

# ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ. ПРОИЗВОДНЫЕ ДИБЕНЗОФУРАНА

УДК 616-001.8:615.355  
<https://doi.org/10.7816/RCF17165-70>

© Т.А. Воронина, С.А. Литвинова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Для цитирования: Воронина Т.А., Литвинова С.А. Возможности фармакологической коррекции нарушений, возникающих при ишемии мозга и пароксизмальных состояниях. Производные дибензофурана // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 65–70. <https://doi.org/10.7816/RCF17165-70>

Поступила: 11.01.2019

Одобрена: 14.02.2019

Принята: 18.03.2019

В обзоре рассматривается роль гипоксии мозга в развитии инсультов и судорожных состояний и возможности применения антигипоксантов и антиоксидантов при различных гипоксических состояниях, в том числе при инсультах и судорогах; представлена информация об оригинальном соединении из класса дибензофура-

на, обладающем антигипоксическим, нейропротекторным и противосудорожным действием.

◆ **Ключевые слова:** гипоксия; ишемия мозга; инсульт; судороги; антигипоксанты; антиоксиданты; дибензофураны.

## THE POSSIBILITY OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF DISORDERS ARISING FROM CEREBRAL ISCHEMIA AND PAROXYSMAL CONDITIONS. DERIVATIVES OF DIBENZOFURAN

© Т.А. Voronina, S.A. Litvinova

Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

For citation: Voronina TA, Litvinova SA. The possibility of pharmacological correction of disorders arising from cerebral ischemia and paroxysmal conditions. Derivatives of Dibenzofuran. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7816/RCF17165-70>

Received: 11.01.2019

Revised: 14.02.2019

Accepted: 18.03.2019

The review examines the role of brain hypoxia in the development of stroke and convulsive States and the possibility of using antihypoxants and antioxidants in various hypoxic conditions, including strokes and convulsions; provides information about the original compound from

the class of dibenzofuran with antihypoxic, neuroprotective and anticonvulsant action.

◆ **Keywords:** hypoxia; antihypoxants; antioxidants; derivatives of dibenzofuran; cerebral ischemia; stroke; convulsions.

Исследование гипоксии как состояния, возникающего из-за недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения его утилизации клетками, является приоритетом отечественных ученых, прежде всего школы профессора В.М. Виноградова [1, 2, 10, 14, 16, 17 и др.]. Ленинградские фармакологи С.А. Арбузов, В.М. Виноградов, Л.В. Пастушенков разработали первые антигипоксанты.

Гипоксия развивается при различных состояниях и заболеваниях: патологиях мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой системы (острая и хроническая цереброваскулярная недостаточность, инсульт, церебральный атероскле-

роз, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, внезапная остановка сердца, варикозная болезнь), недостаточности легочного дыхания, анемии, нарушении свертывания крови, сахарном диабете, состояниях, вызванных стрессом, инфекцией, травмой при судорожных состояниях, синдроме ночных апноэ, различных типах асфиксии, длительных кровотечениях, параличе дыхательных мышц, отравлении угарным газом и других состояниях.

Особую, критическую роль гипоксия играет в urgentных ситуациях, в частности при инсульте и эпилептических припадках. Цереброваскулярные

заболевания, сопровождающиеся ишемией мозга, один из самых частых факторов риска развития симптоматической эпилепсии. Снижение судорожного порога после перенесенного инсульта влечет за собой выраженные проявления неврологического дефицита. По данным Международной противоэпилептической лиги, частота симптоматических фокальных эпилепсий сосудистого генеза составляет 6–8 %. У больных с ишемией головного мозга чаще развиваются фокальные приступы, а в первые 7 дней инсульта преобладают простые парциальные припадки. Ранние эпилептические приступы чаще наблюдаются при кардиоэмболическом подтипе инсульта и при поражении левого каротидного бассейна. Развитие ранних эпилептических припадков оказывает негативное влияние на течение восстановительного периода инсульта, предрасполагает к сохранению тяжести неврологического дефицита, низким показателям выживаемости и риску развития повторного инсульта в течение двух лет после первичного инсульта. Чрезмерная нейронная активация при судорогах усиливает ишемические изменения нервных клеток, в частности наблюдается разрушение структуры нейронов в коре головного мозга, а также активный глиоз, которые обозначают как проявления острой и хронической ишемической эпилептической энцефалопатии [11].

