и др. Нейропротекция и нейропластичность. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. — 512 с.
9. Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Применение мемантина при ишемическом инсульте//Клиническая геронтология. 2006. №11.
10. Бачурин, С.О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера. Вопросы медицинской химии, 2011- 47(2), 155-197.

11. Ковалёв Г.И. Фирстова Ю.Ю. Васильева Е.В. Изучение специфичности действия ноотропных препаратов на глутаматные рецепторы мозга крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология 2011.-N 1.- С.6-10.
12. Мотин В.Г., Яснецов В.В., Забозлаев А.А. и др. Электрофизиологическое исследование механизма действия Мексидола // Том 75, № 1 (2012). – С. 3-7 с.
13. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. Т. 69. № 6. – С. 24-26.
14. Петров В.И., Пономарев Э.А., Маскин С.С. Стрепетов Н.Н. Влияние фармакологической нейропротекции на степень повреждения головного мозга при ишемии-реперфузии в эксперименте // Эксперим. и клин. фармакол.: 2011.-N 8.-С.13-16
15. Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения Казань, 2021.
16. Badenhorst CP, Erasmus E, van der Sluis R, Nortje C, van Dijk AA. A new perspective on the importance of glycine conjugation in the metabolism of aromatic acids.// Drug Metab Rev.–2014–№3.-P.343-61.
17. Макарова Л.М. Изучение противогипоксической активности глицина и его фосфорилированного производного // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. Т. 69. № 3. – С. 71-73.
18. Макарова Л.М., Черников М.В., Погорелый В.Е. и др. Влияние глицина на кислотно-щелочное состояние крови в условиях экспериментального реперфузионного синдрома головного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. 2022. Т. 85. № 5. С. 10-14.
19. Picart-Armada, S., Barrett, S. J., Willé, D. R., Perera-Lluna, A., Gutteridge, A., and Dessailly, B. H. (2019). Benchmarking Network Propagation Methods for Disease Gene Identification. Plos Comput. Biol. 15(9):e1007276.

20. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Воронков А.В., Новикова Н.А. Современные представления о роли таурина в деятельности центральной нервной системы// Эксперим. и клин. фармакол. 2014. Т. 77. № 5. С. 38-44.

21. Makarova T.I., Makarova L.M., Pogorely V.E., Guzenko V.E. Diabetes mellitus as a social and economic health problem// Modern Global Economic System: Evolutional Development vs. Revolutionary Leap. Institute of Scientific Communications Conference. Cham, 2021. С. 29-37.

22. Макарова Л.М., Черников М.В., Погорелый В.Е. и др. Влияние таурина на ауторегуляторные реакции церебральных сосудов в постишемическом периоде в эксперименте//Эксперим. и клин. фармакол. 2022. Т. 85. № 4. С. 9-13.

23. Oleynikova O.N., Makarova L.M., Pogoreliy V.E., Novikova N.A. Experimental study of taurine antitoxic activity in the model of chronic epinephrine intoxication//Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. Т. 803. С. 545-552.

24. Makarova L.M., Pogoreliy V.E., Novikova N.A., Oleynikova O.N., Makarova T.I. Experimental study of taurine on the cerebral dehydrogenase activity in the model of unilateral cerebral ischemia//Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. Т. 803. С. 525-530.

25. Новикова Н.А., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Изучение церебропротекторных эффектов таурина и его производного при односторонней окклюзии левой сонной артерии // Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству. Материалы III международной научно-практической конференции. 2017. С. 52-53.

26. Скачилова С.Я., Шилова Е.В., Желтухин Н.К. и др. Магния бис-(2-аминоэтансульфоукислоты)-бутандиоат, обладающий антигипоксической, нейропротекторной и гипокоагуляционной активностью. Патент на изобретение RU 2671982 C1, 08.11.2018.

27. Сернов Л.Н., Кесарев О.Г., Скачилова С.Я. и др. Средство, обладающее нейропротекторным действием в условиях ишемического поражения мозга и гипоксии, представляющее собой 2-аминоэтансульфонат магния, фармацевтические композиции//Патент на изобретение RU 2453310 С1, 20.06.2012.

28. Олейникова О.Н., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. и др. Сравнительная оценка влияния таурина, производного его магниевой соли и магний сульфата на устойчивость к гипоксии разного происхождения // Токсикологический вестник. 2009. № 4 (97). С. 19-22.

