

ФЕРРОПТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Николаев А.А., Проватар Н.П., Каширская Е.И.

ФГБОУ ВО «Астраханский медицинский университет», Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru, provatarnatalia@gmail.com, kmn2001@mail.ru

Хотя клеточный метаболизм ЦНС требует железа в качестве окислительно-восстановительного металла для производства энергии, в основном для производства АТФ, нервная ткань уязвима для окислительного повреждения, вызванного избытком железа и снижением антиоксидантной системы. Цель этого обзора обсудить роль ферроптоза, недавно выявленной формы гибели клеток, в прогрессировании и токсичности ишемического и геморрагического инсульта. Хотя ферроптоз впервые был идентифицирован в раковых клетках, было показано, что общие ферроптотические механизмы при заболеваниях головного мозга являются результатом блокады системы хс-, истощения GSH, неактивности GPX4, инактивации липоксигеназы и/или накопления внутриклеточного железа. Ферроптоз может способствовать гибели нейронов, вызванной церебральной ишемией, и пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF) могут служить мишенью для положительного воздействия хелаторов металлов. До недавнего времени считалось, что только апоптоз, некроз и аутофагия вносят вклад в гибель нейронов после внутримозговой гемморрагии (ВЧГ). Однако экспериментальные данные показали наличие ферроптоза нейронов после ВЧГ *in vitro*, а также *in vivo*. Обнаружено, что ряд ингибиторов ферроптоза, в том числе Fer-1, DFO, N-ацетилцистеин и Trolox, способны спасти первичные нейроны коры головного мозга мыши от смерти, вызванной геминном и гемоглобином *in vitro*. Нейроны отличаются от других клеток головного мозга (астроцитов и олигодендроцитов) и клеток других органов своим метаболизмом, способностью к делению, функцией нервных импульсов, образованием цепей и т.д. Таким образом, когда нейроны подвергаются воздействию индукторов ферроптоза, они могут проявлять уникальные механизмы, которые еще не исследованы.

Ключевые слова: ферроптоз, железо, инсульт, глутатионпероксидаза-4, ингибиторы ферроптоза.

Ferroptosis in the Pathogenesis of Cerebral Circulation Disorders

Nikolaev A.A., Provatar N.P., Kashirskaya E.I.

Astrakhan Medical University, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru, provatarnatalia@gmail.com, kmn2001@mail.ru

Although the cellular metabolism of the CNS requires iron as a redox metal for energy production, mainly for the production of ATP, neural tissue is vulnerable to oxidative damage caused by excess iron and a decrease in the antioxidant system. The purpose of this review is to discuss the role of ferroptosis, a recently identified form of cell death, in the progression and toxicity of ischemic and hemorrhagic stroke. Although ferroptosis was first identified in cancer cells, it has been shown that common ferroptotic mechanisms in brain diseases result from хс-system blockade, GSH depletion, GPX4 inactivity, lipoxygenase inactivation, and/or intracellular iron accumulation. Ferroptosis may contribute to neuronal death caused by cerebral ischemia, and that hypoxia inducible factor (HIF) prolyl hydroxylases may be a target for the beneficial effects of metal chelators. Until recently, it was believed that only apoptosis, necrosis, and autophagy contribute to neuronal death after intracranial hemorrhage (ICH). However, experimental data have shown the presence of neuronal ferroptosis after ICH *in vitro* and also *in vivo*. A number of ferroptosis inhibitors, including Fer-1, DFO, N-acetylcysteine, and Trolox, have been found to be able to rescue primary neurons in the mouse cerebral cortex. from death caused by hemin and hemoglobin *in vitro*. Neurons differ from other brain cells (astrocytes and oligodendrocytes) and cells of other organs in their metabolism, ability to divide, function of nerve impulses, formation of circuits, etc. Thus, when neurons are exposed to exposed to ferroptosis inducers, they may exhibit unique mechanisms that have not yet been investigated.

Keywords: ferroptosis, iron, stroke, glutathione peroxidase-4, ferroptosis inhibitors.