Эпилепсию часто называют каналопатией, поскольку нарушение работы ионных каналов выявляется почти при всех формах эпилепсии, и действие большинства противоэпилептических препаратов направлено на восстановление ионной проводимости, ослабление возбуждения или усиления торможения. Как состояние покоя нейрона, так и состояние возбуждения и торможения определяется прежде всего электролитным балансом ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ), перемещение которых опосредуется ионными каналами. Для поддержания поляризации нейрона энергия, источником которой является АТФ, расходуется на деятельность катионного насоса, поддерживающего градиент ионов вне и внутри клетки, в частности с помощью  $\text{Na}/\text{K}$ -АТФазы. Дефицит АТФ, возникающий при гипоксии, приводит к расстройству транспорта ионов и к пароксизмальному деполяризационному сдвигу [11]. При судорогах на фоне недостаточности кровообращения происходит резкая активация катаболических процессов, которые необходимы для покрытия энергетических затрат, вызываемых эпилептическими разрядами, а в межприступном периоде выявляется гипометаболизм, сопровождаемый падением интенсивности сигнала и уровня оксигенации [11, 25].

Таким образом, при эпилепсии возникает порочный круг, в котором судороги усиливают ишемию, а нарушения, вызываемые ишемией,

провоцируют судорожную готовность, и одним из ключевых запускающих моментов в этом процессе является нарушение энергетического баланса.

В комплексной терапии ишемии мозга и пароксизмальных состояний хорошо зарекомендовали себя вещества, обладающие антигипоксическим, нейропротекторным действием, способные модулировать энергетический метаболизм клетки. Были созданы «истинные» антигипоксанты — широко известные и эффективные препараты гутимин и амтизол, которые оказывают антигипоксический эффект, главным образом, путем поддержания и повышения энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Антигипоксические свойства выявлены у биологически активных веществ из лекарственных растений: производных антрацена, сапонинов, кумаринов, флавоноидов, спиртов фенолового ряда и их гликозидов и других [12]. Повышают устойчивость к гипоксии вещества с антиоксидантным действием: природные антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротины, производные пирокатехина, витамин К, убихинон, цистеин, глутатион и микроэлементы — кремний, медь, селен, хром, цинк) и синтетические антиоксиданты (мексидол, эмоксипин, эмопаг и др.). Антигипоксическим эффектом обладает левокарнитин, который участвует в транспорте одноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс и в модуляции внутриклеточного пула кофермента А, который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов, что вызывает оптимизацию энергетического метаболизма [19]. Препараты янтарной кислоты, обладающие широким спектром эффектов (антигипоксический, антиоксидантный, активация симпатoadреналовой и ангиотензиновой систем и др.), широко востребованы в медицинской практике для лечения различных заболеваний.

Существенный вклад в лечение эпилепсии и пароксизмальных состояний, возникающих при инсультах, могут внести вещества, которые обладают двойным эффектом — способностью устранять судорожные проявления и оказывать антигипоксическое, нейропротекторное действие. Вещества с таким спектром эффектов должны восстанавливать энергетический баланс и структурно-метаболические нарушения, возникающие в мозге при судорогах и, таким образом, оказывать влияние на собственно эпилептогенез и вызывать «модификацию» этого заболевания мозга. В лечебной практике более 25 лет применяется препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), который обладает широким спектром фармакологических эффектов, в том числе антигипоксическим, нейропротекторным и противосудорожным действием [3–5, 7].

Механизм действия мексидола мультитаргетный и включает следующие компоненты: антиоксидантный, мембранотропный, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [5, 9, 13, 15, 18, 20, 27]. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, и его эффект связан с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетический субстрат — сукцинат, выполняющий роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [5, 13, 14, 21]. Мексидол широко применяется в медицинской практике при лечении различных заболеваний, протекающих с нейродегенерацией и, прежде всего, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсультов, и его можно обозначить как один из наиболее эффективных препаратов, используемых при лечении этих патологий. Благодаря механизму действия мексидол оказывает влияние на ключевые звенья патогенеза и при других заболеваниях, связанных с процессами нейродегенерации, и применяется для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона, травм головного мозга, судорожных состояний, стресса, депрессии и др.

