

## НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ВОДОРОДНОГО ОБМЕННИКА 1 ИЗОФОРМЫ

*Александр Алексеевич Спасов*<sup>1</sup>, *Варвара Юрьевна Муравьева*<sup>2</sup>,  
*Наталья Алексеевна Гурова*<sup>3</sup>✉, *Надежда Викторовна Овсянкина*<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоград, Россия

<sup>1</sup> [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru), ID: 79154, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

<sup>2</sup> [w\\_fedorchuk@mail.ru](mailto:w_fedorchuk@mail.ru), ID: 629217, <https://orcid.org/0000-0002-2293-5689>

<sup>3</sup> ✉ [gurova.vlgmed@mail.ru](mailto:gurova.vlgmed@mail.ru), ID: 165036, <https://orcid.org/0000-0002-0670-1444>

<sup>4</sup> [ovsyankina99@mail.ru](mailto:ovsyankina99@mail.ru), ID: 1120399, <https://orcid.org/0000-0002-6629-3729>

**Аннотация.** Натрий-водородный обменник (NHE) – это семейство мембранных белков, которые участвуют не только в поддержании гомеостаза ионов Na, но он еще является ответственным за регуляцию pH клетки. К настоящему времени обнаружено уже 11 изоформ NHE, которые различаются по тканевой специфичности, структуре, субклеточным распределениям, кинетическим свойствам и индивидуальной чувствительности к фармакологическим ингибиторам [1–3]. NHE-1 представляет наибольший интерес, так как широко экспрессируется в головном мозге с высокими уровнями в коре, гиппокампе и мозжечке. Активность NHE-1 регулируется внутриклеточным ацидозом как в нейронах, так и в глиальных клетках. Длительная активация NHE-1 способствует внутриклеточной перегрузке Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, что способствует повреждению клеток за счет активации множества цитотоксических механизмов, включая изменение проницаемости митохондрий, нарушение организации цитоскелета и активацию различных протеаз и фосфолипаз, приводящих к апоптотической гибели клеток [7]. Эти эффекты возможно уменьшить либо фармакологическим ингибированием, либо генетической делецией NHE. Основным регулятором внутриклеточного pH является NHE-1 и при физиологических, и при патологических условиях в головном мозге. Поэтому снижение pH активирует NHE-1 в условиях церебральной ишемии, что приводит к кальциевой перегрузке и гибели клетки [9]. Также при болезни Альцгеймера внутриклеточное закисление, сопровождающееся повышением внутриклеточного свободного Ca<sup>2+</sup>, способствует гибели нейронов [7]. Различные изменения NHE-1 могут способствовать изменению нейронной активности, что может приводить к эпилепсии [10]. Вследствие активного участия NHE-1 в патогенезе различных заболеваний, активно ведется поиск среди ингибиторов NHE-1.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, нейропротекция, натрий-водородный обменник (NHE), ингибиторы NHE

**Для цитирования:** Нейротропные эффекты ингибиторов натрий-водородного обменника 1 изоформы / А. А. Спасов, В. Ю. Муравьева, Н. А. Гурова, Н. В. Овсянкина // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 30–37.

Большое влияние на передачу нервного импульса и возбудимость нейронов в ЦНС оказывает обмен ионами Na<sup>+</sup>. Причем Na<sup>+</sup> регулирует электрическую и метаболическую активность нейронов и глиальных клеток как в физиологических условиях, так и при различных повреждениях центральной нервной системы. Внутриклеточный гомеостаз Na<sup>+</sup> регулируется различными обменниками, такими как Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> – АТФаза (НКА), обменники Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (NCX),

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> – котранспортер изоформы 1 (NKCC1), обменники Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE) и Na<sup>+</sup>-HCO<sup>3-</sup> – котранспортеры (NBC) (рис. 1) [1, 2].

Изменение функции этих переносчиков ионов обнаружено на экспериментальных моделях различных заболеваний ЦНС, а полученные результаты демонстрируют потенциал этих белков в качестве терапевтических мишеней при неврологических заболеваниях. Натрий-водородный обменник (NHE) представляет наиболь-

ший интерес, так как помимо участия в передаче ионов  $\text{Na}^+$ , он еще является ответственным за регуляцию рН клетки [3].