В 2012 году Brent P. Стоквелл описал уникальную форму клеточной смерти, которая возникает в результате подавляющего железозависимого накопления летальных количеств активных форм кислорода на основе липидов, и назвал ее ферроптозом. Эта работа базировалась на том, что противоопухолевый препарат эрастин ингибирует транспорт цистина

через систему х - цистин / глутамат-транспортный агент (хСТ) для индукции гибели клеток в мутанте саркомы крысы Кирстен (KRAS) и других типах опухолевых линий. Было показано, что сульфгидрилцистеин быстро окисляется до цистина, в котором группы серы ковалентно связаны. Был клонирован переносчик цистина хСТ - это хлоридзависимый, неэлектрогенный и не требующий энергии транспортер, который стехиометрически обменивает анионный цистин на анионный глутамат. Он состоит из двух частей. Одна субъединица, SLC7A11, состоит из 502 аминокислот и имеет 12 доменов, перекрывающих мембрану; другая субъединица, 4F2hc, представляет собой гликопротеин клеточной поверхности с одним трансмембранным доменом, связанным с SLC7A11 одним дисульфидным мостиком. Транспортер обменивает внутриклеточный глутамат (5-10 мМ) на внеклеточный цистин [1]. Ферроптоз морфологически и биохимически отличается от других видов клеточной смерти. Это происходит без конденсации хроматина и редукции ядер, наблюдаемых при апоптозе, клеточном и органеллярном набухании при некрозе, а также без общих черт аутофагии. Морфологически от других форм смерти ее отличает только сморщивание митохондрий [2; 3]. Ферроптотическая гибель клеток связана с железозависимым механизмом и образованием крайне реактивных свободных радикалов, наряду с выраженным перекисным окислением мембранных фосфолипидов (ФЛ), богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), главным образом арахидоновой или адrenoкислотами, из молекул фосфатидилэтаноламина (ФЭ).

Перекисное окисление липидов является пусковым механизмом для активации ферроптоза. Пероксиды липидов (PL-ООН), в основном гидропероксиды липидов (L-ООН), обладают способностью вызывать повреждение липидного бислоя плазматической мембраны за счет ускоренного окисления липидов мембраны, что приводит к ферроптозу. Увеличение концентрации перекисей липидов может изменить структуру и функцию нуклеиновых кислот и белков. Клеточные липиды включают тысячи видов липидов, которые различаются по количеству, внутри- и внеклеточному распределению, функциям и типу клеток. Таким образом, чем выше концентрация свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в клетке, тем больше повреждение, вызванное гидроперекисным окислением липидов, и степень ферроптоза, которая может различаться в зависимости от заболевания и органа/ткани [4].

ПНЖК являются хорошими субстратами для самоокисления, потому что связи С-Н метиленовых групп, окруженные двойными связями углерод-углерод, являются одними из самых слабых известных связей С-Н. В структуру молекулы ПНЖК входят бис-аллильные атомы водорода, которые можно отщепить. Затем происходит перестройка резонансной радикальной структуры с последующим присоединением молекулярного кислорода с образованием пероксильного радикала и образованием первичного молекулярного продукта -

гидропероксида липида (L-ООН). ПНЖК этерифицируют мембранными фосфолипидами, такими как фосфатидилэтаноламин (ФЭ). Реакция этерификации катализируется членом семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз 4 (ACSL4), который связывает кофермент А с длинноцепочечными ПНЖК, которые затем можно использовать для этерификации лизофосфолипидов лизофосфатидилхолин-ацилтрансферазой 3 (LPCAT3); субстраты могут подвергаться пероксидации с образованием арахидоноиловой (АА) и аденоиловой (АДА) кислот, что может приводить к ферроптозу. Подавление фермента ACSL4 ингибирует ферроптоз за счет истощения субстратов для перекисного окисления липидов [4; 5].

Сложный баланс между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантной системой поддерживает клеточный гомеостаз, также присутствует в центральной нервной системе (ЦНС), удаляя опасные стимулы и контролируя окислительный стресс с помощью нескольких факторов [6]. Глутамат является каноническим возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе, который может «запускать» патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток (эксайтотоксичность), благодаря своей способности чрезмерно активировать синаптические и внесинаптические ионотропные рецепторы глутамата. Уязвимость в этом контексте возникает из-за экспрессии определенных подтипов рецепторов глутамата и уровня воздействия глутамата. Действительно, эксайтотоксичность возникает из-за нарушений гомеостаза глутамата при множестве неврологических состояний, включая инсульт [5]. К другим факторам относится система x_c^- , аминокислотный антипортер, поддерживает синтез глутатиона (GSH) и окислительную защиту. Ингибирование системы x_c^- вызывает быстрое падение внутриклеточного уровня глутатиона и гибель клеток, вызванную накоплением АФК липидного происхождения. Окисление липидов и белков приводит к воспалению и изменениям в ДНК и является причиной преждевременного старения, потери функций и гибели нейронов [6].

