

УДК 616.8-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-4-11

ФИЛЬЧЕНКО И. А.<sup>1, 2, 3</sup>, СВИРЯЕВ Ю. В.<sup>2, 3</sup>, ВЛАСОВ Т. Д.<sup>1, 3</sup>

## Нейропротективное действие орексиновой системы при ишемическом инсульте

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия  
194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 44

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2  
e-mail: tvlasov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.18; принята к печати 23.03.18

### Резюме

Изучение защитного потенциала орексинергической системы является важным направлением поиска стратегий снижения повреждения головного мозга при ишемическом инсульте. Установлен цитопротективный эффект орексинов при гипоксическом повреждении, обусловленный антиоксидантными, противовоспалительными, антиапоптотическими свойствами пептидов, а также их способностью усиливать пролиферацию и нормализовывать метаболизм. Влияние орексинов на память и болевой синдром при ишемическом инсульте изучено недостаточно, но общность патогенеза данных нарушений и механизмов действия орексинов указывает на возможность применения орексинов для коррекции указанных осложнений. Дальнейшие исследования защитного эффекта орексинов могут стать шагом на пути создания новых подходов к лечению ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** орексины, инсульт, нейропротекция, ишемия головного мозга

**Для цитирования:** Фильченко И. А., Свиряев Ю. В., Власов Т. Д. Нейропротективное действие орексиновой системы при ишемическом инсульте. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):4–11. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-4-11

UDC 616.8-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-4-11

FILCHENKO I. A.<sup>1, 2</sup>, SVIRYAEV Yu. V.<sup>2, 3</sup>, VLASOV T. D.<sup>1, 3</sup>

## Neuroprotective activity of orexin system in ischemic stroke

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University», St. Petersburg, Russia

197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8

<sup>2</sup> Sechenov institute of evolutionary physiology and biochemistry Russian academy of sciences, St. Petersburg, Russia

194223, Russia, Saint-Petersburg, Toreza street, 44

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

e-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 28.02.18; accepted 23.03.18

### Summary

The protective potential of orexin system is a field of interest in the search of the new methods to diminish brain damage in ischemic stroke. The cytoprotective potential of orexins in hypoxic damage is associated with their antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic properties and with their ability to activate proliferation and normalize metabolism. Even though today little is known about the role of orexins in memory and pain in ischemic stroke, the common features of the pathogenesis of these disruptions and the mechanisms of orexin-associated protection could suggest the opportunity to use of orexins for correction of these complications following ischemic stroke. Further studies of the orexin-associated neuroprotection could become the further step on the way to the new therapeutic approaches in ischemic stroke.

**Keywords:** orexin, stroke, neuroprotection, brain ischemia

**For citation:** Filchenko I. A., Sviryaev Yu. V., Vlasov T. D. Neuroprotective activity of orexin system in ischemic stroke. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(2):4–11. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-4-11

## Введение

Ишемический инсульт является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения, характеризующаясь высоким уровнем инвалидизации пациентов и значительной летальностью [50]. Известно, что ежегодно в России смертность от данного заболевания составляет 374 случая на 100 000 населения в год [1], что соответствует актуальным данными Всемирной организации здравоохранения, согласно которым, инсульт является 2-й по частоте причиной смерти [37]. Следует отметить, что на данный момент не обнаружено эффективной клинической стратегии для снижения размера некроза при ишемическом повреждении головного мозга. Помимо неврологических последствий, ишемический инсульт может осложняться нарушением памяти и развитием выраженного болевого синдрома [24, 30]. Коррекция осложнений у пациентов с ишемическим инсультом должна составлять весомую часть комплексного терапевтического подхода, однако значимость данных нарушений в процессе реабилитации зачастую недооценивается врачами. В связи с этим поиск механизмов цитопротекции при ишемическом повреждении головного мозга, которые могут быть основой разработки методов лечения, является актуальным.

Орексины – нейропептиды, вырабатываемые в латеральных ядрах гипоталамуса и взаимодействующие со специфическими орексиновыми рецепторами [6, 52]. Орексин А является неселективным агонистом рецепторов орексина 1 и 2 типов, тогда как орексин В воздействует преимущественно на рецепторы орексина 2-го типа [48]. Нейроны, содержащие орексин А и орексин В, расположены в латеральных и задних отделах гипоталамуса, тогда как нервные волокна, содержащие орексин А и орексин В, распространяются до обонятельной луковицы, коры головного мозга, таламуса, гипоталамуса и ствола мозга [7]. Рецептор орексина 1-го типа обнаружен во многих участках головного мозга, включая инфраламбическую кору, гиппокамп, паравентрикулярные ядра таламуса, вентромедиальные ядра гипоталамуса, дорсальное ядро шва, голубое пятно [31], в то время как рецептор орексина 2-го типа экспрессируется в коре головного мозга, перегородочных ядрах, гиппокампе, медиальных ядрах таламуса, ядрах шва и множестве ядер гипоталамуса, включая бугорно-сосцевидное ядро, дорсомедиальное ядро, паравентрикулярное ядро и пресосцевидное ядро [31].