NHE – семейство мембранных белков, участвующих в процессах пролиферации, миграции, роста, дифференцировки, адгезии и иммунитете клеток, а также в организации цитоскелета. Данный обменник является основным регулятором объема и рН клетки за счет трансмембранного обмена ионов  $\text{Na}^+$  на ионы  $\text{H}^+$

со стехиометрией 1:1, что указывает на электронейтральность процесса [4]. К настоящему времени обнаружено уже 11 изоформ NHE: NHE-1–5,10,11 располагаются в клеточных мембранах, а NHE-6–9 находятся во внутриклеточном пространстве. NHE различаются по тканевой специфичности, структуре, субклеточном распределении, кинетическим свойствам и индивидуальной чувствительности к фармакологическим ингибиторам [5].

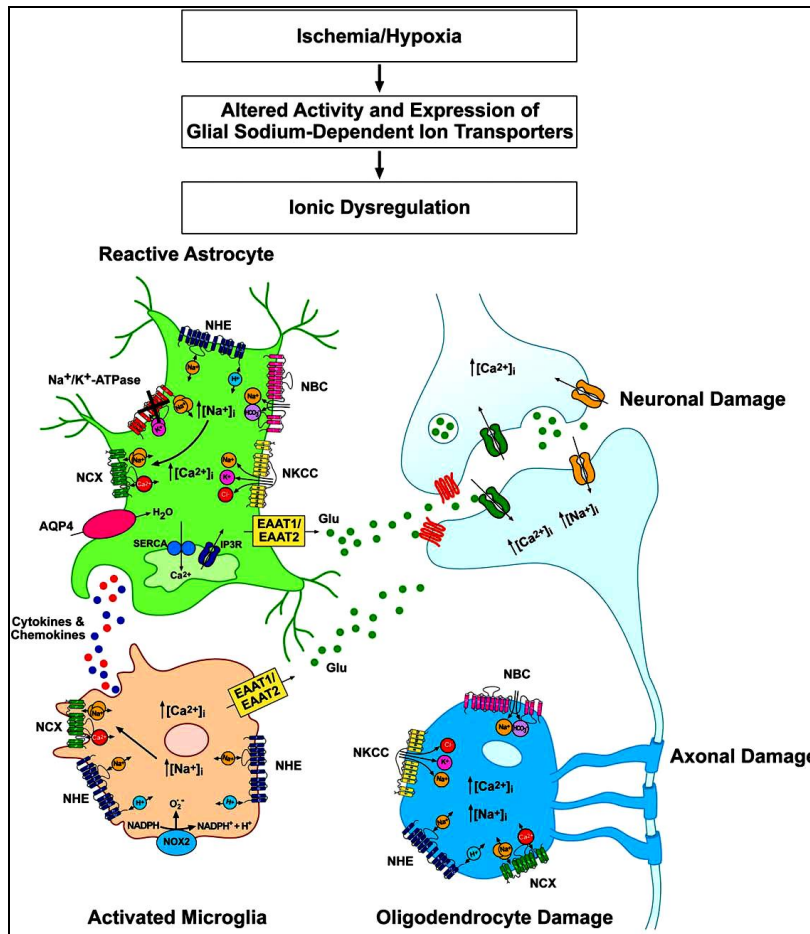


Рис. 1. Схематическое изображение  $\text{Na}^+$ -зависимых транспортеров, участвующих в динамике  $\text{Na}^+$  во время гипоксически-ишемического инсульта в астроцитах, микроглии и олигодендроцитах: NBC –  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -транспортер; NCX –  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник; NHE –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник; NKCC –  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}$ -транспортер

В различных частях ЦНС экспрессируются мРНК, кодирующие NHE от NHE-1 до NHE-9. NHE-1 широко экспрессируется в головном мозге с высокими уровнями в коре, гиппокампе и мозжечке. NHE-2 был обнаружен в коре и стволе головного мозга. Первоначально NHE-3 был обнаружен в клетках Пуркинье, но также играет важную роль в хемочувствительных нейронах ствола головного мозга. NHE-4, пред-

положительно, в основном экспрессируется в гиппокампе, коре и промежуточной области ствола головного мозга. NHE-5 первоначально считался «специфическим для мозга NHE» с высоким уровнем экспрессии в зубчатой извилине гиппокампа, но с низким уровнем экспрессии в субъединице CA1 гиппокампа и коре головного мозга. NHE-6, -7 и -9 в основном экспрессируются в крупных интегративных

нейронах коры, гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка.