Железо жизненно важно для физиологии всех тканей человека. Однако при определенных условиях это может быть вредно, особенно для мозга. Хотя клеточный метаболизм ЦНС требует железа в качестве окислительно-восстановительного металла для производства энергии, в основном для производства АТФ, нервная ткань уязвима для окислительного повреждения, вызванного избытком железа и снижением антиоксидантной системы. В целом железо представляет собой обоюдоострый меч в метаболизме большинства тканей, и особенно в головном мозге. Хотя высокие метаболические потребности клеток головного мозга требуют железа в качестве окислительно-восстановительного металла для ферментов, продуцирующих АТФ, мозг очень уязвим к разрушительным последствиям чрезмерного окислительного стресса, вызванного железом, а также, как недавно было обнаружено, к ферроптозу. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) защищает мозг от колебаний

уровня системного железа. При патологических состояниях, особенно при острых патологиях головного мозга, таких как инсульт, ГЭБ нарушается, и пулы железа из крови получают внезапный доступ к паренхиме головного мозга, что имеет решающее значение для опосредования индуцированной инсультом нейродегенерации. Каждый тип клеток головного мозга реагирует на изменения экспрессии белков, участвующих в поглощении, оттоке, хранении и мобилизации железа, чтобы сохранить внутренний гомеостаз железа, при этом определенные органеллы, такие как митохондрии, демонстрируют специализированные ответы. Однако во время ишемии нейроны подвергаются воздействию избытка внеклеточного глутамата в присутствии высоких уровней внеклеточного железа; это вызывает чрезмерную активацию глутаматных рецепторов, что повышает поглощение железа нейронами и последующее перепроизводство мембранных пероксидов. Эта вызванная глутаматом гибель нейронов может быть ослаблена соединениями, хелатирующими железо, или молекулами-поглотителями свободных радикалов. Более того, разрыв сосудистой стенки при геморрагическом инсульте приводит к накоплению и лизису богатых железом эритроцитов в паренхиме головного мозга и последующему присутствию гемоглобина и гемового железа во внеклеточной среде, что способствует индуцированному железом перекисному окислению липидов и гибели клеток [7]. Явная идентификация ферроптоза *in vivo* затруднена из-за отсутствия специфических биомаркеров из-за нескольких факторов, которые могут быть связаны с ферроптотическим процессом. Однако имеются убедительные доказательства того, что ферроптоз причастен к патофизиологии нейродегенерации.

Ферроптоз включает одновременное накопление железа в головном мозге, истощение глутатиона и перекисное окисление липидов, что запускает каскад событий, включая активацию воспаления, окисление нейротрансмиттеров, нарушение нейронной связи, дегенерацию миелиновой оболочки, дисрегуляцию астроцитов, деменцию и гибель клеток. Перегрузка железом или свободным железом может инициировать перекисное окисление липидов в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и шванновских клетках.

Аномальное накопление железа в мозге было обнаружено при различных нейродегенеративных заболеваниях, но вклад перегрузки железом в патологию остаётся неясным. В группе характерных заболеваний, вызывающих перегрузку мозга железом, известных как «нейродегенерация с накоплением железа в мозге» (NBIA), было идентифицировано девять генов болезней. Накопление железа в мозге наблюдается в бледном шаре и других областях мозга при заболеваниях NBIA, которые часто связаны с тяжелой дистонией и аномалиями походки. Только два из этих заболеваний, ацерулоплазмиемия и нейроферритинопатия, напрямую вызваны нарушениями метаболизма железа, в основном в астроцитах и нейронах соответственно. Понимание ранней молекулярной патофизиологии

этих заболеваний должно помочь понять роль железа и разработать конкретные терапевтические подходы [5-7].