В последние годы за рубежом активно разрабатываются препараты из класса бензофурана. Показано, что они обладают выраженным антиоксидантным, кардиопротекторным, цитопротекторным и иммуностимулирующим эффектами [22, 23]. Из растительного материала выделены производные бензофурана, обладающие нейропротективной активностью в отношении  $\beta$ -амилоидной токсичности [24]. Среди дибензофуранов синтезированы структурные аналоги лигандов каннабиноидных рецепторов, демонстрирующих к ним сродство [26]. В НИИ фармакологии РАМН были синтезированы и изучены производные бензофурана, обладающие депримирующим действием и производные дибензофуранона, оказывающие антиаритмическую и антиангинальную активность. В развитие этих работ в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» были синтезированы и изучены оригинальные производные оксимадибензофуранона, обладающие противогипоксической, нейропротективной и противосудорожной активностью [8]. Наиболее подробно было изучено соединение ГИЖ-276.

При изучении противогипоксического эффекта соединения ГИЖ-276 на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме установлено, что соединение статистически достоверно увеличивает продолжительность жизни мышей: в дозе 10 мг/кг (однократно, внутривентриально) на 3,2 мин и в дозе 30 мг/кг — на 7,4 мин.

Препарат сравнения мексидол в дозе 200 мг/кг увеличивает продолжительность жизни мышей на 2,7 мин. Таким образом, соединение ГИЖ-276 по противогипоксическому действию превосходит мексидол как по активности, так и по эффективности.

Противоишемическое и нейропротекторное действие соединения ГИЖ-276 исследовали на модели глобальной ишемии мозга и модели интрацеребральной посттравматической гематомы (вариант геморрагического инсульта). Эксперименты проводились на аутбредных крысах самцах, согласно «Руководству по проведению доклинических исследований» [15]. При моделировании глобальной ишемии мозга (ишемического инсульта, ИИ) у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, в/б), проводили одномоментную двустороннюю перевязку общих сонных артерий до места бифуркации (модель глобальной ишемии). Для ложнопериоперированных животных (ЛО) проводили аналогичные операционные манипуляции, но без перевязки сонных артерий. Соединение ГИЖ-276 (10 мг/кг, в/б) вводили через 2 часа после операции и далее один раз в сутки в течение 6 дней. Установлено, что соединение ГИЖ-276 защищало от гибели животных как в первые сутки после операции, так и в последующий постинсультный период. Через 14 дней общая гибель крыс с ИИ в контрольной группе с ИИ без терапии составила 92 %, а в группе животных, получивших соединение ГИЖ-276, — 55 %, увеличивая выживаемость, таким образом, на 37 %. Мексидол (100 мг/кг) увеличивал выживаемость крыс с ИИ на 21,5 %.

При моделировании интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагический инсульт, ГИ) у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривентриально), фиксированных в стереотаксисе при помощи бормашины осуществляли трепанацию черепа в области *capsula interna* по координатам атласа Буреша ( $L = 3,5$  мм,  $A = 2$  мм от брегмы) и затем при помощи мандрен-ножа осуществляли деструкцию мозговой ткани на глубине  $H = 4,5$ – $5,0$  мм с последующим введением в место повреждения крови, взятой из-под языка оперируемого животного в объеме 0,02–0,03 мл. Ложнопериоперированным животным проводили скальпирование и трепанацию черепа без деструкции мозговой ткани. Установлено, что соединение ГИЖ-276 (10 мг/кг, однократно, внутривентриально, введение через 3 часа после ГИ) в первые сутки регистрации после операции оказывает позитивное влияние на проявления неврологического дефицита (по шкале Stroke Index McGrow), уменьшает количество животных с маневными движениями (на 50 %) и слабостью конечностей (на 36,7 %). При повторном введении (в течение 6 дней) соединение ГИЖ-276 также ослабляет проявления неврологического дефи-

цита и защищает животных от гибели, что регистрируется по уменьшению количества погибших крыс в критические дни постинсультной динамики: на 7-е сутки число погибших крыс уменьшилось на 20 %, на 14-е сутки — на 35 %.

