

Тепляшина Е.А., Шадрина Л.Б.

**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ
СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВЫЖИВАНИЯ НЕЙРОНОВ:
ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ****ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого», Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1****Резюме.**

Метаболизм клеток головного мозга характеризуется многочисленными клеточными и молекулярными механизмами. Воздействие повреждающих факторов на клетки головного мозга приводит к дисфункции митохондрий, накоплению активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. Нейропротекция – это совокупность механизмов, направленных на защиту клеток центральной нервной системы. Эндогенные кардиотонические стероиды – убаин и маринобуфагенин – обеспечивают замедление окислительных, биохимических и молекулярных сигнальных каскадов в нейронах головного мозга при воздействии на них стрессовых факторов. Цель настоящего обзора заключается в установлении новых представлений о механизмах действия кардиотонических стероидов на нейроны в физиологических и патофизиологических условиях.

Для изучения научных достижений в области взаимодействий $Na^+ / K^+ -ATP$ азы и кардиотонических стероидов использовались такие методы, как системно-структурный и сравнительный. Использование этих методов позволило представить авторскую схему, отображающую общие закономерности метаболических изменений $Na^+ / K^+ -ATP$ азы при патологиях ЦНС.

На основе проанализированных литературных данных представлены молекулярные механизмы действия кардиотонических стероидов в физиологических и патологических условиях. Рассмотрены эндогенные и экзогенные представители класса кардиотонических стероидных метаболитов. Установлено, что действие этих гормоноподобных соединений напрямую связано с $Na^+ / K^+ -ATP$ азой, цитоплазматическими и мембранными белками. Выявлены потенциальные молекулярные формы кардиотонических стероидов, коррелирующие с развитием некоторых патофизиологических процессов в центральной нервной системе.

Сформулирован вывод о необходимости дальнейшего изучения механизма действия кардиотонических стероидных метаболитов как для фундаментальной нейробиологии, так и для клинической медицины.

Ключевые слова: метаболизм кардиотонических стероидов, убаин, маринобуфагенин, дигоксин, $Na^+ / K^+ -ATP$ аза, NF- κ B, BDNF

Teplyashina E.A., Shadrina L.B.

**CARDIOTONIC STEROIDS AS MODULATORS OF NEURONAL SURVIVAL SIGNALING
PATHWAYS: A REVIEW OF CURRENT RESEARCH****Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, Russia, 660022****Abstract.**

Brain cell metabolism is characterized by numerous cellular and molecular mechanisms. Exposure of brain cells to damaging factors leads to mitochondrial dysfunction, the accumulation of reactive oxygen species, and the development of oxidative stress. Neuroprotection is a set of mechanisms aimed at protecting cells of

the central nervous system. Endogenous cardiotonic steroids – ouabain and marinobufagenin – slow down oxidative, biochemical, and molecular signaling cascades in brain neurons exposed to stress factors.

The aim of this review is to establish new understanding of the mechanisms of action of cardiotonic steroids on neurons under physiological and pathophysiological conditions. To study scientific advances in the interactions between Na^+/K^+ -ATPase and cardiotonic steroids, methods such as systems-structural and comparative analysis were used.

Using these methods, we presented a schematic diagram depicting the general patterns of metabolic changes in Na^+/K^+ -ATPase in CNS pathologies. Based on literature review, the molecular mechanisms of action of cardiotonic steroids under physiological and pathological conditions are presented. Endogenous and exogenous representatives of the class of cardiotonic steroid metabolites are examined. It is established that the action of these hormone-like compounds is directly linked to Na^+ , K^+ -ATPase, cytoplasmic, and membrane proteins. Potential molecular forms of cardiotonic steroids that correlate with the development of certain pathophysiological processes in the central nervous system are identified.

A conclusion is drawn regarding the need for further study of the mechanism of action of cardiotonic steroid metabolites for both fundamental neurobiology and clinical medicine.

Keywords: *metabolism of cardiotonic steroids, ouabain, marinobufagenin, digoxin, Na^+/K^+ -ATPase, NF- κB , BDNF*

Введение.

Работы в области нейродегенеративных заболеваний вызывают несомненный интерес исследователей в последние несколько десятилетий. Продолжается поиск эффективных методов лечения, направленных на изучение прогрессирующей дегенерации нейронов в различных областях центральной нервной системы (ЦНС). Отмечается высокий уровень заболеваемости, смертности и инвалидизации пациентов с такими состояниями. Клетки головного мозга характеризуются большой уязвимостью для повреждающих факторов, таких, например, как гипоксия, стресс, интоксикация или нарушение кровообращения [1]. При этом патологические процессы в клетках головного мозга, развивающиеся на фоне повреждающих факторов, характеризуются выраженными патобиохимическими и молекулярными изменениями, приводящими к развитию нейродегенеративных состояний [2, 3].

Такие патологические состояния, как гипоксия, ишемия или черепно-мозговая травма характеризуются нарушением церебральной гемодинамики. При этом развиваются патофизиологические и патобиохимические реакции, возникающие вследствие недостатка кислорода. Как правило, патобиохимические реакции характеризуются каскадным механизмом, пусковым фактором которых являются функциональные и структурные поражения ЦНС [4].

Одним из наиболее перспективных направлений специфической фармакотерапии неврологической патологии является нейропротекция. При этом фармакологическая нейропротекция является научно-обоснованной и экспериментально подтвержденной тактикой лечения. Основные подходы фармакологической нейропротекции направлены на использование лекарственных препаратов, действующих на ключевые патогенетические пути и эндогенные механизмы при адаптации клеток головного мозга к ишемическим или гипоксическим условиям [5].

История применения нейропротекторов началась в конце XX века с препаратов для улучшения мозгового кровотока. В 80-х годах появились первые средства, защищающие мембраны нейронов и повышающие антиоксидантную защиту. При этом отмечают, что действие нейропротекторов в основном было направлено на улучшение мозгового кровообращения (например, препараты, влияющие на тонус сосудов) особенно при гипоксии головного мозга. Сегодня нейропротекция является приоритетным подходом на ранних стадиях когнитивных нарушений [6]. Фармакологическая нейропротекция направлена на защиту, восстановление и улучшение функций нервных клеток при инсульте, травмах, нейродегенеративных и других заболеваниях.

Понимание механизмов повреждения нейронов привело к разработке средств, защищающих клеточные мембраны (укрепление и повышение устойчивости), а также антиоксидантов для борьбы

со свободными радикалами. В настоящее время появились препараты множественного действия – нейропротекторы, стимулирующие выработку нейротрофических факторов и белков, поддерживающие рост, выживание нейронов, а также влияющие на разные стадии патологического процесса. Механизм действия нейропротекторов основан на скоординированном взаимодействии транскрипционных факторов, сигнальных путей, цитоплазматических и мембранных белков, ферментативных комплексов [7].

Клетки головного мозга крайне чувствительны к нарушениям ионного гомеостаза. Открытие сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы позволило обосновать значимость эндогенных ингибиторов. Было показано, что кардиотонические стероиды (КТС) в низких концентрациях не нарушают ионный транспорт, а связываясь с насосом способствуют запуску каскадной внутриклеточной передачи сигнала. Это позволяет регулировать пролиферацию, гибель и дифференцировку клеток. Na^+/K^+ -АТФаза представляет собой плазматический гетеродимерный фермент мембраны большинства животных клеток [8]. Рассмотрим более подробно структуру этого фермента как основного регуляторного фактора нейропротекторов.