Ферроптоз при инсульте. Статистические данные по эпидемиологии инсультов головного мозга в нашей стране за последние 15-20 лет показывают неуклонный рост количества этих заболеваний. Инсульт занимает пятое место среди всех причин смерти после болезней сердца, рака, хронических заболеваний нижних дыхательных путей и непреднамеренных травм / несчастных случаев. Каждый год около 400 000 человек переносят новый или повторный инсульт, 87% из которых - ишемические инсульты [8]. Ишемический инсульт возникает, когда кровоснабжение определенных участков головного мозга ограничивается вследствие окклюзии внутренней сонной, средней церебральной или позвоночной / базилярной артерий [9]. В результате истощение кислорода и питательных веществ может вызвать активацию клетками ишемического каскада, что приводит к окислительному стрессу, митохондриальной недостаточности и в конечном итоге к смерти. До того как ферроптоз был идентифицирован, уже было известно, что накопление железа усиливает повреждение нейронов во время реперфузии как по клиническим наблюдениям, так и на животных моделях ишемического инсульта [10]. Было показано, что хелатирование железа снижает реперфузионное повреждение у животных после ишемического события [11]. Авторы рекомендуют Дефероксамин (ДФО), представляющий собой высокоаффинный хелатор железа, для лечения перегрузки железом. Доклинические исследования показали, что системное введение ДФО предотвращает и лечит ишемический инсульт и внутримозговое кровоизлияние. В 2013 году Шпеер и другие предположили, что ферроптоз может способствовать гибели нейронов, вызванной церебральной ишемией, и что пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF) могут служить мишенью для положительного воздействия хелаторов металлов [12]. Они постулировали, что индуцируемый гипоксией фактор (HIF)-1 α опосредует широкую, эволюционно законсервированную эндогенную адаптивную программу к гипоксии, а манипуляции с компонентами пути HIF оказывают нейропротекторное действие при ряде неврологических заболеваний человека и экспериментальных моделях. Авторы подробно обсудили молекулярные компоненты одного аспекта гипоксической адаптации и развили представление о том, какие мишени в этом пути, по-видимому, наиболее созрели для предотвращения и восстановления нейродегенерации. Кроме того, была подчеркнута роль пролилгидроксилаз HIF в качестве новых мишеней для благотворного воздействия хелаторов металлов на ферроптоз *in vitro*, а также на животных моделях неврологических заболеваний. Положительные эффекты хелаторов железа в предотвращении ферроптоза были обусловлены ингибированием 2-оксоглутарата, кислородзависимых диоксигеназ и пролилгидроксилаз HIF,

но не прямым ингибированием реакции Фентона или образования активных форм кислорода. Затем, в 2017 году, исследование показало, что ингибирование ферроптоза защищает мышей от ишемически-реперфузионного повреждения в модели окклюзии средней мозговой артерии (МСаО), что указывает на то, что ферроптоз способствует гибели нейронов после ишемического инсульта. Интересно, что авторы обнаружили, как мыши с нокаутом ПО таубелку были защищены от гибели ферроптотических клеток после ишемически-реперфузионного повреждения [13].

Внутричерепное кровоизлияние (ВЧГ) составляет 10–30% всех случаев инсульта и связано с более высокими показателями смертности и заболеваемости, чем ишемический инсульт [14]. До недавнего времени считалось, что только апоптоз, некроз и аутофагия вносят вклад в гибель нейронов после ВЧГ [15]. Однако экспериментальные данные показали наличие ферроптоза нейронов после ВЧГ *in vitro*, а также *in vivo* [16; 17]. В 2014 году обнаружено, что (-) - эпикатехин, проникаемый для мозга флаванол, снижает раннее повреждение головного мозга после ВЧГ, частично за счет уменьшения отложения железа в мозге и экспрессии генов, связанных с ферроптозом [18]. В 2017 году Zille и другие обнаружили, что ряд ингибиторов ферроптоза, в том числе Fer-1, DFO, N-ацетилцистеин (который ингибирует ROS и реактивные липидные формы) и Trolox (аналог витамина E, нацеленный на реактивные виды липидов), способны спасти первичные нейроны коры головного мозга мыши от смерти, вызванной геминном и гемоглобином *in vitro* [19]. Кроме того, они обнаружили, что повышенные уровни фосфо-ERK1 / 2 были связаны с усилением ферроптоза нейронов и что U0126, ингибитор MEK, ингибировал этот механизм гибели клеток [17]. Примечательно, что при ферроптозе раковых клеток, вызванном нехваткой эрастина или аминокислот, более селективный и мощный ингибитор MEK PD0325901 не смог заблокировать гибель клеток. Авторы утверждали, что U0126 оказывает нецелевое действие и что сигнальный путь MEK-ERK1 / 2 не участвует в ферроптотическом механизме [20]. Интересно, что Зилле и другие обнаружили, что ингибитор некроптоза некростатин-1 также снижает индуцированную геминизмом гибель клеток и что обработанные клетки проявляют некротический фенотип с потерей целостности плазматической мембраны и распадом органелл *in vitro*, что указывает на то, что ферроптоз может быть ранней стадией некроза [21]. В то же время обнаружено, что Fer-1 предотвращает вызванную гемоглобином гибель нейронов и снижает дефицит активности GPX4 в культурах срезов головного мозга, а также спасает ферроптотические нейроны и снижает экспрессию циклооксигеназы-2 (Cox-2), индуцированной инъекцией коллагеназы модели ИСН у мышей [16].