29. Олейникова О.Н., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Изучение влияния магния сульфата на показатели церебральной гемодинамики в условиях постишемического повреждения головного мозга//Эксперим. и клин. фармакол. 2010. Т. 73. № 9. С. 17-19. 1

30. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Приходько М.А. и др. Изучение влияния глутаминовой кислоты на транскапиллярный обмен в мозге в постишемическом периоде. В сб.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Ижевск, 2017. С. 143-145.

31. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Приходько М.А. и др. Н.Е. Изучение влияния глутаминовой кислоты на транскапиллярный обмен в мозге в постишемическом периоде. В сб: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Ижевск, 2017. С. 143-145.

32. Макарова Л.М., Митрохин Н.М., Макарова Т.И., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я., Сернов Л.Н., Ермакова Г.А. Изучение влияния профилактического и терапевтического введения нооклерина на постишемические изменения церебральной гемодинамики// Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 12. С. 68-70.

33. Макарова Л.М., Митрохин Н.М., Макарова Т.И. и др. Изучение противогипоксической активности нооклерина //Кубанский научный медицинский вестник. –2006. № 12. – С. 71-72.

34. Скачилова С.Я., Сернов Л.Н., Погорелый В.Е., Макарова Л.М., Желтухин Н.К., Ермакова Г.А., Митрохин Н.М. Инъекционная лекарственная форма, обладающая нейропротекторными свойствами//Патент на изобретение RU 2331414 C1, 20.08.2008.

35. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Изучение нейропротекторного действия производного аспарагиновой кислоты при реперфузионных повреждениях мозга // Эксперим. и клин. фармакол., 2004. Т. 67. № 5. С. 13-16.

36. Самарцев И.Н. И.Н., Живолупов С.А. Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровосаления //Клиническая фармакология и терапия, 2022, 31 (3). – С.4-8.

37. Liu RT, Wang A, To E, et al. Vinpocetine inhibits amyloid-beta induced activation of NF-kappaB, NLRP3 inflammasome and cytokine production in retinal pigment epithelial cells. //Exp Eye Res 2014;127 - P. 49–58.

38. Приходько, М.А., Макарова, Л.М., Погорелый, В.Е., Скачилова С.Я. Влияние производного аповинкаминовой кислоты на параметры церебральной гемодинамики в постишемическом периоде//В сб.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск, 2007. С. 531-532.

39. Приходько М.А., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Изучение влияния производного винпоцетина и глутаминовой кислоты на потребление кислорода мозгом в постишемическом периоде // В сб.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. 2012. С. 364-366.

40. Приходько М.А., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я. Изучение противогипоксической активности производных нейромедиаторных

аминокислот // В сб.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Пятигорск, 2005. С. 417-418.

41. Макарова Л.М., Турянский Е.Э., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я., Митрохин Н.М. Влияние введения винпоцетина в антигипертензивное комбинированное лекарственное средство на церебральный кровоток у животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга // Кубанский науч. мед. вестник. 2013. № 5 (140). С. 131-135.

42. Митрохин Н.М., Турянский Е.Э., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я. Влияние винпоцетина при терапии с комбинацией антигипертензивных средств на метаболизм мозга животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга. // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. 2004. Т. 11. № 182. С. 98.

43. Онбыш Т.Е., Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Изучение целесообразности совместного применения нейропротекторов с экстрактом гинкго билоба в условиях тотальной ишемии мозга//Научное обозрение. 2006. № 3. С. 35-36.

44. Погорелый В.Е., Макарова Л.М., Новикова Н.А., Скачилова С.Я. Анализ прогипоксического потенциала нового производного таурина и янтарной кислоты при экспериментальной гипобарии//Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии. 2015. Т. 13.№. С. 129.

45. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Безуглов В.В. и др. Цереброваскулярные эффекты конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой в условиях раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца // Эксперим. и клин. фармакол. – 2011. Т.71. №8. – С.28-31.

46. Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. и др. Спектр психотропного действия некоторых солей и комбинаций фенибута с органическими кислотами сердца//Эксперим. и клин. фармакол. – 2011. Т.71. №2. – С.3-47

47. Лунышина Е.В., Ганышина Т.С., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Мирзоян Р.С. Нейропротекторные свойства пироглутаминовой кислоты в сочетании с пирролидоном// Эксперим. и клин. фармакол. 2003. Т. 66. № 1. С. 20-22

48. Приходько М.А., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я. Нейропротекторная активность кислотно-аддитивной соли n-ацетил-l-глутаминовой кислоты и 2-диметиламиноэтанола // В сб.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Пятигорск, 2003. С. 362.