Орексинергическая система участвует в регуляции нейроэндокринного гомеостаза, нейрогенезе, цикле сна и бодрствования, активации симпатической нервной системы, регуляции пищевого поведения, настроения, терморегуляции, энергетического обмена, стрессорных реакций [6, 52]. На экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний [14, 38] были доказаны цитопротективные свойства активаторов орексинергической системы. Также подтверждена взаимосвязь между полиморфизмом гена орексинового рецептора 2-го типа и динамикой отдельных показателей при сердечной недостаточности у человека [39], что подчеркивает значение орексинергической системы как перспективной терапевтической мишени при различных заболеваниях.

В представленном обзоре рассмотрена роль и возможности модуляции орексинергической системы при ишемическом инсульте.

## Роль орексинергической системы в патофизиологии ишемического инсульта

Многочисленные экспериментальные и клинические работы указывают на вовлеченность орексинергической системы в патогенез гипоксического и ишемического повреждения.

Так, К. Dohi et al. (2006) [9] на модели глобальной ишемии-реперфузии у крыс, обусловленной 5-минутной остановкой сердца, отмечают возрастание концентрации орексина А в спинно-мозговой жидкости через 24 ч после повреждения, с постепенным снижением на 2-й и 4-й день после ишемии и возвращением к исходным значениям на 7-й день после повреждения. При этом изменения в концентрации орексина А в спинно-мозговой жидкости напрямую коррелировали с экспрессией рецепторов орексина 1-го типа в СА1-поле гипоталамуса [9]. Экспрессия рецепторов орексина 1-го типа увеличивалась в нейронах, олигодендроглиоцитах и астроглиоцитах в области коры и гиппокампа на 2-й день после транзиторной окклюзии общих сонных артерий у мышей [35]. При фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс было описано увеличение нейронов, экспрессирующих орексин А, на стороне ишемии по сравнению с контрлатеральным полушарием [27]. Вероятно, орексин можно рассматривать как эндогенный нейропротектор, поскольку степень снижения концентрации орексина А у пациентов в остром периоде ишемического инсульта коррелировала с размером повреждения головного мозга по данным компьютерной томографии [28].

Следует отметить, что геморрагические нарушения вызывают снижение образования орексина. Так, в работе К. Dohi et al. (2008) [10] описали снижение уровня орексина А у пациентов с геморрагическим инсультом и у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием на 13-й день после инсульта, при этом взаимосвязи тяжести состояния пациентов с уровнем орексина А обнаружено не было. У пациентов с кровоизлиянием в область таламуса также отмечались более низкие уровни орексина А [10].

## Возможности защитного действия агонистов рецепторов орексина

В большинстве экспериментальных исследований был показан нейропротективный эффект орексина при ишемическом/гипоксическом повреждении клеток *in vitro* [5, 11, 45, 47, 48] и уменьшение размера ишемического инсульта и степени неврологического дефицита *in vivo* [16, 17, 18, 20, 27, 53, 54, 58,] (таблица). Только в одном исследовании (L. Yuan et al., 2011) [58] при фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс было описано незначимое увеличение повреждения головного мозга и неврологического дефицита при введении высокой дозы орексина, что, однако, объясняется тем, что применяемая в данной работе доза была сверхмаксимальной (100 мкг/кг), в то время как в этой же и других работах применение меньших доз сопровождалось достоверным нейропротективным действием.