Известно, что внутриклеточный ацидоз является основным стимулом, регулирующим активность NHE1 как в нейронах, так и в глиальных клетках. Активация NHE1 также опосредуется посредством фосфорилирования протеинкиназами, такими как протеинкиназа А (РКА), протеинкиназа С (РКС), киназы, регулируемые внеклеточным сигналом (ERK1/2) и p90(RSK), Rho-активируемая киназа p160ROCK и Ca21/кальмодулинзависимые киназы. Опосредованная киназами ERK1/2 и p90(RSK) активация NHE1 в нейронах и ее роль в повреждении нейронов были обнаружены в моделях инсульта *in vitro* и *in vivo* [6].

Длительная активация NHE-1 способствует внутриклеточной перегрузке  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Чрезмерное увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  способствует повреждению клеток за счет активации множества цитотоксических механизмов, включая изменение проницаемости митохондрий, нарушение организации цитоскелета и активацию различных протеаз и фосфолипаз, приводящих к апоптотической гибели клеток [7]. Эти эффекты возможно уменьшить либо фармакологическим ингибированием, либо генетической делецией NHE. Основная роль NHE в нейронах и астроцитах связана со следующими моментами.

*1. Эффекты возбуждающих или тормозящих аминокислот и потенциалов действия на рН нейронов и астроцитов.* Возбуждающие аминокислоты запускают поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроны, что приводит к более высокому потреблению АТФ и метаболической потребности для откачки  $\text{Ca}^{2+}$ . Это приводит к снижению внутриклеточного рН. Высокий уровень внеклеточного калия, возникающий в результате активации потенциальных и/или  $\text{Ca}_2$ -зависимых нейронных К-каналов, деполяризует астроциты, что приводит к активации электрогенных переносчиков  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ , компенсируя перекачку глутамата, связанную с поглощением Н. Рецепторы ингибирующих аминокислот, такие как рецепторы ГАМК-А, проявляют проницаемость для  $\text{HCO}_3^-$  в открытом состоянии, что также приводит к подкислению.

*2. Метаболическая связь между нейронами и астроцитами.* Астроциты в непосредственной

близости от кровеносных сосудов импортируют глюкозу через GLUT1 и образуют лактат, который перемещается к нейронам с Н в результате процесса, сочетающего переносчики МСТ и пассивную диффузию. Лактат снова превращается в пируват с помощью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и теперь может питать цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование с образованием АТФ и/или нейротрансмиттеров, таких как глутамат или ГАМК.

Астроциты также ответственны за обратный захват глутамата из синаптического пространства.

*3. Основные переносчики плазмы, участвующие во внутриклеточной регуляции рН нейронов и астроцитов [1].*

Наиболее изученной изоформой является NHE-1, она широко экспрессируется в различных структурах мозга: во всех изученных типах нейронов, глиальных клетках, эндотелиальных клетках мозговых капилляров и в эпителиальных клетках сосудистой оболочки [8]. Астроциты образуют опорный аппарат центральной нервной системы и играют важную роль среди других клеток, регулирующих рН среды [1]. NHE-1 представляет собой наиболее важный транспортер плазматической мембраны, участвующий в регуляции рН астроцитов.

Микроглия – особый класс глиальных клеток центральной нервной системы, к которым относятся фагоциты. NHE-1 в большом количестве экспрессируется и оказывает ключевую роль в поддержании внутриклеточного рН после ацидоза [7].

Как и астроциты, олигодендроциты относятся к глиальным клеткам, которые образуют миелиновые оболочки.

Одна из основных функций – формирование оболочек аксонов в ЦНС. Было показано, что олигодендроциты содержат NHE-1,  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -транспортер (NBC) и карбоангидразу II (CaII) [1]. Так, CaII является основным изоферментом, который концентрируется в миелиновом отсеке олигодендроцитах головного мозга. CaII и NHE-1 локализуется в перикарионе, а NBC – в отростках. С-терминальный цитоплазматический домен NHE-1 взаимодействует с CaII и способствуют выталкиванию ионов  $\text{H}^+$  при закислении среды [1].