Молекулярные особенности Na^+/K^+ -АТФазы как рецепторного преобразователя для КТС.

Ключевым элементом в понимании сигнальной роли КТС является Na^+/K^+ -АТФаза, представленная в нейронах различными изоформами ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$), которые различаются по аффинности к КТС и локализации. Важнейшее открытие заключается в том, что насос функционирует не только как ионный транспортёр, но и как структурный якорь для сигнальных комплексов. Связывание КТС с α -субъединицей насоса вызывает конформационные изменения, которые активируют связанную рецепторную тирозинкиназу (Src). Активированная Src фосфорилирует соседние белки, запуская несколько параллельных сигнальных ветвей. Это событие является отправной точкой для запуска каскада внутриклеточных сигналов, направленных на выживание нейронов при воздействии стрессовых факторов [9].

В структуру Na^+/K^+ -АТФазы входят α , β и γ субъединицы. Каталитическая α -субъединица – трансмембранный белок с молекулярной массой 100 кДа, состоящий из 10 α -спиралей с гидрофобными и гидрофильными аминокислотами. β субъединица представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 35 кДа. С-концевая часть β субъединицы содержит четыре цистеиновых остатка, которые образуют два дисульфидных мостика (связи), обеспечивая структурную стабильность внеклеточного домена. Эта субъединица пронизывает мембрану один раз, N-конец обращён в цитоплазму, а основная часть – во внешнюю среду. При этом С-конец этой субъединицы имеет гликозилированный участок. γ субъединица имеет молекулярную массу 13-14 кДа и содержит относительно небольшие регуляторные белки семейства фосфолеппан (FXYD). Обнаружены несколько видов этого семейства – FXYD1, FXYD2, FXYD3, FXYD4 и FXYD7. Все представители этого семейства регулируют активность Na^+/K^+ -АТФазы [9].

Примечательно, что ключевая роль Na^+/K^+ -АТФазы ассоциируется с поддержанием и восстановлением электрохимического градиента ионов Na^+ и K^+ . При этом существует ряд научных фактов, указывающих на то, что этот фермент также выступает рецептором для кардиотонических стероидов (КТС). Современные подходы масс-спектрометрического анализа установили, что КТС являются эндогенными соединениями и обладают действием, сходным с гормональным [10, 11].

Исследования, проведенные на экспериментальных моделях, доказали, что КТС могут угнетать работу Na^+/K^+ -АТФазы и таким образом регулировать Na^+ и K^+ -зависимые процессы. Субъединица $\alpha 3$ в нейронах обладает регуляторным действием и может выступать мишенью для ингибиторов. В этом случае нарушается градиент Na^+ и генерация потенциала действия. Примечательно, что для каждой субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы в клетках ЦНС характерны дополнительные специфические функции, не связанные с поддержанием электрохимического потенциала. Например, регуляция функций мембранных и цитоплазматических белков, внутриклеточных сигнальных механизмов [12].

Значение Na^+/K^+ -АТФазы и КТС в физиологических и патофизиологических процессах в ЦНС.

Поддержание постоянного уровня электрохимических градиентов Na^+ и K^+ в клетках ЦНС является ключевым фактором для работы нейронов и глиальных клеток. Нейроны при этом восстанавливают

потенциал покоя после потенциала действия, а также поддерживают механизмы транспорта ионов Na^+ . Для глиальных клеток постоянный электрохимический градиент Na^+ и K^+ необходим для транспорта метаболитов через мембрану, а также утилизации избыточных нейромедиаторов. Поддержание и восстановление градиента Na^+ и K^+ в нейронах обеспечивается экспрессией $\alpha 1$ и $\alpha 3$ субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы, а в глиальных клетках – $\alpha 2$ субъединицы. В нейронах различные субъединицы отвечают за выполнение индивидуальной им функцией [13]. Так, фермент с $\alpha 3$ субъединицей восстанавливает градиент ионов Na^+ после потенциала действия, а $\alpha 1$ за поддержание в стабильном состоянии. Постоянный градиент Na^+ координирует работу многих мембранных белков, таких как белок транспортёр для аминокислот глицина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата, а также гормонов биогенных аминов и гормонов – серотонина и норадреналина. Установлено также, что существует тесная взаимосвязь между нарушением работы Na^+/K^+ -АТФазы и развитием нейродегенеративных заболеваний [13].

Характеристика и механизм действия кардиотонических стероидных соединений.

КТС, традиционно рассматриваемые как ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы для лечения сердечной недостаточности, в последние два десятилетия идентифицированы как эндогенные сигнальные модуляторы в ЦНС. В отличие от высоких, токсичных доз, вызывающих ионный дисбаланс и апоптоз, физиологические (пикомолярные-наномолярные) концентрации эндогенных КТС (таких как маринобуфагенин и убаин) опосредуют активацию ключевых сигнальных каскадов в нейронах, направленных на выживание в стрессовой ситуации [14].

Современные научные данные о механизмах действия демонстрируют последовательность основных событий, посредством которых КТС взаимодействует с «сигнальным пулом» Na^+/K^+ -АТФазы, инициирует активацию Src-киназы с последующей стимуляцией путей MAPK/ERK и PI3K/Akt и индукцией транскрипционного фактора NF- κ B. Это приводит к синтезу нейротрофического фактора (BDNF). Учитывая это, можно отметить значимую роль этих сигнальных путей в обеспечении нейропротекции при окислительном стрессе, эксайтотоксичности и ишемии, а также их вклад в регуляцию синаптической пластичности [15]. На схеме 1 представлена активация сигнальных путей КТС.

