

Мама
заговорить?

Бабуся
підє на
гойдалки?



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



**ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ
ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА**



СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (OH), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекидне окиснення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 до 21.06.2023 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування. У зображенні використано фотографії акторів.



Сучасні методи покращення тромболітичної терапії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

М.Д. Тончев

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», Полтава, Україна

Анотація. У лікуванні гострого ішемічного інсульту все частіше використовують реканалізаційну терапію. Однак приблизно у $1/3$ пацієнтів реканалізація супроводжується ішемічним/реперфузійним пошкодженням і клінічно проявляється погіршенням неврологічного статусу. Багато досліджень зосереджено на розкритті задіяних механізмів, щоб запобігти цим ураженням або ефективно їх лікувати. Відомо, що оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція значною мірою залучені в патогенез ішемічного/реперфузійного пошкодження. Однак незважаючи на багатообіцяючі результати, отримані в експериментальних дослідженнях, клінічні дослідження, в яких намагалися вплинути на окиснювальні шляхи, в основному не увінчалися успіхом. У статті представлено основні механізми, що призводять до ішемічного/реперфузійного пошкодження, такі як мітохондріальна дисфункція, ексайтотоксичність і оксидативний стрес, та наведено огляд клінічних випробувань з молекулами антиоксидантів із висвітленням останніх розробок і майбутніх стратегій.

Ключові слова: ішемічний інсульт, активні форми кисню, мітохондрії, оксидативний стрес, антиоксиданти, наночастинки, стовбурові клітини.

Вступ

Хоча належне управління судинними факторами ризику та збільшення використання профілактичних заходів у період з 1970-х до початку 2000-х років сприяли щорічному зниженню захворюваності на інсульт на 1–1,5% у країнах з високим рівнем доходу, ця патологія все ще залишається основною причиною інвалідності серед дорослих і 2-ю серед причин смертності в усьому світі [1]. Крім того, зростання поширеності цукрового діабету та ожиріння разом зі старінням населення, ймовірно, підвищать захворюваність на інсульт [2–4].

Лікування пацієнтів з ішемічним інсультом вступило в нову еру в 1995 р., коли Національним інститутом неврологічних розладів та інсульту (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) було опубліковано результати дослідження рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (recombinant tissue plasminogen activator — r-tPA), які показали, що відновлення кровотоку в перші 3 год після початку інсульту здатне врятувати значну частину гіпоперфузованої мозкової тканини і покращити результат для хворого [5]. Подальші випробування допомогли удосконалити методи реканалізації шляхом збільшення часового вікна до 4,5 год у певних підгрупах пацієнтів, використовуючи тромболізис та різні пристрої для механічного видалення тромбу протягом 24 год від початку інсульту [6–10].

Однак лише до 20% хворих із гострим ішемічним інсультом підходять для реканалізаційного лікування [11]. Крім того, показники успішної реканалізації становлять приблизно 46% для внутрішньовенного тромболізису, 63% — для внутрішньоартеріального тромболізису та 83% — для механічної тромбектомії. Реканалізація не зав-

жди приводить до ефективної реперфузії тканин, що призводить до погіршення неврологічного стану пацієнта через набряк головного мозку, геморагічну трансформацію або ішемічне/реперфузійне пошкодження [12]. Показано, що оксидативний стрес і нейрозапалення роблять значний внесок у розвиток цих ускладнень. Таким чином, розуміння механізмів ішемічного/реперфузійного пошкодження та пошук шляхів запобігання йому значно покращать результати лікування хворих із ішемічним інсультом [13].

Приблизно у $1/3$ пацієнтів реканалізація супроводжується ішемічним/реперфузійним пошкодженням і клінічно проявляється погіршенням неврологічного статусу. Незважаючи на перспективні результати, отримані в експериментальних дослідженнях, клінічні випробування, у яких намагалися вплинути на окиснювальні шляхи, в основному не мали успіху. Сьогодні багато досліджень, що проводять у країнах Європи та Азії, зосереджено на розкритті механізмів, що призводять до ішемічного/реперфузійного пошкодження, щоб запобігти цим ураженням або проводити ефективне лікування у разі їх виникнення. Пошук різних методик і майбутніх стратегій вирішення цієї проблеми проводиться і в Україні.

Оксидативний стрес у патофізіології ішемічного/реперфузійного пошкодження після гострого ішемічного інсульту

Оксидативний стрес являє собою дисбаланс між швидкістю утворення активних форм кисню (АФК) і здатністю біологічної системи очищувати ці високореактивні молекули [14]. Тканина мозку є особливо чутливою до оксидативного стресу у зв'язку з низкою особливостей, таких як:

- вона має найвищу метаболічну активність на одиницю маси порівняно з іншими органами;

Підготовлено за матеріалами: Jurcau A., Ardelean A.I. (2022) Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. Biomedicines, 10: 574. doi.org/10.3390/biomedicines10030574.