## Роль NHE-1 при некоторых патологиях ЦНС

1. *Церебральная ишемия.* В условиях церебральной ишемии развиваются метаболические нарушения, которые вызывают дисбаланс между процессами гликолиза и окисления глюкозы, что, в свою очередь, приводит к внутриклеточному накоплению лактата и ацидозу [9]. Снижение pH активирует  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменник (NHE), а дефицит энергии нарушает работу наиболее энергозависимого фермента натрий-калий-АТФазы. В конечном счете приводит к избыточному проникновению в клетку ионов натрия. Следующая стадия ишемического каскада – это деполяризация клетки и высвобождение возбуждающего нейромедиатора глутамата с последующей активацией NMDA (N-метил-D-аспартат) и AMPA ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) рецепторов [10]. Все это приводит к активации кальциевых каналов, усилению поступления внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку и высвобождению внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  из депо. Кальциевая перегрузка приводит к активизации различных ферментных систем, к образованию свободных радикалов, к повышению синтеза NO, цитотоксическому отеку, развитию оксидантного стресса, что в конечном итоге способствует гибели клетки по некротическому либо апоптотическому пути. Несмотря на обилие механизмов, приводящих к перегрузке кальцием и гибели клетки, NHE-1 является одним из основных факторов регуляции гомеостаза в условиях

ишемии/реперфузии [10]. Основным регулятором внутриклеточного pH является NHE-1 и при физиологических, и при патологических условиях в головном мозге.

NHE-1 является основной изоформой обменника регулирующей внутриклеточный pH корковых астроцитов и активно экспрессируется в гематоэнцефалическом барьере.

Исследования показали, что повышение активности NHE в ГЭБ при ишемическом повреждении головного мозга способствовало внутриклеточной перегрузке натрием и отеку головного мозга [11, 12].

Экспериментальные исследования *in vitro* на культуре данных клеток также показали, что NHE-1 играет значительную роль в активации микроглии.

В астроцитах активация NHE во время ишемического и реперфузионного повреждения способствовала повышению высвобождения глутамата и перегрузке кальцием [12].

С другой стороны, глутамат также участвует в активации NHE в головном мозге, создавая своеобразный порочный круг. Глутамат вызывает перегрузку нейронов кальцием, дисфункцию митохондрий, нарушая синтез АТФ, что, в свою очередь, понижает pH и активизирует NHE. Увеличение внутриклеточного  $\text{Na}^+$  из-за активации NHE вызывает внутриклеточную перегрузку  $\text{Ca}^{2+}$ , ведущую к выпуску провоспалительных цитокинов, которые приводят к гибели клеток головного мозга [12] (рис. 2).



Рис. 2

Исследования как *in vitro*, так и экспериментальные исследования на животных показывают, что активность NHE1 в астроцитарных и глиальных клетках стимулировалась в патологических условиях ишемии/гипоксии и способствовала общему повреждению головного мозга за счет (а) клеточного подщелачивания, (б) внутриклеточной перегрузки  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ ,

(в) выброса транмиттеров и провоспалительных цитокинов.

2. *Болезнь Альцгеймера (БА)* является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством и считается наиболее распространенной формой слабоумия, характеризующаяся образованием бета-амилоидного белка и его отложение в виде бляшек в сосудах и паренхиме мозга (рис. 3).



Рис. 3

В современных публикациях есть информация о NHE1-опосредованном изменении гомеостаза рН у пациентов с патологией БА [7]. Нейротоксические эффекты б-амилоидного пептида при БА связаны с его способностью нарушать клеточный гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  [13]. Показано, что образование амилоидных фибрилл *in vitro* зависит от рН. Более того, внутриклеточное закисление, сопровождающееся повышением внутриклеточного свободного  $\text{Ca}^{2+}$ , способствует гибели нейронов при БА [13]. Напротив, увеличение пролиферации лимфобластов и внутриклеточное ощелачивание также было обнаружено у пациентов с БА, и было обнаружено, что оно устраняется ингибитором NHE EIPA. Эти данные свидетельствуют о том, что опосредованное NHE нарушение гомеостаза рН вовлечено в патогенез БА [10].

*Эпилепсия.* NHE первой изоформы была исследована в модуляции электрических свойств нейронов и судорожной активности как в пробирке, так в естественных условиях. Раз-

личные изменения NHE-1 могут способствовать изменению нейронной активности, что может приводить к эпилепсии. В экспериментальных исследованиях на мышах изменение активности NHE-1 увеличивает ток  $\text{Na}^+$  в клетку, что приводит к аномальному возбуждению нейронов гиппокампа CA1 субъединицы и развитию эпилепсии [10]. Поэтому было сделано заключение, что NHE в различных областях мозга, включая гиппокамп и кору, оказывает регулирующее действие на  $\text{Na}^+$  каналы. Нарушение активности функционирования обменника приводит к изменению возбудимости нейронов и развитию эпилепсии (рис. 4).