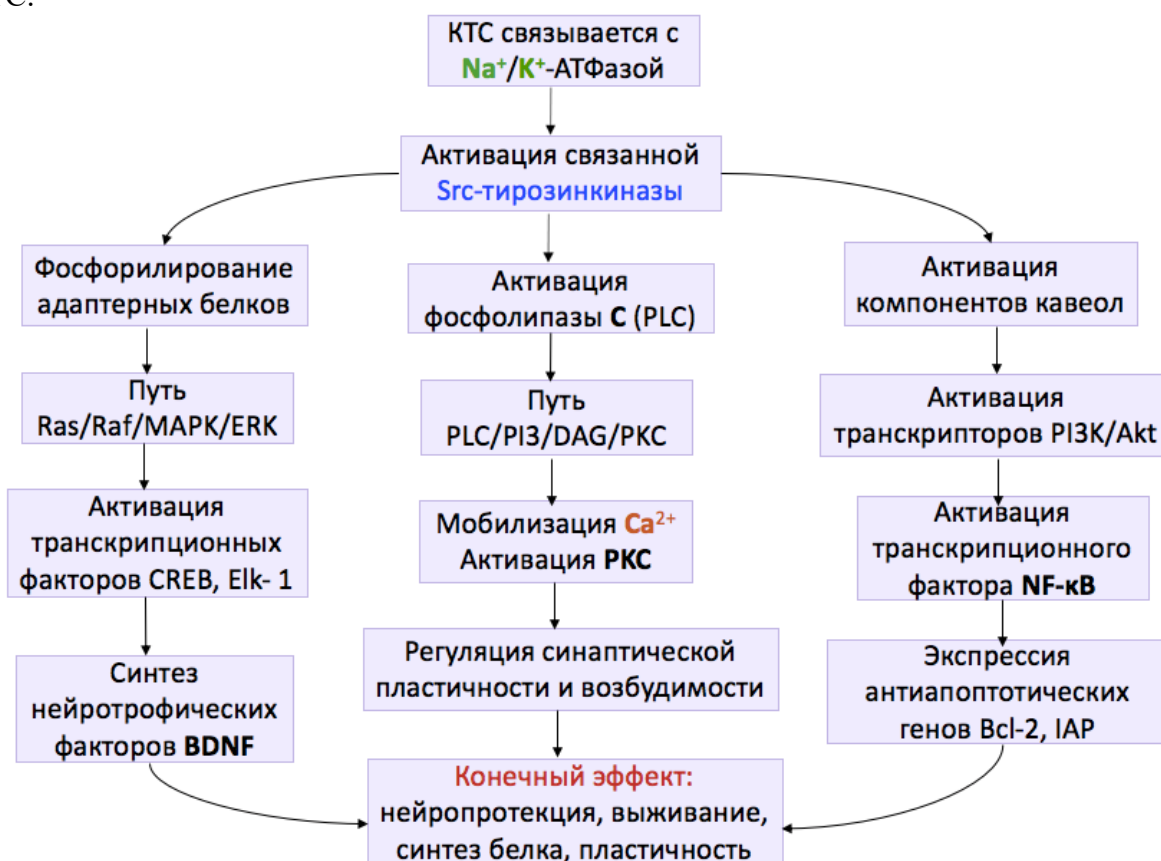


Схема 1. Активация сигнальных путей КТС

Не менее важным считается и вклад концепции горметического эффекта КТС с потенциальным терапевтическим применением их низких доз или аналогов КТС для лечения нейродегенеративных и нейроваскулярных заболеваний [16]. В настоящее время концепция гормезиса является ключевой для понимания действия КТС в клетках головного мозга. Умеренный стресс заставляет организм вырабатывать защитные белки (теплового шока), улучшать репарацию ДНК и усиливать антиоксидантную защиту. Малая доза стрессора оказывает позитивный эффект, тогда как высокая – негативный. Низкие (физиологические/субингибирующие) концентрации активируют сигнальные пути – протективный/трофический эффект. Высокие (токсические) концентрации ингибируют ионный транспорт, и (как следствие) наблюдается деполяризация, развитие отёка, нарушение кальциевого гомеостаза и активация каспаз (нейротоксичность и апоптоз). Эта двойственность определяет потенциальные риски и перспективы использования КТС [17]. Дизрегуляция уровня эндогенных КТС или чувствительности Na^+/K^+ -АТФазы может быть вовлечена в патогенез нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), где нарушены сигнальные пути выживания [18].

К основным представителям КТС относятся сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин) и агликоны (убаин). На протяжении столетий эти представители оставались краеугольным камнем терапии сердечной недостаточности и аритмий. Классический механизм действия КТС связывают с ингибированием мембранного фермента Na^+/K^+ -АТФазы, ведущим к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} , что усиливает сократимость кардиомиоцитов. Открытие эндогенных КТС (маринобуфагенина, убаин-подобных соединений) в надпочечниках, гипоталамусе и других тканях кардинально изменило парадигму, превратив их из исключительно экзогенных лекарств в потенциальные стероидные гормоны или нейромедиаторы [19].

Необходимо отметить, что представители КТС существенно различаются по биохимической структуре и по клеточному механизму действия [20]. Их общим признаком является наличие в структуре циклопентанпергидрофенантрена (ЦППФ). По химическому строению (величине ненасыщенного лактонного кольца у C-17) эти соединения делят на две основные группы: карденолиды (пятичленное лактонное кольцо – большинство препаратов растительного происхождения) и буфадиенолиды (шестишленное лактонное кольцо – встречаются в природе реже, например, в яде жаб или некоторых растениях (морской лук). Из буфадиенолидов один из наиболее изученных представителей – маринобуфагенин [21].

Примером противоположного биохимического действия двух КТС может выступать исследование, проведенное Silva L.N. в 2021 году. В исследовании оценивались изменения холестерина и фосфолипидов клеточной мембраны, вызванные убаином и бензилидендигоксином (21-BD). При этом учитывалось возможное влияние кавеол на изменение исследуемых стероидов. Оценка параметров липидного профиля производилась с помощью вестерн-блоттинга и метода высокоэффективной хроматографии. Было установлено, что убаин не оказывает влияния на общее содержание липидов в мембране клеточных линий, а 21-BD напротив увеличивал общее содержание мембранных фосфолипидов и не значительно влиял на содержание холестерина в мембранах, но способствовал его перераспределению в перинуклеарную область клеток линии HeLa [22].

Использование дигоксина в целях нейропротекции у людей ограничено вследствие его высокой токсичности и узким терапевтическим окном [23]. Даже небольшая передозировка может вызвать серьезные нарушения сердечного ритма, спутанность сознания и нарушения зрения [24]. Существует стратегия использования сверхнизких доз КТС или разработки неионотропных аналогов, которые позволяют сохранять сигнальные эффекты, но лишают их токсических свойств. Такие соединения могли бы стать новым классом нейропротективных средств, например для постинсультной терапии или замедления прогрессирования нейродегенерации.

В настоящее время установлены разнообразные сигнальные пути, выступающие ключевыми факторами активации КТС. Взаимодействие КТС с Na^+/K^+ -АТФазой в нейронах запускает не один, а комплекс взаимосвязанных сигнальных каскадов, которые интегрируются для обеспечения выживания клетки. В табл. 1 представлены наиболее важные сигнальные пути, посредством которых КТС оказывают нейропротекторное действие на нейроны головного мозга.

Основные сигнальные пути КТС в нейронах

Сигнальный путь	Ключевые этапы активации КТС	Основные нейропротекторные эффекты в нейронах
PI3K/Akt	Src → Рецептор (EGR/IRS) → PI3K → Akt	Ингибирование апоптоза, активация CREB, GSK-3 β
MAPK/ERK	Src/Ras → Raf → MEK → ERK	Синтез белков, рост нейритов, поддержание синаптической пластичности
NF-kB	Активация IKK → деградация I κ B → ядерная транслокация NB-kB	Экспрессия антиапоптотических генов (Bcl-2, IAPs)

На протяжении более полувека научное сообщество занималось поиском эндогенного фактора, который сочетал бы в себе свойства натрийуретического гормона и ингибитора Na⁺/K⁺-АТФазы, подобно препаратам группы дигиталиса. Исследования дигиталисподобных факторов велись параллельно с изучением семейства натрийуретических пептидов, открытых в 1980-х годах (предсердный/ANP, мозговой/BNP). В отличие от стероидов, пептиды не являются прямыми ингибиторами Na⁺/K⁺-АТФазы, а действуют через специфические рецепторы. Такие представители КТС, как убаин (строфантин G) и дигоксин, проявляют нейропротекторные свойства при использовании в пико- и наномолярных концентрациях, которые не ингибируют Na⁺/K⁺-АТФазу полностью, а активируют её регуляторные функции [25].