49. Yogendra G., Seema B., Anil G. Therapeutic potential of herbal drugs in cerebral ischemia// Indian journal of physiology and pharmacology. – 2010, 54. p. 99-122.

50. Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Экстракт родиолы розовой при профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения // Эксперим. и клин. фармакол. 2002. Т. 65. № 4. С. 19-22.

51. Погорелый В.Е., Онбыш Т.Е., Макарова Л.М., Косянок Н.Е. Изучение влияния экстракта гинкго било-бы на параметры церебральной гемодинамики- и ауторегуляцию сосудов мозга при церебральной ишемии // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 1-2. С. 84-86.

52. Погорелый В.Е. Исследование эффективности антигипоксантов и антиоксидантов при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Диссертация на соискание ученой степени доктора биол. наук / Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Пятигорск, 2001

53. Нерсисян З.М., Пархоменко А.Ю., Погорелый В.Е. и др. Химический состав и фармакологическая активность экстракта травы кориандра посевного//Известия высших учеб. завед. Северо-Кавказ. регион. Серия: Естественные науки. 2006. № S23. С. 49-51.

54. Оганесян Э.Т., Пархоменко А.Ю., Нерсисян З.М. и др. Способ получения сухого экстракта из травы кориандра посевного, обладающего

антистрессорным, седативным, ноотропным и гипотензивным действием// Патент на изобретение RU 2314822 С2, 20.01.2008.

55. Онбыш Т.Е., Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Изучение целесообразности совместного применения нейропротекторов с экстрактом гинкго билоба в условиях тотальной ишемии мозга//Научное обозрение. 2006. № 3. С. 35-36.

56. Морозова В.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Мечикова Г.Я., Степанова Т.А. Изучение гипогликемической и глюкозурической активности настоев черники пазушной, черники волосистой и голубики // Дальневосточный медицинский журнал. 2005. № 1. С. 67-70.

57. Степанова Т.А., Мечикова Г.Я., Морозова В.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Применение побегов черники пазушной в качестве средства, проявляющего активизацию утилизации глюкозы мозгом при лечении сахарного диабета//Патент на изобретение RU 2418602 С2, 20.05.2011.

58. Степанова Т.А., Мечикова Г.Я., Морозова В.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Применение побегов черники волосистой в качестве средства коррекции метаболических нарушений головного мозга при сахарном диабете // Патент на изобретение RU 2400244 С2, 27.09.2010. Заявка № 2007142886/15 от 19.11.2007.

59. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Айрапетова А.Ю., Нечипасова Д.И. Изучение противогипоксической активности компонентов деревообразующих базидиомицетов//Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14. № 5-3. С. 742-744.

60. Онбыш Т.Е., Погорелый В.Е., Макарова Л.М., Слюнькова Н.Е. Сравнительное изучение противогипоксической активности нейропротекторов при введении метгемоглобинообразователя//Токсикологический вестник. 2006.

61. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Сравнительное изучение противогипоксической активности глутаминовой и n-ацетилглутаминовой кислот//Эксперим. и клин. фармакол. 2013. Т. 76. № 7. С. 11-14.

62. Новикова Н.А., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Изучение церебропротекторных эффектов таурина и его производного при односторонней окклюзии левой сонной артерии //Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству. Материалы III международной научно-практической конференции. 2017. С. 52-53.

63. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата "мексидол" при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках)//Бюллетень эксперим. биол. и мед. 2006. № S1. С. 48-54.

64. Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д., Смирнов Л.Д., Гацура В.В. Влияние производных 3-оксипиридина на постишемические нарушения ауторегуляторных реакций мозговых сосудов // Эксперим. и клин. фармакол. 1997. № 4. С. 22.

65. Погорелый В.С., Макарова Л.М. Фармакологическая коррекция реперфузионных изменений энергетического обмена после острой ишемии головного мозга катализаторами дыхания клеток // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2002. № 4. С. 66.

66. Онбыш Т.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Механизмы реализации фармакологической активности экстракта гинкго било-ба // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 5. С. 22-25.