Активированная NHE способствует формированию эпилепсии и за счет рН-опосредованного увеличения возбудимости нейронов или косвенного NHE-опосредованного увеличения внутриклеточного  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена (NCX). Активация NCX, в свою очередь, способствовала внутриклеточной перегрузке  $\text{Ca}^{2+}$  и повышению высвобождения нейромедиатора глутамата.



Рис. 4

*NHE-1 и боль.* На различных экспериментальных моделях были получены неоднозначные результаты о роли NHE-1 в реализации болевой чувствительности. На модели формалин-индуцированной чувствительности при исследовании острой воспалительной боли было показано значительное снижение экспрессии NHE-1 в ипсилатеральных и контралатеральных боковых спинальных ганглиях и задних рогах спинного мозга крыс, что предположительно свидетельствует об активном участии NHE в процессах реализации боли как на периферии, так и на уровне спинного мозга [6].

#### Основные соединения, активные в отношении NHE-1

Вследствие активного участия NHE-1 в патогенезе различных заболеваний, активно ведется поиск среди ингибиторов NHE-1. В настоящее время для подавления NHE-1 активности используются два основных класса фармакологических средств. Первый класс препаратов включает амилорид и его 5'-алкиламещенные производные, такие как этилизопропилаамилорид (EIPA), диметилаамилорид (DMA), 5-N (метилпропил) амилорид (MPA), 5-(N-метил-N-изобутил)-амилорид (MIBA) и 5-(N, N-гексаметилен)-амилорид (HMA) [14]. Эти вещества являются наиболее эффективными ингибиторами NHE-1, чем амилорид, но имеют относительно слабую селективность в отношении NHE-1. Также есть

другой класс ингибиторов, в котором произведена замена арильной группы на фенильную и включающий в себя бензоилгуанидины и производные, такие как НОЕ 694 и НОЕ 642 (карипорид). Оба класса являются более специфичными для NHE-1, чем для других изоформ. НОЕ соединения рассматриваются как наиболее перспективные агенты для лечения ишемии-реперфузии головного мозга из-за их селективности в отношении NHE-1 и превосходной растворимости и биодоступности. В последнее время были разработаны несколько новых молекул в качестве потенциальных блокаторов NHE на основе бициклической структуры, в том числе производные индолилгуанидина (SM-20220, SM-20550), которые также показали многообещающие результаты при церебральной ишемии *in vivo* [15]. IC<sub>50</sub> для человеческого NHE-1 следующие: амилорид = 10,7 мкМ, карипорид = 0,08 мкМ, Т-165229 = 13 нМ.

Важно отметить, что ингибиторы NHE, НОЕ 642 и SM-20220 не только уменьшают отек и гибель клеток, но и уменьшают неврологическую симптоматику в постреперфузионном периоде. В настоящее время появились данные о наличии способности ингибировать Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменник у производных бензимидазолов, отличительной особенностью которых также является наличие нециклической гуанидиновой группы [16].

При анализе базы данных Thomson Reuters Integrity (2011), содержащей 481 соединение, проявляющие NHE-ингибирующую активность, было выявлено, что среди всех таких соединений ~54 % являются производными гуанидина, ~9 % являются производными бензимидазола и ~6 % – соединениями аминобензимидазола, которые находятся на различных стадиях доклинических и клинических исследований. Всего в базе данных Thomson Reuters Integrity находится 293 соединения, производных гуанидина и бензимидазола, имеющих отношение к той или иной терапевтической группе. Среди них большее количество соединений входят в предполагаемые терапевтические группы для лечения стенокардии, нарушений ритма сердечных сокращений, нарушений мозгового кровотока и лечения сердечной недостаточности. 5 соединений дошли до клинических испытаний, которые, однако, были приостановлены по разным причинам.

Среди наиболее изученных селективных ингибиторов NHE-1 с нейропротекторным действием является зонипорид – 1-(хинолин-5-ил)-5-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбонил гуанидина гидрохлорид моногидрат. В эксперименте нейропротекторные эффекты зонипорида связаны с ингибированием так называемого глутамат-кальциевого каскада как *in vitro*, так и *in vivo* при моделировании фокального ишемического повреждения [16]. Однако появились клинические данные о нейротоксическом действии зонипорида, что существенно ограничивает его использование.

Таким образом, в настоящее время нет препаратов, селективно ингибирующих NHE-1, разрешенных для клинического применения, поскольку на разных этапах их изучения были выявлены различные побочные эффекты. Однако, исходя из теоретических предпосылок, клинического и экспериментального опыта, представляется целесообразным продолжить поиск новых веществ регулирующих внутриклеточный гомеостаз  $\text{Na}^+$ .