Интересно отметить, что в организме человека в настоящее время обнаружены собственные эндогенные КТС, которые участвуют в регуляции водно-солевого обмена, артериального давления, а также в поддержании иммунного ответа [26, 27]. Так, к эндогенным КТС относят убаин (дигиталис-подобный фактор) и эндогенный *маринобуфагенин*. Механизм действия эндогенных стероидных соединений основан на избирательном ингибировании фермента Na⁺/K⁺-АТФазы в мембране кардиомиоцитов, что ведёт к увеличению силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект). На рис. 1 представлен механизм действия убаина.

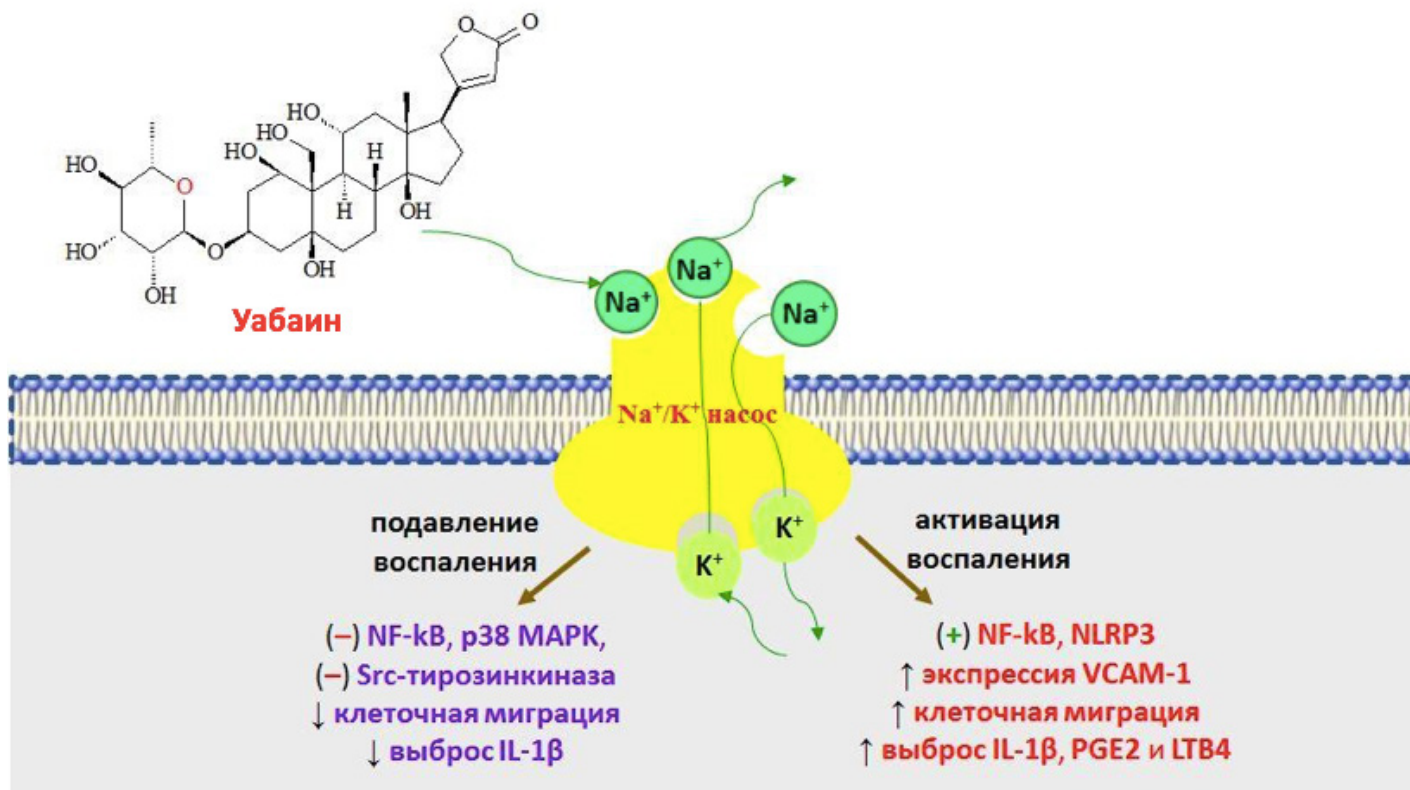


Рис. 1. Провоспалительное и противовоспалительное действие убаина

В последние годы активно накапливается информация о ключевой роли и механизме действия КТС в работе головного мозга. Установлено, что в головном мозге КТС действуют как эндогенные регуляторы, связываясь с Na^+/K^+ -АТФазой, оказывая влияние на ионный баланс, передачу нервных импульсов и транскрипцию генов. Следовательно, можно предположить непосредственное участие КТС в нейромодуляции и развитии нейродегенеративных процессов, например нейровоспалении [28]. Более того, КТС отводится весьма значимая роль в регуляции функций мозга. При этом взаимодействие с Na^+/K^+ -АТФазой является центральным звеном этого процесса.

В 2025 году опубликованы интересные научные данные о производном *дигоксина* – Benzyldiene Digoxin 15 (BD-15), действие которого направлено на снижение окислительного стресса и стимуляцию образования новых нейронов при моделировании нейровоспаления. Эффект дигоксина изучался при моделировании химической ишемии с последующей реперфузией в клетках мышечной нейробластомы neuro-2a (N2a). Было доказано проявление нейропротекторных свойств дигоксина, наряду с увеличением ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) [29], а также снижение метаболитов липидного профиля – фосфолипидов и холестерина.

Маринобуфагенин – сосудосуживающий препарат с эффектами, подобными наперстянке. Маринобуфагенин обладает сложной циклической структурой, состоящей из четырех колец, характерных для стероидов (три шестичленных и одно пятичленное) и лактонного кольца, характерного для буфадиенолидов, а также нескольких гидроксильных групп (рис. 2) [30].

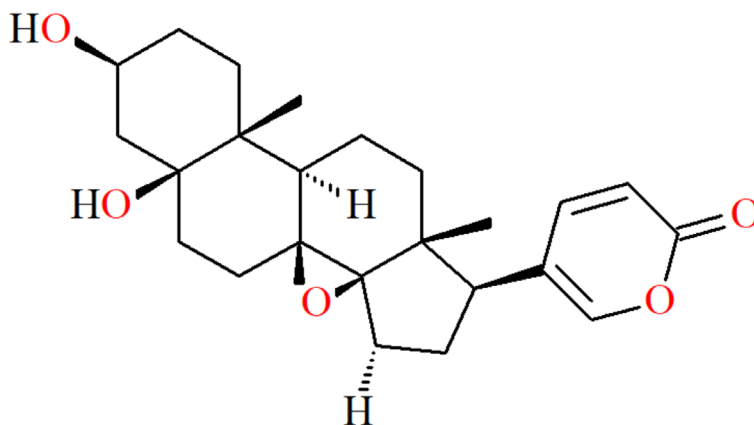


Рис. 2. Структурная формула маринобуфагенина

Маринобуфагенин обнаружен в плазме и моче людей с инфарктом миокарда, почечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью. Действует этот стероид как эндогенный ингибитор Na^+/K^+ -АТФазы. В природе маринобуфагенин секретируется жабой *Rhinella rubescens* и другими родственными видами, например жаба-ага.