Противосудорожное действие соединения ГИЖ-276 изучалось в жестком базисном тесте максимального электрошока на мышах (МЭШ, прибор «Rodent Shocker RS», type 221, Harvard Apparatus GmbH, Германия); воздействие через корнеальные электроды электрическими стимулами в режиме: 250 V/mA: 12/13/14 mA, длительностью 0,2 с. Использовали процедуру эксперимента, согласно методическим рекомендациям [6]. Установлено, что соединение ГИЖ-276 (однократно, внутривентриально, в диапазоне доз 20–100 мг/кг) обладает отчетливой противосудорожной активностью и способностью предотвращать генерализованные тонико-клонические судороги, вызванные МЭШ. Соединение ГИЖ-276 не только устраняет основные в тесте МЭШ проявления судорожной активности: тоническую экстензию и следующие за ней клонические судороги, но и повышает выживаемость животных, защищая их от гибели.

Таким образом, соединение ГИЖ-276 обладает выраженным нейропротективным эффектом на моделях ишемического и геморрагического инсульта, что выражается в достоверном снижении процента гибели животных и ослаблении проявлений неврологического дефицита, оказывает противогипоксическое и противосудорожное действие. В настоящее время продолжается исследование особенностей и механизма действия соединения ГИЖ-276, сочетающего противогипоксическое, нейропротективное и противосудорожное действие, с целью разработки соединения в качестве лекарственного средства.

Создание эффективных антигипоксантов имеет важное значение, как для широкой медицинской практики, особенно при критических состояниях с ишемическими и гипоксическими расстройствами, так и для медицинских служб армии, флота, воздушных сил, космической медицины и других служб экстренного реагирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена. В кн.: Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: материалы конференции. Вып. 1. — СПб., 1994. — С. 23. [Vinogradov VM, Smirnov AV. Antigipoksanty — vazhnyy shag na puti razrabotki farmakologii energeticheskogo obmena. In: Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy: materialy konferentsii. Vol. 1. Saint Petersburg; 1994. p. 23. (In Russ.)]

2. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркологию. — 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 27–37. [Vinogradov VM, Krivoruchko BI. Farmakologicheskaya zashchita mozga ot gipoksii. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):27-37. (In Russ.)]
3. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В., и др. Возможные механизмы действия мембраноактивных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта / Под ред. С.Б. Середина. — М. 1990. — С. 54–77. [Voronina TA, Nerobkova LN, Markina NV, et al. Vozmozhnyye mekhanizmy deystviya membranoaktivnykh veshchestv s antioksidantnymi svoystvami v ekstremal'nykh situatsiyakh. In: Kletochnyye mekhanizmy realizatsii farmakologicheskogo effekta. Ed by S.B. Seredenin. Moscow; 1990. P. 54-77. (In Russ.)]
4. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 27–34. [Voronina TA. Gipoksiya i pamyat'. Osobennosti effektivov i primeneniya nootropnykh preparatov. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;(9):27-34. (In Russ.)]
5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 12. — С. 86–90. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zh Nevrol Psikiatr im SS Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.)]
6. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Часть 1. — М.: ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России. — С. 235–260. [Voronina TA, Nerobkova LN. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu protivosudorozhnoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv. In: Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh veshchestv. Part 1. Moscow: FGBU "NTsEMSP" Minzdravsotsrazvitiya Rossii; 2012. P. 235-260. (In Russ.)]
7. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсультов и судорожных состояний. Антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14. — № 1. — С. 63–70. [Voronina TA. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. Antihypoxants. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(1):63-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF14163-70>.
8. Заявка на патент 2018136819 RU/ 19.10.2018. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Кутепова И.С., и др. Производные оксима дибензофуранона, обладающие противосудорожной и нейропротективной активностью. [Patent RUS application 2018136819/19.10.2018. Voronina TA, Litvinova AS, Kutepova IS,