Недавно Чжан и соавторы также показали, что окислительный стресс играет важную роль во вторичном повреждении головного мозга после внутричерепного кровоизлияния, но

лежащий в его основе механизм до конца не выяснен [22]. В последнее время антиоксидантный фермент глутатионпероксидаза 4 (GPX4) привлекает все большее внимание из-за его способности разрушать активные формы кислорода (АФК), которые являются основным индикатором окислительного стресса. Однако о роли GPX4 в ВЧГ не сообщалось. Это исследование было разработано для изучения изменений уровней белка, а также потенциальной роли и механизма GPX4 в SBI после ВЧГ с использованием крысиной модели Sprague-Dawley (SD) ВЧГ, индуцированной инъекцией аутологичной крови в правые базальные ганглии. Во-первых, уровни белка GPX4 в головном мозге снижались постепенно и достигали минимума через 24 часа после ВЧГ по сравнению с группой имитации. Во-вторых, генетическая сверхэкспрессия GPX4 эффективно повышала уровень GPX4 в головном мозге и явно облегчала дисфункцию нейронов, отек головного мозга, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), окислительный стресс и воспаление после ВЧГ. Напротив, ингибирование GPX4 с помощью специфического фармакологического ингибитора или генетического нокдауна усугубляло SBI после ВЧГ. Наконец, Ферростатин-1, химический ингибитор ферроптоза, был использован для изучения роли ферроптоза в повреждении головного мозга после ВЧГ. Результаты свидетельствуют о том, что ингибирование ферроптоза может значительно облегчить вторичные травмы головного мозга [SBI] после ВЧГ. Таким образом, эта работа показала, что GPX4 способствует SBI после ВЧГ, опосредуя ферроптоз. Следовательно, ингибирование ферроптоза с помощью специфических ингибиторов или активация GPX4 может быть потенциальной стратегией для уменьшения повреждения головного мозга, вызванного ВЧГ [22]. Было показано, что ферроптоз участвует в гибели нейронов после ВЧГ *in vitro* и *in vivo* [23]. Ингибирование ферроптоза после ВМК с помощью ферростатина-1 может облегчить гибель нейронов и улучшить неврологическую функцию. Ферроптоз также играет важную роль в раннем повреждении головного мозга после субарахноидального кровоизлияния (САК) [24]. Недавно получены данные, что лечение Iip-1 защищает клетки HT22 против индуцированного геминном повреждения и снижения неврологического дефицита и нейровоспаления после САК у мышей [25]. Кроме того, более ранние исследования подтвердили, что фактор 2, связанный с NF-E2 (Nrf2), многофункциональный сигнальный путь, который может контролировать более 250 генов [18], активируется и обеспечивает нейропротекцию после САК [22]. Уровень экспрессии Nrf2 напрямую связан с возникновением ферроптоза: увеличение экспрессии Nrf2 ингибирует ферроптоз; наоборот, его уменьшение способствует ферроптозу. Кроме того, с помощью трансмиссионной электронной микроскопии показано, что ферроптоз сосуществует с некрозом и аутофагией *in vivo* и что использование комбинации ингибиторов для нацеливания

на эти различные формы гибели клеток спасает нейроны от индуцированной гемоглобином токсичности лучше, чем любой ингибитор в отдельности [26].