Убаин изначально был известен как растительный гликозид, выделяемый из растений рода *Strophanthus*. По химической структуре убаин представляет собой мультигидроксилированный альфа-L-рамнозил карденолоид. Многочисленные исследования подтвердили, что он также вырабатывается в организме млекопитающих и человека, выполняя роль стероидного гормона. В организме человека эндогенный убаин синтезируется преимущественно в коре надпочечников (клубочковая и пучковая зоны) и в гипоталамусе. Его структурная формула представляет собой соединение стероидной части (агликона) и углеводного остатка и показана на рис. 3.

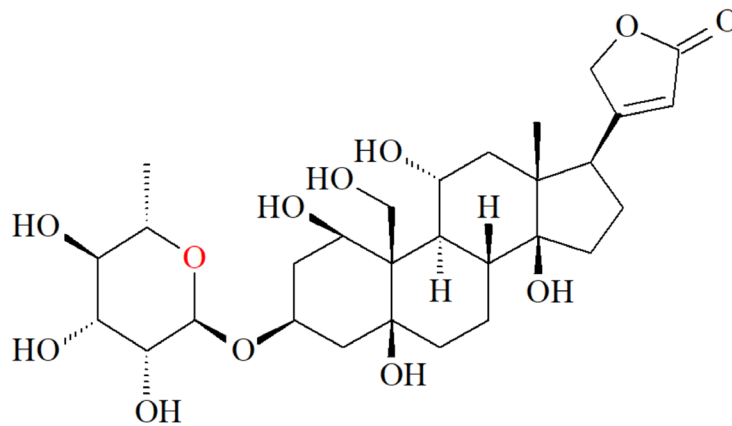


Рис. 3. Структурная формула стероидной части эндогенного убаина

Убаин действует как многофункциональный стероид, регулируя таким образом работу ионных каналов и активируя пути выживания нейронов при воздействии повреждающих факторов, включая различные виды стресса, ишемические и воспалительные повреждения. Убаин оказывает нейропротекторное действие через несколько путей, включая модуляцию натриевых каналов (снижение активности каналов NaV1.8, уменьшение их экспрессии), активацию сигнальных путей (например, через киназу Akt, что препятствует гибели нейронов) и предотвращение фиброза. При этом убаин защищает нейроны от повреждений, не вызывая токсичности. Это было показано в исследованиях при моделировании ишемии и других стрессовых состояниях. Отмечается, что убаин поддерживал ионный баланс и клеточную целостность [31].

Также необходимо отметить и тот факт, что эндогенный убаин может воздействовать на такие клеточные процессы, как пролиферация, апоптоз и синтез цитокинов. При этом наблюдается активация сигнального пути ERK1/2 и снижение активности митоген-активируемых протеинкиназ (p38 MAPK). Снижение активности p38 и экспрессии NF- κ B в макрофагах способствует ослаблению воспалительного ответа. Интересные научные факты о механизме действия КТС были получены при проведении исследований на культурах опухолевых клеток. Было установлено, что КТС могут снижать пролиферативные процессы и запускать апоптоз, посредством активации белка p38. КТС, связываясь с Na⁺/K⁺-АТФазой, позволяет модулировать активность NF- κ B и выступает одним из ключевых аспектов их нейропротекторного действия [32].

Значение транскрипционного ядерного фактора NF- κ B для клеток ЦНС.

NF- κ B – это молекулярный «переключатель», определяющий ответ клеток нервной ткани на стресс, проявляющийся в адаптации, выживании, воспалении или гибели. Способность КТС модулировать этот переключатель посредством активирования в нейронах или глии защитных механизмов является мощным аргументом в пользу их терапевтического потенциала при нейродегенеративных и ишемических заболеваниях.

О неоднозначной роли транскрипционного ядерного фактора NF- κ B для процессов ЦНС известно достаточно много научных сведений. Отмечают, что транскрипционный ядерный фактор NF- κ B участвует в развитии таких патологических состояний, как нейровоспаление или нейродегенерация, а также оказывает регуляторное влияние на нейропластичность и дифференцировку нейронов. При этом базальная концентрация NF- κ B в нейрональных клетках необходима для нормального роста, развития синапсов и синаптической пластичности, а увеличение концентрации NF- κ B способствует нейропротекции при неврологических расстройствах [33]. Нейротоксическое поражение запускает апоптоз в нейронах переднего мозга, и при этом отмечается сниженный уровень NF- κ B. Интересно, что при экспериментальной ишемии головного мозга в кортикальных нейронах NF- κ B замедляет процессы апоптотической гибели. Активная форма транскрипционного фактора NF- κ B поддерживает гомеостаз и нормальное развитие нейронов.

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных научных исследований позволил выявить двойственную роль NF-κB в нейронах, зависящую от концентрации (дозы) КТС. Общие сведения о двойственной роли NF-κB на нейроны приведены в табл. 2.

Таблица 2

Двойственная роль активации NF-κB в нейронах

Концентрация (доза) КТС	Механизм активации NF-κB	Основные целевые гены	Конечный эффект на нейроны
Низкая/сигнальная	Умеренный, транзиторный	Bcl-2, Bcl-xL, IAP, Mip-SOD, BDNF	Нейропротективное действие, способствующее адаптации к стрессу, поддержание нейропластичности
Высокая/хроническая	Сильный, длительный	ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, iNOS, ЦОГ-2.	Развитие нейровоспаления – окислительный стресс, эксайтотоксичность, апоптоз
Стойкая хроническая/ (поражающая микроглию)	Хроническая для микроглии и астроцитов	Провоспалительные цитокины и хемокины	Пусковой фактор нейродегенерации при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе (БАС)

Основные механизмы нейропротекции.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе нейродегенеративных заболеваний, включают повреждение нейронов и глиальных клеток, синаптическую дисфункцию и снижение нейропластичности. При этом нарушения носят системный характер и затрагивают сигнальные процессы на уровне рецепторов клетки, внутриклеточные каскады передачи сигналов, биоэнергетические процессы, наблюдается дисбаланс про- и антиоксидантных функций. Эти изменения приводят к эпигенетическим изменениям и агрегации белков.

Первый механизм нейропротекции обеспечивается сигнальной функцией Na^+ , K^+ -АТФазы, направленной на поддержание нейропротекторного действия NF-κB сигналинга (в нейронах). В низких дозах КТС связываются с ферментом, запуская внутриклеточные каскады. При этом не наблюдается изменения ионного градиента. Это активирует выживаемость клеток через сигнальные пути Ras-Raf-MAPK и PI3K/Akt, действие которых направлено на подавление апоптоза. Это приводит к транскрипции антиапоптотических генов (Bcl-2, Bcl-xL) и повышает устойчивость нейрона к эксайтотоксичности и окислительному стрессу [34].

Второй механизм поддержания нейропротекции связан с регуляцией гомеостаза кальция в клетке. Так, доказано, что КТС модулируют амплитуду и частоту кальциевых осцилляций, предотвращая «кальциевую перегрузку» нейронов – одну из главных причин гибели клеток при инсульте и эксайтотоксичности (перевозбуждении глутаматом) [35].

Третий механизм нейропротекции обеспечивается посредством взаимодействия с бета-амилоидом. Согласно недавно проведенному исследованию, установлено, что связывание убаина с Na^+/K^+ -АТФазой препятствует активации Src-киназы, активированной β-амилоидом (Aβ42). Это нормализует уровень белка-предшественника амилоида (APP) в клетках нейробластомы, что потенциально важно для терапии болезни Альцгеймера [36, 37].