### Заключение

Патология головного мозга на сегодняшний день остается актуальной проблемой. Повреждения нервной ткани – это серия многочисленных взаимосвязанных процессов, в которых понижение рН и активация NHE приводит к перегрузке кальцием клетки и развитию оксидантного стресса, что в конечном итоге способствует гибели клетки по некротическому либо апоптотическому пути. К настоящему времени обнаружено уже 11 изоформ NHE. Наиболее изученной изоформой является NHE-1 и широко экспрессируется в различных структурах мозга: во всех изученных типах нейронов, глиальных клетках, эндотелиальных клетках мозговых капилляров и в эпителиальных клетках сосудистой оболочки. Соответственно, активация NHE-1 приводит к развитию таких заболеваний как ишемическое повреждение головного мозга, эпилепсии и Альцгеймера.

К настоящему времени разработаны и изучены в экспериментальных условиях несколько десятков соединений, обладающих нейропротекторной активностью [7].

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Annunziato L., Boscia F., Pignataro G. Ionic transporter activity in astrocytes, microglia, and oligodendrocytes during brain ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013. No. 33. P. 969–982.
2. Rose C. R., Verkhratsky A. Principles of sodium homeostasis and sodium signalling in astroglia // *Glia.* 2016. No. 64(10). P. 1611–1627.
3. Pedersen S. F., Counillon L. The SLC9A-C mammalian  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger family: molecules, mechanisms, and physiology // *Physiological reviews.* 2019. No. 4(99). P. 2015–2113.
4. Neurovascular protection in voltage-gated proton channel Hv1 knock-out rats after ischemic stroke: interaction with  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger-1 antagonism / Li. Weiguo, W. Rebecca, D. Guangkuo [et al.] // *Physiological Reports.* 2019. No. 7(13). P. 1–11.
5. Karmazyn M. NHE-1: still a viable therapeutic target // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013. No. 61. P. 77–82.
6. Role of NHE1 in Nociception / J. E. Torres-López, C. G. Guzmán-Priego, H. I. Rocha-González [et al.] // *Pain Res Treat.* 2013. Vol. 2013. P. 1–8.
7. Glial  $\text{Na}^+$ -dependent ion transporters in pathophysiological conditions / F. Boscia [et al.] // *Glia.* 2016. Vol. 64, no. 10. P. 1677–1697.

8. *Shanshan Song, Lanxin Luo, Baoshan Sun, Dandan Sun.* Roles of glial ion transporters in brain diseases // *Glia*. 2020. No. 68(3). P. 472–494.
9. *Cuomo O., Vinciguerra A., Cerullo P.* Ionic homeostasis in brain conditioning // *Front Neurosci*. 2015. Vol. 9, no. 277. P. 1–15.
10. *Verma V., Bali A., Singh N.* Implications of sodium hydrogen exchangers in various brain diseases // *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2015. Vol. 26, No. 5. P. 417–426.
11. *Verkhratsky A., Nedergaard M.* Physiology of Astroglia // *Physiol Rev*. 2018. No. 98(1). P. 239–389.
12. Intracellular pH regulation by acid-base transporters in mammalian neurons / V. A. Ruffin, A. I. Salameh, W. F. Boron [et al.] // *Front Physiol*. 2014. Vol. 5, no. 43. P. 1–11.
13. *Ibarreta D., Urcelay E., Parrilla R., Ayuso M. S.* Distinct pH homeostatic features in lymphoblasts from Alzheimer's disease patients // *Annals of Neurology*. 1998. Vol. 44, no. 2. P. 216–222.
14. *Orlowski J., Grinstein S.* Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers // *Compr Physiol*. 2011. No. 1(4). P. 2083–2100.
15. Benzimidazol-2-yl or benzimidazol-2-ylthiomethyl benzoylguanidines as novel Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitors, synthesis and protection against ischemic-reperfusion injury / R. Zhang, L. Lei, Xu Yun-Gen, Hu Wei-Yi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2007. Vol. 17, no. 9. P. 2430–2433.
16. Нейропротекторные свойства нового ингибитора Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменника соединения РУ-1355 на модели фокальной ишемии у крыс / А. А. Спасов, В. Ю. Муравьева, Н. А. Гурова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016. Т. 79, no. 4. С. 3–7.

#### Информация об авторах

**Спасов А. А.** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ЗДН РФ, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

**Муравьева В. Ю.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

**Гурова Н. А.** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

**Овсянкина Н. В.** – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.02.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 18.02.2022