Цель этого обзора состояла в том, чтобы обсудить роль ферроптоза, недавно выявленной формы гибели клеток, в прогрессировании и токсичности. Хотя ферроптоз впервые был идентифицирован в раковых клетках [1], было показано, что общие ферроптотические механизмы при заболеваниях головного мозга являются результатом блокады системы хс-, истощения GSH, неактивности GPX4, инактивации липоксигеназы и/или накопления внутриклеточного железа.

Нейроны отличаются от других клеток головного мозга (астроцитов и олигодендроцитов) и клеток других органов своим метаболизмом, способностью к делению, функцией нервных импульсов, образованием цепей и т.д. Таким образом, когда нейроны подвергаются воздействию индукторов ферроптоза, они могут проявлять уникальные механизмы, которые еще не исследованы.

Мы считаем, что ферроптоз является одной из наиболее важных форм гибели клеток при заболеваниях головного мозга и что углублённое изучение ферроптоза предоставит новые возможности для диагностики и терапевтического вмешательства.

Список литературы

1. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E., Patel D.N., Bauer A.J., Cantley A.M., Yang W.S. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012. vol. 149. no. 5. P. 1060-1072.
2. Bayır H., Anthonymuthu T.S., Tyurina Y.Y., Patel S.J., Amoscato A.A., Lamade A.M., Yang Q., Vladimirov G.K., Philpott C.C., Kagan V.E. Achieving Life through Death: Redox Biology of Lipid Peroxidation in Ferroptosis. *Cell Chem. Biol.* 2020. vol. 27. no. 3. P. 387–408.
3. Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., Coleman M., Brown G.C. Neuronal cell death. *Physiol. Rev.* 2018. vol. 98. no. 2. P. 813–880. DOI: 10.1152/physrev.00011.2017.
4. Sun Y., Chen P., Zhai B., Zhang M., Xiang Y., Fang J., Xu S., Gao Y., Chen X., Sui X. et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed. Pharmacother.* 2020. vol. 127. no. 1. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110108.
5. Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2019. vol. 1866. no. 12. P. 118535-118549. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535.
6. Mao H., Zhao Y., Li H., Lei L. Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2020. vol. 155. no. 1. P. 20–28. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001

7. DeGregorio-Rocasolano N., Martí-Sistac O., Gasull T. Deciphering the iron side of stroke: Neurodegeneration at the crossroads between iron dyshomeostasis, excitotoxicity, and ferroptosis. *Front. Neurosci.* 2019. vol. 13. no. 2. p. 85-97. DOI: 10.3389/fnins.2019.00085.
8. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульяновкин В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России // *Известия высших учебных заведений.* 2019. Т. 50. № 2. С. 112-132.
9. Исмагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // *Неврологический вестник.* 2005. Т. XXXVII. № 1-2. С. 67-76.
10. Fang K.M., Cheng F.C., Huang Y.L., Chung S.Y., Jian Z.Y., Lin M.C. Trace element, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biol Trace Elem Res.* 2013. vol. 152. no. 1. P. 66–74. DOI:10.1007/s12011-012-9596-1.
11. Hanson L.R, Roeytenberg A., Martinez P.M., Coppes V.G., Sweet D.C., Rao R.J., Marti D.L., Hoekman J.D., Matthews R.B., Frey W.H. 2nd, Panter S.S. Intranasal deferoxamine provides increased brain exposure and significant protection in rat ischemic stroke. *J. Pharmacol Exp Ther.* 2009. vol. 330. no. 3. P. 679–686. DOI:10.1124/jpet.108.149807.
12. Speer R.E., Karuppagounder S.S., Basso M., Sleiman S.F., Kumar A., Brand D., Smirnova N., Gazaryan I., Khim S.J., Ratan R.R. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases as targets for neuroprotection by “antioxidant” metal chelators: From ferroptosis to stroke. *Free Radic Biol Med.* 2013. vol. 62. no. 2. P. 26–36. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.026.
13. Tuo Q.Z., Lei P., Jackman K.A., Li X.L., Xiong H., Li X.L., Liuyang Z.Y., Roisman L., Zhang S.T., Ayton S., Wang Q., Crouch P.J., Ganio K., Wang X.C., Pei L., Adlard P.A., Lu Y.M., Cappai R., Wang J.Z., Liu R., Bush A.I. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke. *Mol Psychiatry.* 2017. vol. 22. no. 11. P. 1520–1530. DOI: 10.1038/mp.2017.171.
14. Li Q., Wan J., Lan X., Han X., Wang Z., Wang J. Neuroprotection of brain-permeable iron chelator VK-28 against intracerebral hemorrhage in mice. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2017. vol. 37. no. 9. P. 3110-3123. DOI: 10.1177/0271678X17709186.
15. Wang K.Y., Wu C.H., Zhou L.Y., Yan X.H., Yang R.L., Liao L.M., Ge X.M., Liao Y.S., Li S.J., Li H.Z., Gao L.L., Lin J.S., Huang S.Y. Ultrastructural changes of brain tissues surrounding hematomas after intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol.* 2015. vol. 74. no. 1–2. P. 28–35. DOI: 10.1159/000434631.
16. Li Q., Han X., Lan X., Gao Y., Wan J., Durham F., Cheng T., Yang J., Wang Z., Jiang C., Ying M., Koehler R.C., Stockwell B.R., Wang J. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI Insight.* 2017. vol. 2. no. 7. P. 90777. DOI: 10.1172/jci.insight.90777.