Заключение и перспективы.

В результате проанализированных научных данных, установлена ключевая роль Na^+/K^+ -АТФ-азы в реализации основных эффектов КТС. Показаны ключевые сигнальные пути и белок-белковые взаимодействия, косвенно опосредуемые изменением внутриклеточной концентрации ионов Na^+ и K^+ , приводящие к разнообразным клеточным и молекулярным эффектам КТС. Дальнейшее изучение функций Na^+/K^+ -АТФ-азы представляет собой перспективную терапевтическую мишень для лечения патологических состояний ЦНС. Также стоит сказать, что уточненная роль конкретных изоформ

α -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы в передаче сигналов выживания в разных типах нейронов представляется как одно из интересных направлений фундаментальных исследований. Детальное изучение вклада глии (астроцитов, микроглии) в сигнальные эффекты КТС в ЦНС важно для поиска и доклинической валидации селективных модуляторов сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы, лишённых кардиотоксичности.

Современные представления о КТС однозначно подчеркивают их значимость как важных эндогенных модуляторов сигнальных путей выживания нейронов. Их взаимодействие с Na^+/K^+ -АТФазой, выступающей в роли рецептора, запускает каскад уникальных событий ($\text{Src} \rightarrow \text{ERK}/\text{Akt} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}/\text{CREB} \rightarrow$ нейротрофины), формирующих устойчивость нейронов к стрессу и поддерживающих их пластичность. Не вызывает сомнений тот факт, что сигнальная функция КТС является эволюционно консервативным механизмом, независимым от их классического ионотропного действия. Адаптационные эффекты КТС носят горметический характер, зависящий от их концентрации. Следовательно, можно с уверенностью сказать, что пул эндогенных КТС представляет собой интегральный компонент нейроэндокринного ответа клеток головного мозга на повреждение, а понимание молекулярных основ сигнальной модуляции КТС открывает новые горизонты не только для нейробиологии, но и для разработки инновационных стратегий нейропротекции.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Написание научного обзора не имело внешнего финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Тепляшина Е.А. – 50% анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Шадрина Л.Б. – 50% разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, поиск и подбор данных для статьи.

Список литературы:

1. Lietzau G. Neurobiology Research on Neurodegenerative Disorders. Journal of Brain Sciences. 2024 Nov. 4; 14 (11): 1121. doi.org/10.3390/brainsci14111121.
2. Sanghai N., Tranmer G.K. Biochemical and Molecular Pathways in Neurodegenerative Diseases: An Integrated View. Cells. 2023 Sep. 20; 12 (18). 2318. doi: 10.3390/cells12182318.
3. Simons M., Levin J., Dichgans M. Tipping points in neurodegeneration. Neuron. 2023 Oct. 4; 111 (19): 2954–2968. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.031.
4. Abdullaev I., Gayibov U., Omonturdiv S. et al. Molecular pathways in cardiovascular disease under hypoxia: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. Journal of Biomedical Research. 2025 Mar. 20; 39 (3): 254–269. doi: 10.7555/JBR.38.20240387.
5. Rehman M.U., Wali A.F., Ahmad A. et al. Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update. Current Neuropharmacology. 2019 Sep 18; 17 (3): 247–267. doi: 10.2174/1570159X16666180911124605.
6. Levin L.A., Patrick C., Choudry N.B. et al. Neuroprotection in neurodegenerations of the brain and eye: Lessons from the past and directions for the future. Frontiers in Neurology. 2022 Aug. 12; 13 (964197): doi.org/10.3389/fneur.2022.964197.
7. Pekdemir B., Raposo A., Saraiva A. et al. Mechanisms and Potential Benefits of Neuroprotective Agents in Neurological Health. Nutrients. 2024. Dec. 18; 16 (24): 4368. doi: 10.3390/nu16244368.
8. Gao Y., Xu Y., Bai F., Puri R. et al. Factors that influence the Na^+/K^+ -ATPase signaling and function. Frontiers in Pharmacology. 2025 Jun. 29; V. 16. doi:10.3389/fphar.2025.1639859.
9. Лопина О.Д., Букач О.В., Сидоренко С.В. и др. Na,K -АТФ-аза как полифункциональный белок. Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии. 2022. Т. 39. № 4. 271–282.
10. Hajnajafi K., Iqbal M.A. Mass-spectrometry based metabolomics: an overview of workflows, strategies, data analysis and applications. Proteome Sciences. 2025 May 26; 23 (1): 5 doi: 10.1186/s12953-025-00241-8.

11. Holbrook J., Kemper G., Hummon A.B. Quantitative mass spectrometry imaging: therapeutics & biomolecules. *Chemical Communications*. 2024 Jan 22; V. 60. 2137–2151. doi: 10.1039/D3CC05988J.
12. Markina A.A., Kazanskaya R.B., Timoshina J.A. et al. Na⁺, K⁺-ATPase and Cardiotonic Steroids in Models of Dopaminergic System Pathologies. *Biomedicines*. 2023 Jun 25; V. 11. 1820. doi.org/10.3390/biomedicines11071820.
13. Contreras R.G., Torres-Carrillo A., Flores-Maldonado C. et al. Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase: More than an Electrogenic Pump. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jun. 1; 25 (11): 6122. doi: 10.3390/ijms25116122.
14. Seredenin S.B., Gudasheva T., Vakhitova Y. Molecular Mechanisms and Pharmacological Targeting of Neuroprotection. *Molecular Neurology*. 2022. 1290–1298.
15. Reddy D., Kumavath R., Barh D. et al. Anticancer and Antiviral Properties of Cardiac Glycosides: A Review to Explore the Mechanism of Actions. *Molecules*. 2020 Aug. 7; 25 (16): 3596. doi: 10.3390/molecules25163596.
16. Wan Y., Liu J, Mai Y. et al. Current advances and future trends of hormesis in disease. *Npj Aging*. 2024 May 15; 10 (26). doi.org/10.1038/s41514-024-00155-3.
17. Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L. et al. Hormesis and Oxidative Distress: Pathophysiology of Reactive Oxygen Species and the Open Question of Antioxidant Modulation and Supplementation. *Antioxidant (Basel)*. 2022. 11 (8): 1613. doi: 10.3390/antiox11081613.
18. Wang D., Liu J., Zhu Q. et al. Ouabain Ameliorates Alzheimer's Disease-Associated Neuropathology and Cognitive Impairment in FAD4T Mice. *Nutrients*. 2024 Oct. 20; 16 (20): 3558. doi: 10.3390/nu16203558.
19. Ren J., Gao X., Guo X. et al. Research Progress in Pharmacological Activities and Applications of Cardiotonic Steroids. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jun. 02; V. 13: 902459. doi: 10.3389/fphar.2022.902459.
20. Fender J., Klöcker J., Boivin-Jahns V. et al. “Cardiac Glycosides”- Quo Vaditis? - Past, Present, and Future? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*. 2024 Jul. 15; V. 397: 9521–9531. doi: 10.1007/s00210-024-03285-3.
21. Kaur G., Devi S., Sharma A., Sood P. Pharmacological insights and role of bufalin (bufadienolides) in inflammation modulation: a narrative review. *Inflammopharmacology*. 2024 Jul. 16; 32 (5): 3057–3077. doi: 10.1007/s10787-024-01517-9.
22. Silva L.N.D., Garcia I.J.P., Valadares J.M.M. et al. Evaluation of Cardiotonic Steroid Modulation of Cellular Cholesterol and Phospholipid. *The Journal of Membrane Biology*. 2021 Oct. 29; 254: 499–512. doi: 10.1007/s00232-021-00203-z.
23. Crane A.D., Militello M., Faulx M.D. Digoxin Is Still Useful, but Is Still Causing Toxicity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2024 Oct. 29; V. 91: 489–499. doi: 10.3949/ccjm.91a.23105.
24. Erdogan M.A., Kirazlar M., Yigitturk G. et al. Digoxin Exhibits Neuroprotective Properties in a Rat Model of Dementia. *Neurochemical Research*. 2022. Jan. 21; 47 (5): 1290–1298. doi: 10.1007/s11064-022-03528-w.
25. Badri S., Pavitra P., Sameena D. et al. A Review on Medicinal Plants Containing Glycosides. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2023. 6 (3): 8–15. doi: 10.37022/jpmhs.v6i3.91.
26. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules*. 2021 Apr. 29; 11 (5): 659. doi: 10.3390/biom11050659.
27. Ponce A., Flores-Maldonado C., Contreras R.G. Cardiac Glycosides: From Natural Defense Molecules to Emerging Therapeutic Agents. *Biomolecules*. 2025 Jun. 17; 15 (6): 885. doi: 10.3390/biom15060885.
28. Leite J.A., Cavalcante-Silva L.H.A., Ribeiro M.R. et al. Neuroinflammation and Neutrophils: Modulation by Ouabain. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jan. 31; V. 13: 824907. doi: 10.3389/fphar.2022.824907.
29. Cordeiro G.A., Faria J.A., Pavan L. et al. Evaluation of the neuroprotective potential of benzyldene digoxin 15 against oxidative stress in a neuroinflammation models induced by lipopolysaccharide and on neuronal differentiation of hippocampal neural precursor cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Mar. 14; V. 16: 1537720. doi: 10.3389/fphar.2025.1537720.
30. Carullo N., Fabiano G., D’Agostino M. et al. New Insights on the Role of Marinobufagenin from Bench