- має низький рівень антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, гемоксигеназа-1;
- після вивільнення нейромедіатори сприяють перевантаженню клітин кальцієм і в результаті свого метаболізму генерують АФК;
- клітини головного мозку мають більш високе співвідношення поверхні мембрани до об'єму цитоплазми, а плазмалема багата на холестерин, організована у вигляді ліпідних рафтів, містить поліненасичені жирні кислоти і дуже чутлива до окислювального пошкодження;
- мозок має нижчий рівень цитохром с-оксидази, що призводить до збільшення утворення супероксиду під час утворення аденозинтрифосфату (АТФ);
- залізо, що вивільняється з пошкодженої мозкової тканини, може каталізувати утворення вільних радикалів [15–18].

Відновлення кровопостачання ішемізованої тканини хоча й необхідне для відновлення аеробного метаболізму, однак також призводить до продукції АФК, що пригнічує здатність тканини мозку нейтралізувати ці АФК і призводить до посилення оксидативного стресу. Результати досліджень показали, що церебральна ішемія супроводжується підвищенням концентрації маркерів оксидативного стресу в сироватці крові [19–21].

Основними АФК є супероксид-аніони (O_2^-), гідроксильні радикали (OH^\cdot) та пероксид водню (H_2O_2), що утворюються внаслідок активності мітохондрій, циклооксигеназ, ліпоксигеназ, синтаз оксиду азоту (NOS), НАДФН-оксидази (NOX) і ксантинооксидази [22, 23]. Після утворення АФК взаємодіють з різними біологічними молекулами:

- АФК окиснюють, руйнують або розщеплюють білки, що призводить до агрегації білків, модифікації активності іонних каналів та інактивації ферментів [24];
- атакуючи вуглець-вуглецеві зв'язки поліненасичених жирних кислот, АФК ініціюють перекисне окиснення ліпідів, саморозповсюджувальний ланцюжок подій, що призводить до утворення нестабільних ліпідних радикалів, які далі реагують з киснем з утворенням ліпідних пероксильних радикалів [25]. Перекисне окиснення мембранних ліпідів змінює товщину ліпідного бішару, текучість та проникність мембрани;
- АФК можуть безпосередньо пошкоджувати дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), спричиняючи дволанцюгові розриви, структурні зміни, мутації ДНК або перехресні зв'язки білок — ДНК [26];
- вони також регулюють декілька сигнальних каскадів апоптозу та некрозу. АФК може активувати p53, ключову молекулу в індукованій АФК загибелі клітин [27], яка, у свою чергу, активує p53-активованій модулятор апоптозу (PUMA). АФК можуть відкривати перехідну пору мітохондріальної проникності (mitochondrial permeability transition pore — MPTP), що призводить до набухання мітохондрій і вивільнення цитохрому с, тим самим ініціюючи апоптоз [28]. Шлях мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen activated protein kinase — MAPK), який також запускається АФК, має три основних учасники: с-Jun NH_2 -кінцеву кіназу (с-Jun N-terminal kinase — JNK), кіназу 1/2, регульовану позаклітинним сигналом (extracellular signal-regulated kinase 1/2 — ERK 1/2), і p38 MAPK. У той час як ERK 1/2 відіграє суперечливу роль у загибелі клітин і, зда-

ється, володіє нейропротекторною дією проти ішемічного/реперфузійного пошкодження, JNK та p38 MAPK, активовані АФК через кіназу-1, що регулює сигнал апоптозу (apoptosis signal-regulating kinase 1 — ASK1), значною мірою спричиняють апоптоз під час реперфузії після ішемічного інсульту [15, 29, 30].

Мітохондрії як джерело АФК та їх роль у церебральному ішемічному/реперфузійному пошкодженні

Мітохондрії — «електростанції клітини» — генерують >90% АТФ у мозку шляхом β -окиснення жирних кислот, циклу Кребса та окисного фосфорилування [31]. Вони також використовують піруват з цитозольного гліколізу для відновлення флавінаденіндинуклеотиду та нікотинамідаденіндинуклеотиду, які беруть участь у передачі енергії до ланцюга транспортування електронів (electron transport chain).

Під час ішемії підвищується внутрішньомітохондріальний рівень кальцію, активуючи мітохондріальні фосфатази і призводячи до дефосфорилування комплексів окисного фосфорилування, особливо цитохрому с і цитохрому с-оксидази, і, зрештою, до втрати алостеричного інгібування АТФ [32]. Оскільки кисень як кінцевий акцептор електронів відсутній, окисне фосфорилування максимально активується за механізмом прямого зв'язку (feed-forward mechanism).