Экспериментальные исследования нейропротективного потенциала орексина А при фокальной транзиторной ишемии головного мозга  
**Experimental studies of neuroprotective effect of orexin A in transient focal brain ischemia**

Авторы	Год	Экспериментальная модель	Завершение эксперимента (день после моделирования окклюзии СМА)	Доза	Способ введения	Способ введения	Результат	Возможный механизм	Ссылка
E. Kitamura et al.	2010	Окклюзия СМА в течение 2 ч у крыс	24 ч	0,03 нмоль/животное, 0,3 нмоль/животное, 3 нмоль/животное	В желудочке головного мозга	Перед моделированием фокальной транзиторной ишемии головного мозга	Снижение размеров инсульта только у животных, получавших препарат в дозе 0,3 нмоль	Усиление перфузии головного мозга за счет повышения артериального давления	[27]
S. Harada et al.	2011	Окклюзия СМА в течение 2 ч у мышей массой 25–30 г	3 дня	2,5 пкмоль/животное, 25 пкмоль/животное, 250 пкмоль/животное	В область гипоталамуса	В начале реперфузии	Дозозависимое снижение размеров инсульта и неврологического дефицита	Предотвращение развития постинсультного нарушения толерантности к глюкозе	[16]
L. Yuan et al.	2011	Окклюзия в течение 2 ч СМА у крыс	3 дня	3 мкг/кг, 10 мкг/кг, 30 мкг/кг	Внутривенно	В начале реперфузии	Дозозависимое снижение размеров инсульта и неврологического дефицита	Предотвращение апоптоза; активация экспрессии фактора HIF-1	[58]
			7 дней	100 мкг/кг			Незначительное увеличение размеров инсульта		
				30 мкг/кг		Через 10 мин после начала реперфузии	Снижение размеров инсульта и выраженности неврологического дефицита		
				30 мкг/кг		За 10 мин до начала ишемии			
S. Harada et al.	2013	Окклюзия СМА в течение 2 ч у мышей массой 25–30 г	3-й день	1 пкмоль/животное, 5 пкмоль/животное	В область гипоталамуса	В начале реперфузии	Дозозависимое снижение размеров инсульта и неврологического дефицита	Предотвращение развития постинсультного нарушения толерантности к глюкозе и воздействие на нервную ткань посредством BDNF	[20]
X. Xiong et al.	2013	Окклюзия СМА в течение 1 ч у мышей массой 25–35 г	48 ч	2 нмоль/животное	В желудочке головного мозга	За 30 мин до начала реперфузии	Снижение размеров инсульта	Противовоспалительное действие (снижение уровня провоспалительных цитокинов)	[54]
S. Harada et al.	2014	Окклюзия СМА в течение 2 ч у мышей массой 25–30 г	3-й день	2 нмоль/животное	В область гипоталамуса	В начале реперфузии	Снижение размеров инсульта, неврологического дефицита и нарушений памяти	Предотвращение развития постинсультного нарушения толерантности к глюкозе	[18]
S. Harada et al.	2017	Окклюзия СМА в течение 2 ч у мышей массой 25–30 г	3-й день	0,2 мкл/животное	В область гипоталамуса	В начале реперфузии	Снижение размеров инсульта, неврологического дефицита и нарушений памяти	Предотвращение развития постинсультного нарушения толерантности к глюкозе	[17]
C.-M. Wang et al.	2017	Окклюзия СМА у крыс в течение 2 ч	24 ч	50 нг/кг	Нет данных	В начале реперфузии	Снижение размеров инсульта до $12,497 \pm 1,912$ % по сравнению с $30,620 \pm 2,665$ % у контрольной группы	Активация сигнальных путей MАРK и кальций-зависимых сигнальных путей	[53]

В настоящее время раскрыты отдельные механизмы нейропротективного действия орексина. Установлено, что у крыс, получавших орексин А в начале реперфузии, по сравнению с контрольной группой, экспрессия 149 генов была более чем в 2 раза повышена и экспрессия 500 генов была более чем в 2 раза снижена [53]. Таким образом, орексин влиял на экспрессию генов, связанных с синтезом факторов, регулирующих клеточную адгезию, метаболизм, иммунный ответ, программируемую клеточную гибель и др. [53].

Среди основных механизмов нейропротективного действия орексина можно в качестве наиболее значимых выделить следующие.

#### **Антиоксидантные свойства орексинов**

Одним из универсальных механизмов повреждения при ишемии/гипоксии является оксидативное повреждение [2]. Антиоксидантные свойства орексина А доказаны в исследованиях *in vitro*. Так, Т. А. Butterick et al. (2012) [5] на культуре нейронов гипоталамуса эмбриона крысы показали, что орексин А увеличивает жизнеспособность клеток под влиянием оксидативного стресса и снижает перекисное окисление липидов. На аналогичной экспериментальной модели данное наблюдение было подтверждено, и установлено, что орексин А снижает образование активных форм кислорода при воздействии пальмитиновой кислоты на клетки [11]. Снижение образования активных форм кислорода под влиянием орексина А отмечалось и на модели воздействия 6-гидроксидофамина на линию клеток человеческой нейробластомы SH-SY5Y, которая представляет собой *in vitro* модель болезни Паркинсона [12].