- to Bedside in Cardiovascular and Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jul. 6; 24 (13): 11186. doi: 10.3390/ijms241311186.
31. Rutkoski R., Debarba L.K., Stilgenbauer L. et al. Selective (α)-l-Rhamnosylation and Neuroprotective Activity Exploration of Cardiotonic Steroids. *ACS Medical Chemistry Letters Journal*. 2024 Jan. 8; 15 (2): 280–286. doi: 10.1021/acsmchemlett.3c00517.
 32. Weidemann H., Sarsour A.D., Brodie C. Ouabain – a double-edged sword in tumor development and progression? a review of half a century. *Frontiers in Physiology*. 2025 Oct. 03; V. 16: 1685871. doi: 10.3389/fphys.2025.1685871.
 33. Hoffmann A., Cheng G. Baltimore NF- κ B: master regulator of cellular responses in health and disease. *Immunity and Inflammation*. 2025; 1 (2): <https://doi.org/10.1007/s44466-025-00014-0>.
 34. Patel K., Jayantilal P.N., Rahul D. et al. Neuroprotectants: The Next Frontier in Neurology. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2026 Nov. 25; V. 18: doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1472_25.
 35. Cichon N., Saluk-Bijak J., Gorniak L. et al. Flavonoids as a Natural Enhancer of Neuroplasticity – An Overview of the Mechanism of Neurorestorative Action. *Antioxidants*. 2020 Oct. 23; 9 (11): 1035. doi: 10.3390/antiox9111035.
 36. Nowak A., Kojder K., Zielonka-Brzezicka J. et al. The Use of Ginkgo biloba L. as a Neuroprotective Agent in the Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Nov. 04; V. 12: 775034. doi: 10.3389/fphar.2021.775034.
 37. Zhu N., Rogers W.E., Heidary D.K. et al. Structural and biochemical analyses of the nuclear I κ B ζ protein in complex with the NF- κ B p50 homodimer. *Genes and Development*. 2024 Jul. 19; 38 (11-12): 528–535. doi: 10.1101/gad.351892.124.

References:

1. Lietzau G. Neurobiology Research on Neurodegenerative Disorders. *Journal of Brain Sciences*. 2024 Nov. 4; 14 (11): 1121. doi.org/10.3390/brainsci14111121.
2. Sanghai N., Tranmer G.K. Biochemical and Molecular Pathways in Neurodegenerative Diseases: An Integrated View. *Cells*. 2023 Sep. 20; 12 (18). 2318. doi: 10.3390/cells12182318.
3. Simons M., Levin J., Dichgans M. Tipping points in neurodegeneration. *Neuron*. 2023 Oct. 4; 111 (19): 2954–2968. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.031.
4. Abdullaev I., Gayibov U., Omonturdiyev S. et al. Molecular pathways in cardiovascular disease under hypoxia: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. *Journal of Biomedical Research*. 2025 Mar. 20; 39 (3): 254–269. doi: 10.7555/JBR.38.20240387.
5. Rehman M.U., Wali A.F., Ahmad A. et al. Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update. *Current Neuropharmacology*. 2019 Sep. 18; 17 (3): 247–267. doi: 10.2174/1570159X16666180911124605.
6. Levin L.A., Patrick C., Choudry N.B. et al. Neuroprotection in neurodegenerations of the brain and eye: Lessons from the past and directions for the future. *Frontiers in Neurology*. 2022 Aug. 12; 13 (964197): doi.org/10.3389/fneur.2022.964197.
7. Pekdemir B., Raposo A., Saraiva A. et al. Mechanisms and Potential Benefits of Neuroprotective Agents in Neurological Health. *Nutrients*. 2024. Dec. 18; 16 (24): 4368. doi: 10.3390/nu16244368.
8. Gao Y., Xu Y., Bai F., Puri R. et al. Factors that influence the Na⁺/K⁺-ATPase signaling and function. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Jun. 29; V. 16. doi:10.3389/fphar.2025.1639859.
9. Lopina O.D., Bukach O.V., Sidorenko S.V. et al. Na, K-ATP-ase As a Polyfunctional Protein: Biological Membrane: *Journal of Membrane and Cell Biology*. 2022; 39 (4): 271–282. In Russian.
10. Hajnajafi K., Iqbal M.A. Mass-spectrometry based metabolomics: an overview of workflows, strategies, data analysis and applications. *Proteome Sciences*. 2025 May 26; 23 (1): 5. doi: 10.1186/s12953-025-00241-8
11. Holbrook J., Kemper G., Hummon A.B. Quantitative mass spectrometry imaging: therapeutics & biomolecules. *Chemical Communications*. 2024 Jan. 22; V. 60. 2137–2151. doi: 10.1039/D3CC05988J.