17. Li Q., Weiland A., Chen X., Lan X., Han X., Durham F., Liu X., Wan J., Ziai W.C., Hanley D.F., Wang J. Ultrastructural Characteristics of Neuronal Death and White Matter Injury in Mouse Brain Tissues After Intracerebral Hemorrhage: Coexistence of Ferroptosis, Autophagy, and Necrosis. *Front Neurol.* 2018. vol. 9. no. 2. P. 581-596. DOI: 10.3389/fneur.2018.00581.
18. Chang C.F., Cho S., Wang J. (-)-Epicatechin protects hemorrhagic brain via synergistic Nrf2 pathways. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014. vol. 1. no. 4. P. 258–271. DOI: 10.1002/acn3.54.
19. Zille M., Karuppagounder S.S., Chen Y., Gough P.J., Bertin J., Finger J., Milner T.A., Jonas E.A., Ratan R.R. Neuronal Death After Hemorrhagic Stroke In Vitro and In Vivo Shares Features of Ferroptosis and Necroptosis. *Stroke.* 2017. vol. 48. no. 4. P. 1033–1043. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015609.
20. Gao M., Monian P., Quadri N., Ramasamy R., Jiang X. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell.* 2015. vol. 59. no. 2. P. 298–308. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.
21. Zille M., Karuppagounder S.S., Chen Y., Gough P.J., Bertin J., Finger J., Milner T.A., Jonas E.A., Ratan R.R. Neuronal Death After Hemorrhagic Stroke In Vitro and In Vivo Shares Features of Ferroptosis and Necroptosis. *Stroke.* 2017. vol. 48. no. 4. P. 1033–1043. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015609.
22. Zhang Z., Wu Y., Yuan S., Zhang P., Zhang J., Li H. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2018. vol. 1701. no. 2. P. 112–125. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.09.012.
23. Chen J., Wang Y., Wu J., Yang J., Li M., Chen Q. The potential value of targeting ferroptosis in early brain injury after acute CNS disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2020. vol. 13. no 3. p. 110-119. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00110.
24. Li Y., Liu Y., Wu P., Tian Y., Liu B., Wang J. et al. (). Inhibition of ferroptosis alleviates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo via reduction of lipid peroxidation. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2021. vol. 41. no. 2. P. 263–278. DOI: 10.1007/s10571-020-00850-1.
25. Cao Y., Li Y., He C., Yan F., Li J.R., Xu H.Z. Selective ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 attenuates neurological deficits and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage. *Neurosci. Bull.* 2021. vol. 37. no. 4. P. 535–549. DOI: 10.1007/s12264-020-00620-5.
26. Li Q., Weiland A., Chen X., Lan X., Han X., Durham F., Liu X., Wan J., Ziai W.C., Hanley D.F., Wang J. Ultrastructural Characteristics of Neuronal Death and White Matter Injury in Mouse Brain Tissues After Intracerebral Hemorrhage: Coexistence of Ferroptosis, Autophagy, and Necrosis. *Front Neurol.* 2018. vol. 9. no. 2. P. 581-596. DOI: 10.3389/fneur.2018.00581.