#### **Противовоспалительные свойства орексинов**

Воспаление считается важнейшим компонентом ишемического/реперфузионного повреждения [4]. В литературе имеется большое количество работ, в которых оценивались противовоспалительные свойства орексина А *in vitro* и *in vivo*. Так, введение орексина за 30 мин до реперфузии на экспериментальной модели ишемического инсульта у мышей приводило к снижению продукции TNF- $\alpha$  клетками микроглии в зоне ишемической пенумбры [54]. У трансгенных мышей линии orexin/ataxin-3, характеризующейся дегенерацией нейронов, продуцирующих орексин, наблюдалась более выраженная инфильтрация ткани головного мозга макрофагами и нейтрофилами по сравнению с животными «дикого» типа, что сопровождалось более тяжелым течением инсульта, однако введение животным орексина А уменьшало ишемическое повреждение [54]. На культуре нейронов и микроглии гипоталамуса мыши, подвергнутых воздействию пальмитиновой кислоты, было показано, что орексин А снижает образование провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  и индуцибельной синтетазы оксида азота и повышает образование противовоспалительного маркера аргиназы-1 [11].

#### **Антиапоптотические свойства орексинов**

Известно, что гибель нейронов в зоне пенумбры при ишемическом и реперфузионном повреждении

происходит с участием запуска механизмов апоптоза [40]. На культуре нейронов гипоталамуса эмбриона крысы было показано, что орексин А увеличивает жизнеспособность клеток под влиянием оксидативного стресса и угнетает апоптоз, индуцированный каспазами 3/7 [5]. Кроме того, орексин А вызывает активацию экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 и уменьшает отношение Bax/Bcl-2 [11], а также снижает апоптоз, связанный с эксайтотоксичностью глутамат-кальциевого каскада [3, 51]. Влияние орексина на угнетение активности каспаз и активации Bcl-2 была показана и в других исследованиях [42, 48], причем авторы полагают, что этот механизм запускается через активацию рецепторов орексина 2-го типа и опосредован сигнальными путями Akt и ERK1/2 [29, 42, 47].

#### **Активация клеточной пролиферации и дифференцировки**

Известно, что орексинергическая система принимает роль регуляции развития органов центральной нервной системы [36], и предполагается, что она может быть вовлечена в механизмы клеточной пролиферации после ишемического инсульта [59].

N. Yamada et al. (2009) [55] в исследовании на культуре корковых нейронов крыс установили, что орексин А и орексин В увеличивали экспрессию нейротрофина-3, а орексин В также повышал экспрессию и мозгового нейротрофического фактора (BDNF). В дальнейшем S. Narada et al. (2013) [20] предположили, что орексин оказывает нейропротективный эффект при экспериментальном ишемическом инсульте у мышей именно за счет активации BDNF-опосредованных сигнальных путей.

На экспериментальных моделях ишемического инсульта и нейродегенеративных заболеваний были также описаны способности орексина А активировать ангиогенез и влиять на миграцию эндотелиоцитов за счет механизмов, включающих индукцию MEK/ERK-зависимых сигнальных путей [25], увеличение экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1 $\alpha$ ) и сопряженных с ним эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и эритропоэтина [58], и индукцию гемоксигеназы-1 через фактор Nrf2 [13].

#### **Нормализация постишемического нарушения толерантности к глюкозе**

Орексинергические нейроны осуществляют интеграцию информации и контроль за уровнем метаболизма, принимая непосредственное участие в регуляции гомеостаза глюкозы, в том числе с участием сигнальных пептидов из органов желудочно-кишечного тракта и жировой ткани [41]. W. N. Kervan et al. (2005) [23] установили, что у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками, ранее не имеющими в анамнезе нарушений углеводного обмена, через 24–180 дней после эпизода ТИА отмечается нарушение толерантности к глюкозе. Предполагается, что постинсультная гипергликемия вносит значительный вклад в развитие повреждений нейронов ввиду активации нейронального натриево-

глюкозного котранспортера [56]. Следует отметить, что нормализация уровня глюкозы в остром периоде экспериментального ишемического инсульта у мышей с помощью инсулина или ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера приводит к значимому снижению размера инсульта и улучшению показателей неврологического дефицита [19]. Было показано, что введение орексина в область гипоталамуса у мышей с экспериментальным ишемическим инсультом приводит к подавлению нарушения толерантности к глюкозе [16], которое возникает после моделирования ишемического инсульта, благодаря ингибированию снижения экспрессии инсулиновых рецепторов печени и повышению активности печеночных ферментов [17], регулирующих глюконеогенез посредством активации блуждающего нерва [7, 18]. Предполагается, что орексины влияют на метаболизм глюкозы посредством стимуляции образования BDNF, поскольку отмечено, что положительное действие орексина А на нарушение толерантности глюкозы не отмечается у мышей, нокаутных по гену BDNF, после моделирования экспериментального ишемического инсульта [20]. Значение BDNF как фактора, влияющего на нормализацию уровня глюкозы после транзиторной фокальной ишемии головного мозга, было показано и в других работах [46].