- et al. Proizvodnye oksima dibenzofuranona, obladayushchie protivosudorozhnoy i neyroprotektivnoy aktivnost'yu. (In Russ.)]
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М., 1995. – 271 с. [Dumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologiy TsNS. Moscow; 1995. 271 p. (In Russ.)]
  10. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. – 368 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov. Saint Petersburg: N-L; 2004. 368 p. (In Russ.)]
  11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2010. – 720 с. [Karlov VA. Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.)]
  12. Лесиовская Е.Е. Антигипоксанты прямого действия — перспективные нейропротекторы // Terra Medica. – 2012. – № 4. – С. 49–57. [Lesiovskaya EE. Antihypoxants of direct action – a promising neuroprotectors. *Terra Medica*. 2012;(4):49-57. (In Russ.)]
  13. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – Т. 115. – № 3. – С. 259–260. [Lukyanova LD, Atabaeva RE, Shepeleva SY. Bioenergeticheskie mekhanizmy antigipoksicheskogo deystviya suksinatsoederzhashchego proizvoznogo 3-oksipiridina. *Biull Eksp Biol Med*. 1993;115(3):259-60. (In Russ.)]
  14. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 3–12. [Lukyanova LD. Sovremennye problemy gipoksii. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;(9):3-12. (In Russ.)]
  15. Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Ганьшина Т.С., Топчян А.В. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. – М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, 2012. – С. 480–487. [Mirzoyan RS, Plotnikov MB, Ganshina TS, Topchyan AV. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya i migreni. In: *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh veshchestv*. Moscow: FGBU "NTSESMP" Minzdravsotsrazvitiya Rossii; 2012. p. 480-487. (In Russ.)]
  16. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 73–87. [Novikov VE, Katunina NP. Farmakologiya i biokhimiya gipoksii. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2002;1(2):73–87. (In Russ.)]
  17. Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. – СПб.: ФАРМиндекс, 2005. – 72 с. [Okovityy SV, Shulenin SN, Smirnov AV. Klinicheskaya farmakologiya antigipoksantov i antioksidantov. Saint Petersburg: FARMindex; 2005. 72 p. (In Russ.)]
  18. Усанова А.А., Инчина В.И., Зорькина А.В. Цитопротекторы в коррекции сочетанных метаболических нарушений. – Саранск: Вектор-принт, 2009. – 119 с. [Usanova AA, Inchina VI, Zorkina AV. Tsitoprotektory v korrektsii sochetannykh metabolicheskikh narusheniy. Saransk: Vektor-print; 2009. 119 p. (In Russ.)]
  19. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. – СПб.: ВМедА, 2003. – 80 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Priputina LS. Gipoksiya i karnitin. Farmakologicheskie svoystva karnitina i perspektivy ego ispol'zovaniya v klinicheskoy praktike. Saint Petersburg: VMedA; 2003. 80 p. (In Russ.)]
  20. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 2. – С. 35–39. [Shulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)]
  21. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Действие семакса и мексидола на модели ишемии мозга у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 22. – № 1. – С. 68–70. [Yasnetsov VV, Voronina TA. Effect of semax and mexidol on brain ischemia models in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;22(1):68-70. (In Russ.)]
  22. Behera BC, Mahadik N, Morey M. Antioxidative and cardiovascular-protective activities of metabolite usnic acid and psoromic acid produced by lichen species *Usnea complanata* under submerged fermentation. *Pharm Biol*. 2012;50(8):968-979. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.654396>.
  23. de Paz GA, Raggio J, Gomez-Serranillos MP, et al. HPLC isolation of antioxidant constituents from *Xanthoparmelia* spp. *J Pharm Biomed Anal*. 2010;53(2):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.04.013>.
  24. Gonzalez-Ramirez M, Gavilan J, Silva-Grecchi T, et al. A Natural Benzofuran from the Patagonic *Aleurodiscus vitellinus* Fungus has Potent Neuroprotective Properties on a Cellular Model of Amyloid-beta Peptide Toxicity. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(4):1463-1475. <https://doi.org/10.3233/JAD-170958>.
  25. Meldrum B. Status epilepticus: The past and the future. *Epilepsia*. 2007;48(s8):33-34. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01343.x>.
  26. Akram S. Synthesis of Dibenzofurans via a Palladium Catalyzed Oxidative Ring Closure Reaction. [dissertation] New Orleans; 2013.

27. Voronina T.A. Nootropic Drugs in Alzheimer Disease Treatment. New Pharmacological Strategies. In: Alzheimer Disease. Advances in Alzheimer Disease

Therapy. Ed. by E. Giacobini, R.E. Becker. Boston: Birkhäuser; 1994. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8149-9\\_45](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8149-9_45).

♦ Информация об авторах

*Татьяна Александровна Воронина* — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией психофармакологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: voroninata38@gmail.com.

*Светлана Александровна Литвинова* — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: sa\_litvinova@mail.ru.

♦ Information about the authors

*Tatyana A. Voronina* — Doctor of Medical Sciences, Professor, honored worker of science, head of the laboratory of psychopharmacology. Zakusov Institute of pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: voroninata38@gmail.com.

*Svetlana A. Litvinova* — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher. Zakusov Institute of pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: sa\_litvinova@mail.ru.