12. Markina A.A., Kazanskaya R.B., Timoshina J.A. et al. Na⁺, K⁺-ATPase and Cardiotonic Steroids in Models of Dopaminergic System Pathologies. *Biomedicines*. 2023 Jun. 25; V. 11. 1820. doi.org/10.3390/biomedicines11071820.
13. Contreras R.G., Torres-Carrillo A., Flores-Maldonado C. et al. Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase: More than an Electrogenic Pump. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jun. 1; 25 (11): 6122. doi: 10.3390/ijms25116122.
14. Seredenin S.B., Gudasheva T., Vakhitova Y. Molecular Mechanisms and Pharmacological Targeting of Neuroprotection. *Molecular Neurology*. 2022. 1290–1298.
15. Reddy D., Kumavath R., Barh D. et al. Anticancer and Antiviral Properties of Cardiac Glycosides: A Review to Explore the Mechanism of Actions. *Molecules*. 2020 Aug. 7; 25 (16): 3596. doi: 10.3390/molecules25163596.
16. Wan Y., Liu J, Mai Y. et al. Current advances and future trends of hormesis in disease. *Npj Aging*. 2024 May 15; 10 (26). doi.org/10.1038/s41514-024-00155-3.
17. Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L. et al. Hormesis and Oxidative Distress: Pathophysiology of Reactive Oxygen Species and the Open Question of Antioxidant Modulation and Supplementation. *Antioxidants (Basel)*. 2022. 11 (8): 1613. doi: 10.3390/antiox11081613.
18. Wang D., Liu J., Zhu Q. et al. Ouabain Ameliorates Alzheimer's Disease-Associated Neuropathology and Cognitive Impairment in FAD4T Mice. *Nutrients*. 2024 Oct. 20; 16 (20): 3558. doi: 10.3390/nu16203558.
19. Ren J., Gao X., Guo X. et al. Research Progress in Pharmacological Activities and Applications of Cardiotonic Steroids. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jun. 02; V. 13: 902459. doi: 10.3389/fphar.2022.902459.
20. Fender J., Klöcker J., Boivin-Jahns V. et al. “Cardiac Glycosides”- Quo Vaditis? - Past, Present, and Future? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*. 2024 Jul. 15; 397: 9521–9531. doi: 10.1007/s00210-024-03285-3.
21. Kaur G., Devi S., Sharma A., Sood P. Pharmacological insights and role of bufalin (bufadienolides) in inflammation modulation: a narrative review. *Inflammopharmacology*. 2024 Jul. 16; 32 (5): 3057–3077. doi: 10.1007/s10787-024-01517-9.
22. Silva L.N.D., Garcia I.J.P., Valadares J.M.M. et al. Evaluation of Cardiotonic Steroid Modulation of Cellular Cholesterol and Phospholipid. *Journal of Membrane Biology*. 2021 Oct. 29; 254: 499–512. doi: 10.1007/s00232-021-00203-z.
23. Crane A.D., Militello M., Faulx M.D. Digoxin Is Still Useful, but Is Still Causing Toxicity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2024 Oct. 29; V. 91: 489–499. doi: 10.3949/ccjm.91a.23105.
24. Erdogan M.A., Kirazlar M., Yigitturk G. et al. Digoxin Exhibits Neuroprotective Properties in a Rat Model of Dementia. *Neurochemical Research*. 2022. Jan. 21; 47 (5): 1290–1298. doi: 10.1007/s11064-022-03528-w.
25. Badri S., Pavitra P., Sameena D. et al. A Review on Medicinal Plants Containing Glycosides. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2023. 6 (3): 8–15. doi: 10.37022/jpmhs.v6i3.91.
26. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules*. 2021 Apr. 29; 11 (5): 659. doi: 10.3390/biom11050659.
27. Ponce A., Flores-Maldonado C., Contreras R.G. Cardiac Glycosides: From Natural Defense Molecules to Emerging Therapeutic Agents. *Biomolecules*. 2025 Jun. 17; 15 (6): 885. doi: 10.3390/biom15060885.
28. Leite J.A., Cavalcante-Silva L.H.A, Ribeiro M.R. et al. Neuroinflammation and Neutrophils: Modulation by Ouabain. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jan. 31; V. 13: 824907. doi: 10.3389/fphar.2022.824907.
29. Cordeiro G.A., Faria J.A., Pavan L. et al. Evaluation of the neuroprotective potential of benzyldigoxin 15 against oxidative stress in a neuroinflammation models induced by lipopolysaccharide and on neuronal differentiation of hippocampal neural precursor cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Mar. 14; V. 16: 1537720. doi: 10.3389/fphar.2025.1537720.
30. Carullo N., Fabiano G., D’Agostino M. et al. New Insights on the Role of Marinobufagenin from Bench to Bedside in Cardiovascular and Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jul. 6; 24 (13): 11186. doi: 10.3390/ijms241311186

31. Rutkoski R., Debarba L.K., Stilgenbauer L. et al. Selective (α)-l-Rhamnosylation and Neuroprotective Activity Exploration of Cardiotonic Steroids. ACS Medical Chemistry Letters Journal. 2024 Jan. 8; 15 (2): 280–286. doi: 10.1021/acsmchemlett.3c00517.
32. Weidemann H., Sarsour A.D., Brodie C. Ouabain – a double-edged sword in tumor development and progression? a review of half a century. Frontiers in Physiology. 2025 Oct. 03; V. 16: 1685871. doi: 10.3389/fphys.2025.1685871.
33. Hoffmann A., Cheng G. Baltimore NF- κ B: master regulator of cellular responses in health and disease. Immunity and Inflammation. 2025; 1 (2): <https://doi.org/10.1007/s44466-025-00014-0>.
34. Patel K., Jayantilal P.N., Rahul D. et al. Neuroprotectants: The Next Frontier in Neurology. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2026 Nov. 25; V. 18: doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1472_25.
35. Cichon N., Saluk-Bijak J., Gorniak L. et al. Flavonoids as a Natural Enhancer of Neuroplasticity – An Overview of the Mechanism of Neurorestorative Action. Antioxidants. 2020 Oct. 23; 9 (11): 1035. doi: 10.3390/antiox9111035.
36. Nowak A., Kojder K., Zielonka-Brzezicka J. et al. The Use of Ginkgo biloba L. as a Neuroprotective Agent in the Alzheimer's Disease. Frontiers in Pharmacology. 2021 Nov. 04; V. 12: 775034. doi: 10.3389/fphar.2021.775034.
37. Zhu N., Rogers W.E., Heidary D.K. et al. Structural and biochemical analyses of the nuclear I κ B ζ protein in complex with the NF- κ B p50 homodimer. Genes and Development. 2024 Jul. 19; 38 (11-12): 528–535. doi: 10.1101/gad.351892.124.

Сведения об авторах:

1. **Тепляшина Елена Анатольевна**, к.биол.н., доцент, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, E-mail: elenateplyashina@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-8357-441X, Researcher ID: AAN-8547-2020, Author ID РИНЦ: 96478, Author ID Scopus: 56880351500.
2. **Шадрина Людмила Борисовна**, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, E-mail: shaliu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3502-6388, Researcher ID: AAN-2127-2020, Author ID РИНЦ: 1070125, Author ID Scopus: 57202955297.

Information about the author:

1. **Teplyashina E.A.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Senior Researcher of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, e-mail: elenateplyashina@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-8357-441X, Researcher ID: AAN-8547-2020, Author ID РИНЦ: 96478, Author ID Scopus: 56880351500.
2. **Shadrina L.B.**, Senior Lecturer of the Department of Biological Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Senior Researcher of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, e-mail: shaliu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3502-6388, Researcher ID: AAN-2127-2020, Author ID РИНЦ: 1070125, Author ID Scopus: 57202955297.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026