#### **Компенсаторное повышение артериального давления**

В многочисленных работах установлено, что под влиянием орексина за счет активации симпатической нервной системы происходит увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений [43, 44]. При введении орексина А в область гипоталамуса крысы перед моделированием фокальной транзиторной ишемии головного мозга у животных наблюдалось повышение центрального давления и учащение частоты сердечных сокращений, что сопровождалось увеличением мозгового кровотока на  $17,8 \pm 7,8\%$  за 5 мин, которое продолжалось в течение 1 ч с последующим постепенным снижением [27]. Авторы предполагают, что именно усиление мозгового кровотока могло снизить повреждение при экспериментальном ишемическом инсульте [27]. Возможно, усиление мозгового кровотока снижает последствия синдрома обкрадывания, которое возникает при массивном ишемическом повреждении и может являться причиной повреждения участков головного мозга, непосредственно не связанных с зоной ишемии [26].

#### **Влияние орексинов на память**

Нарушения запоминания и воспроизведения информации могут возникать при ишемическом инсульте за счет повреждения участков, регулирующих специфические когнитивные процессы [30]. Орексины играют важную роль в обучении и памяти, что может быть связано с активацией процессов возбуждения [8, 22]. Так, у мышей, у которых денегерация орексинергических нейронов происходит во взрослом возрасте, введение орексина сопровождалось нормализацией долгосрочной и краткосрочной памяти [33, 57].

На экспериментальных моделях, в том числе и нейродегенеративных заболеваний и эпилепсии, было показано, что орексин А улучшает запоминание и обучение [22, 60, 49]. S. A. Deadwyler et al. (2007) [8] в исследовании на приматах описали уменьшение когнитивного дефицита, который возникает при депривации сна на фоне введения орексина А, при этом лучшие результаты наблюдались при интраназальном введении препарата по сравнению с внутривенным. Улучшение памяти при введении орексина А также наблюдалось на фоне моделирования транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс [17, 18].

#### **Влияние орексинов на болевые ощущения**

Болевой синдром центрального генеза возникает у 1–8 % пациентов с ишемическим инсультом и считается одним из самых тяжелых его осложнений [24]. Патогенез этого синдрома остается неизвестным, однако в настоящее время среди возможных механизмов высказываются предположения о гипервозбуждении нейронов поврежденных чувствительных путей и повреждении нейронов центральных тормозных путей [24]. Лечение болевого синдрома центрального генеза осуществляется с помощью антидепрессантов и противосудорожных препаратов, однако болевой синдром часто остается резистентным к лечению [24].

Многочисленные экспериментальные работы на различных моделях *in vivo* подтверждают антиноцицептивный эффект орексинов; при этом блокада рецепторов орексина приводит к ингибированию антиноцицептивного действия орексинов и некоторых других препаратов [32]. Среди механизмов антиноцицептивного действия орексинов отмечают активацию синтеза эйкозаноидов 2-арахидоноилглицерина в вентролатеральной части околопроводного серого вещества (центр нисходящей регуляции болевой чувствительности) [21] и активацию аденозиновых рецепторов [34]. Орексин А снижает болевые ощущения при воздействии на вентральную область покрышки посредством активации специфических рецепторов, что приводит поступлению дофамина в прилежащее ядро [15].

Таким образом, несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют сведения о влиянии орексинов на болевой синдром при ишемическом инсульте, механизмы антиноцицептивного действия орексинов позволяют предполагать, что они могут быть перспективны для коррекции болевого синдрома при ишемическом инсульте.

Таким образом, орексинергическая система принимает участие в саногенетических процессах в нервной ткани при ишемическом повреждении. Цитопротективный эффект орексинов обусловлен их антиоксидантными, противовоспалительными, антиапоптотическими свойствами, способностью активировать пролиферацию клеточных элементов и нормализовывать метаболизм глюкозы. Орексины могут также оказывать положительное влияние на восстановление при ишемическом инсульте, улучшая память и снижая болевые ощущения. Дальнейшие исследования механизмов нейропротективного эффекта орексинов могут стать очередным шагом на

пути создания подходов к лечению ишемического инсульта и его осложнений.

### Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

### Литература / References

1. Литвинова М. А. Инсульт: современные тенденции развития и профилактическая работа врача // Здоровье и образование в XXI в.: электрон. науч.-образоват. вестн. – 2017. – № 5 (19). – С. 20–23. [Litvinova MA. Insult: sovremennye tendentsii razvitiya i profilakticheskaya rabota vracha. Elektronnyi nauchno-obrazovatel'nyi vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.» 2017;19(5):20-23 (In Russ.)].
2. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4(6):461-470. doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x.
3. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995;15(4):961-973. doi: 10.1016/0896-6273(95)90186-8.
4. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661-670. doi: 10.1007/s13311-016-0483-x.
5. Butterick TA, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin A decreases lipid peroxidation and apoptosis in a novel hypothalamic cell model. *Neurosci Lett*. 2012;524(1):30-34. doi: 10.1016/j.neulet.2012.07.002.
6. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V et al. Orexin system: the key for a healthy life. *Front Physiol*. 2017;8:1-9. doi: 10.3389/fphys.2017.00357.
7. Date Y, Ueta Y, Yamashita H et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(2):748-753. doi: 10.1073/pnas.96.2.748.
8. Deadwyler SA, Porrino L, Siegel JM, Hampson RE. Systemic and nasal delivery of orexin-A (hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates. *J Neurosci*. 2007;27(52):14239-14247. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3878-07.2007.
9. Dohi K, Nishino S, Nakamachi T et al. CSF orexin A concentrations and expressions of the orexin-1 receptor in rat hippocampus after cardiac arrest. *Neuropeptides*. 2006;40(4):245-250. doi: 10.1016/j.npep.2006.06.003.
10. Dohi K, Ripley B, Fujiki N et al. CSF orexin-A/hypocretin-1 concentrations in patients with intracerebral hemorrhage (ICH). *Regul Pept*. 2008;145(1-3):60-64. doi: 10.1016/j.regpep.2007.08.005.
11. Duffy CM, Nixon JP, Butterick TA. Orexin A attenuates palmitic acid-induced hypothalamic cell death. *Mol Cell Neurosci*. 2016;(75):93-100. doi: 10.1016/j.mcn.2016.07.003.
12. Esmaili-Mahani S, Vazifekhan S, Pasban-Aliabadi H, Abbasnejad M, Sheibani V. Protective effect of orexin-A on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y human dopaminergic neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2013;63(8):719-725. doi: 10.1016/j.neuint.2013.09.022.
13. Feng Y, Liu T, Li X et al. Neuroprotection by Orexin-A via HIF-1 $\alpha$  induction in a cellular model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2014;579:35-40. doi: 10.1016/j.neulet.2014.07.014.
14. Hadadianpour Z, Fatehi F, Ayoobi F, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Fatemi I. The effect of orexin-A on motor and cognitive functions in a rat model of Parkinson's disease. *Neurol Res*. 2017;39(9):845-851. doi: 10.1080/01616412.2017.1352185.
15. Haghparast A, Yazdi-Ravandi S, Razavi Y, Haghparast A, Goudarzvand M. Orexin A induced antinociception in the ventral tegmental area involves D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;126:1-6. doi: 10.1016/j.pbb.2014.08.009.
16. Harada S, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Effect of orexin-A on post-ischemic glucose intolerance and neuronal damage. *J Pharmacol Sci*. 2011;115(2):155-163. doi: 10.1254/jphs.10264FP.
17. Harada S, Nozaki Y, Matsuura W, Yamazaki Y, Tokuyama S. Cerebral ischemia-induced elevation of hepatic inflammatory factors accompanied by glucose intolerance suppresses hypothalamic orexin-A-mediated vagus nerve activation. *Brain Res*. 2017;1661:100-110. doi: 10.1016/j.brainres.2017.02.018.
18. Harada S, Yamazaki Y, Koda S, Tokuyama S. Hepatic branch vagus nerve plays a critical role in the recovery of post-ischemic glucose intolerance and mediates a neuroprotective effect by hypothalamic orexin-A. *PLoS One*. 2014;9(4):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0095433.
19. Harada S, Yamazaki Y, Nishioka H, Tokuyama S. Neuroprotective effect through the cerebral sodium – glucose transporter on the development of ischemic damage in global ischemia. *Brain Res*. 2013;1-8. doi: 10.1016/j.brainres.2013.09.041.
20. Harada S, Yamazaki Y, Tokuyama S. Orexin-A suppresses postischemic glucose intolerance and neuronal damage through hypothalamic brain-derived neurotrophic factor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(1):276-285. doi: 10.1124/jpet.112.199604.
21. Ho Y-C, Lee H-J, Tung L-W et al. Activation of orexin1 receptors in the periaqueductal gray of male rats leads to antinociception via retrograde endocannabinoid (2-arachidonoylglycerol)-induced disinhibition. *J Neurosci*. 2011;31(41):14600-14610. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2671-11.2011.
22. Jaeger LB, Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of orexin-A on memory processing. *Peptides*. 2002;23(9):1683-1688. doi: 10.1016/S0196-9781(02)00110-9.
23. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2005;165:227-233. doi: 10.1001/archinte.165.2.227.
24. Kim JS. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide. *CNS Drugs*. 2014;28(9):787-797. doi: 10.1007/s40263-014-0194-y.
25. Kim M, Park H, Kim S et al. Angiogenic role of orexin-A via the activation of extracellular signal-regulated kinase in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;403(1):59-65. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.10.115.
26. Kim TJ, Lee JS, Hong JM, Lim YC. Intracerebral steal phenomenon: A potential mechanism for contralateral stroke after carotid artery stenting. *Neurologist*. 2012;18(3):128-129. doi: 10.1097/NRL.0b013e318253f8b5.
27. Kitamura E, Hamada J, Kanazawa N et al. The effect of orexin-A on the pathological mechanism in the rat focal cerebral ischemia. *Neurosci Res*. 2010;68(2):154-157. doi: 10.1016/j.neures.2010.06.010.
28. Kotan D, Deniz O, Aygul R, Yildirim A. Acute cerebral ischaemia: relationship between serum and cerebrospinal fluid orexin-A concentration and infarct volume. *J Int Med Res*. 2013;41(2):404-409. doi: 10.1177/0300060513477002.
29. Li F, Yao C, Yao L, Huo Z, Liu J. Study on the effects of parecoxib on hypothalamus orexin neuron of cerebral infarction rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;(22):1499-1505.
30. Lim C, Alexander MP. Stroke and episodic memory disorders. *Neuropsychologia*. 2009;47(14):3045-3058. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.002.

31. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2001;435(1):6-25. doi: 10.1002/cne.1190.
32. Marjan B, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:187-193. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.053.
33. Mavanji V, Butterick TA, Duffy CM, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal-dependent memory in orexin-deficient mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;(146):21-30. doi: 10.1016/j.nlm.2017.10.014. Orexin/hypocretin.
34. Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S et al. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B (hypocretin-1 and -2) in mice. *Peptides*. 2005;26(5):767-777. doi: 10.1016/j.peptides.2005.01.001.
35. Nakamachi T, Endo S, Ohtaki H et al. Orexin-1 receptor expression after global ischemia in mice. *Regul Pept*. 2005;126:49-54. doi: 10.1016/j.regpep.2004.08.037.
36. Ogawa Y, Kanda T, Vogt K, Yanagisawa M. Anatomical and electrophysiological development of the hypothalamic orexin neurons from embryos to neonates. *J Comp Neurol Res Syst Neurosci*. 2017;525(18):3809-3820. doi: 10.1002/cne.24261.
37. Organisation WH. The top 10 causes of death. Top 10 causes of death worldwide. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Published 2017.
38. Pasban-Aliabadi H, Esmaili-Mahani S, Abbasnejad M. Orexin-A protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity: involvement of PKC and PI3K signaling pathways. *Rejuvenation Res*. 2017;20(2):125-133. doi: 10.1089/rej.2016.1836.
39. Perez MV, Pavlovic A, Shang C et al. Systems genomics identifies a key role for hypocretin/orexin receptor-2 in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(22):2522-2533. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.061.
40. Radak D, Katsiki N, Resanovic I et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(2):115-122. doi: 10.2174/1570161115666161104095522.
41. Rani M, Kumar R, Krishan P. Role of orexins in the central and peripheral regulation of glucose homeostasis: evidences & mechanisms. *Neuropeptides*. 2018;68:1-6. doi: 10.1016/j.npep.2018.02.002.
42. Saria A, Prast J, Schardl A, Kummer K, Carlsson J. European society for neurochemistry biannual conference: molecular mechanisms of regulation in the nervous system. In: *SpringerPlus*. Vol. 4.; 2015:1-32.
43. Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, Takasaki M, Kannan H. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol*. 1999;277:1780-1785. doi: 10.1002/jcc.21606.
44. Shirasaka T, Kunitake T, Takasaki M, Kannan H. Neuronal effects of orexins: relevant to sympathetic and cardiovascular functions. *Regul Pept*. 2002;104:91-95. doi: 10.1016/S0167-0115(01)00352-4.
45. Shu Q, Zhang J, Ma W, Lei Y, Zhou D. Orexin-A promotes Glu uptake by OX1R/PKCα/ERK1/2/GLT-1 pathway in astrocytes and protects co-cultured astrocytes and neurons against apoptosis in anoxia/hypoglycemic injury in vitro. *Mol Cell Biochem*. 2017;425(1-2):103-112. doi: 10.1007/s11010-016-2866-z.
46. Shu X, Zhang Y, Xu H, Kang K, Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2013;8(25):2370-2378. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008.
47. Soko P, Urba A, Biega K et al. Orexins protect neuronal cell cultures against hypoxic stress: an involvement of Akt signaling. *J Mol Neurosci*. 2014;(52):48-55. doi: 10.1007/s12031-013-0165-7.
48. Sokolowska P, Urba A, Namieci M, Zawilska JB, Biega K. Orexins promote survival of rat cortical neurons. *Neurosci Lett*. 2012;(506):303-306. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.028.
49. Soya S, Shoji H, Hasegawa E et al. Orexin receptor-1 in the locus coeruleus plays an important role in cue-dependent fear memory consolidation. *J Neurosci*. 2013;33(36):14549-14557. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1130-13.2013.
50. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12(1):13-32. doi: 10.1177/1747493016676285.
51. Tseng EE, Brock M V, Lange MS et al. Glutamate excitotoxicity mediates neuronal apoptosis after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(2):440-445. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.059.
52. Voisin T, Rouet-Benzineb P, Reuter N, Laburthe M. Orexins and their receptors: Structural aspects and role in peripheral tissues. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(1):72-87. doi: 10.1007/s000180300005.
53. Wang C-M, Pan Y-Y, Liu M-H, Cheng B-H, Bai B, Chen J. RNA-seq expression profiling of rat MCAO model following reperfusion Orexin-A. *Oncotarget*. 2017;8(68):113066-113081. doi: 10.18632/oncotarget.22995.
54. Xiong X, White RE, Xu L et al. Mitigation of murine focal cerebral ischemia by the hypocretin/orexin system is associated with reduced inflammation. *Stroke*. 2013;44(3):764-770. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.681700.
55. Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I et al. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett*. 2009;450(2):132-135. doi: 10.1016/j.neulet.2008.11.028.
56. Yamazaki Y, Harada S, Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter. *Brain Res*. 2012;1489:113-120. doi: 10.1016/j.brainres.2012.10.020.
57. Yang L, Zou B, Xiong X et al. Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *J Neurosci*. 2013;33(12):5275-5284. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3200-12.2013. Hypocretin/orexin.
58. Yuan L, Dong H, Ph D et al. Neuroprotective Effect of Orexin-A Is Mediated by an Increase of Hypoxia-inducible Factor-1 Activity in Rat. *Anesthesiology*. 2017;114(2):340-354.
59. Zhang Z, Chopp M. Neural stem cells and ischemic brain. *J Stroke*. 2016;18(3):267-272. doi: 10.5853/jos.2016.00206.
60. Zhao X, Zhang RX, Tang S et al. Orexin-A-induced ERK1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylentetrazol-kindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis. *Peptides*. 2014;54:140-147. doi: 10.1016/j.peptides.2013.11.019.

### Информация об авторах

**Власов Тимур Дмитриевич** – доктор медицинских наук, директор Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

**Свириев Юрий Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий Лабораторией сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ФГБУ науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, руководитель группы сомнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: yusvyr@yandex.ru.

**Фильченко Ирина Александровна** – лаборант-исследователь Лаборатории сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ФГБУ науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, лаборант-исследователь Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: Iriina6994@gmail.com.

### Author information

**Timur D. Vlasov** – Doctor of Medical Sciences, director of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «First Pavlov Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

**Yuri V. Sviryaev** – Doctor of Medical Sciences, head of the Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology at the Federal State Budgetary Institution of Science «Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry» of the Russian Academy of Sciences, leader of somnology group at the Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: yusvyr@yandex.ru.

**Irina A. Filchenko** – research laboratory assistant of the Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology at the Federal State Budgetary Institution of Science «Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry» of the Russian Academy of Sciences, research laboratory assistant of the Preclinical Translational Research Centre of the Institute of Experimental Medicine of the Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «First Pavlov Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: iriina6994@gmail.com.