Мітохондрії відіграють ключову роль у рециркуляції клітин через аутофагію, доставляючи пошкоджені органели і білки до лізосом для остаточної деградації за допомогою багатоетапного процесу, який регулюється низкою сигнальних шляхів. У початковій фазі ішемії активація аутофагії відіграє захисну роль, запобігаючи вивільненню цитотоксичних речовин з дисфункційних мітохондрій, при цьому процес додатково активується шляхом реперфузії [33]. Однак тривала активація аутофагії призводить до збільшення руйнування клітин.

Мітохондріальний метаболізм, чутливість до МРТР і до кальцію змінюються залежно від віку та статі, що може пояснити гірший результат судинних подій у осіб похилого віку [34].

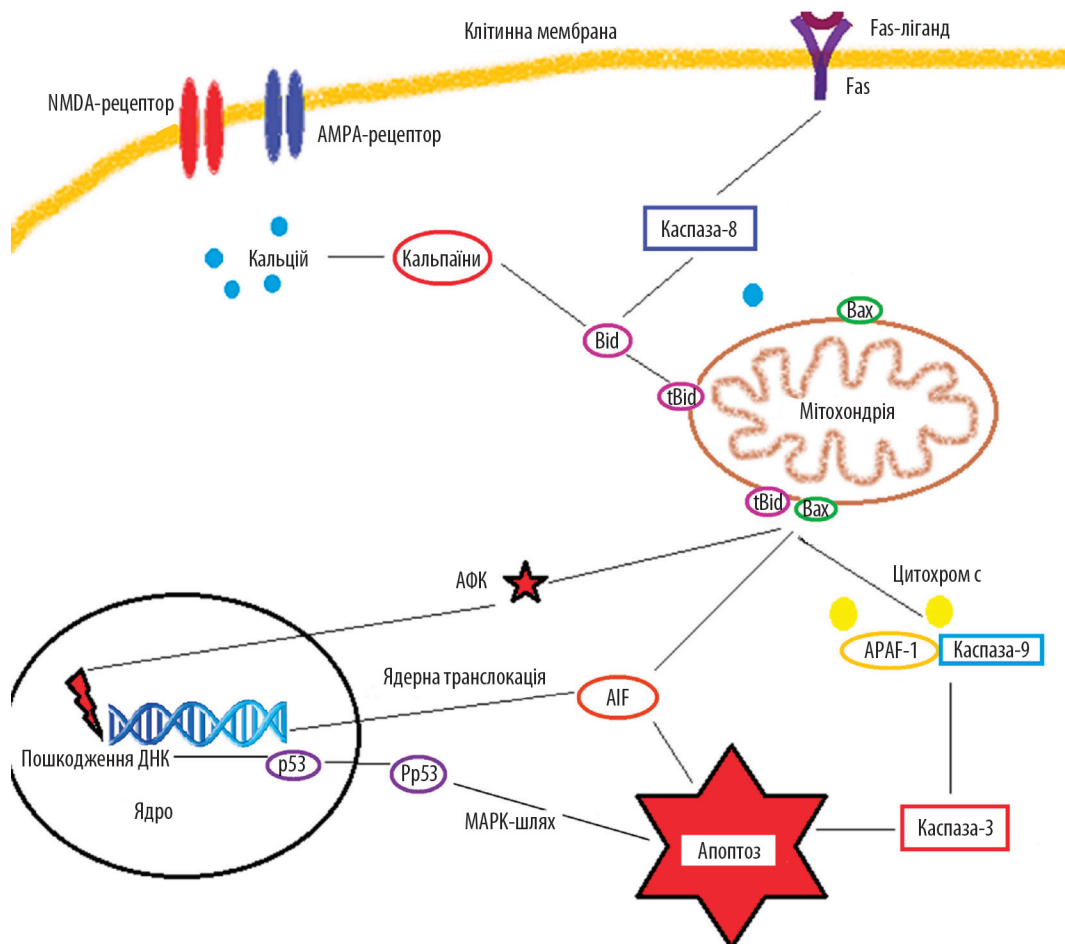
На [рисунок](#) показано множинні шляхи загибелі клітин після ішемії.

NOS як джерело АФК

Оксид азоту (NO) синтезується за допомогою реакції, що каталізується NOS. У центральній нервовій системі експресуються три типи останніх: нейрональна (nNOS) та ендотеліальна (eNOS), які є кальційзалежними і виробляють наномолярні рівні NO, а також індукційна (iNOS), яка не залежить від кальцію і виробляє мікромольні рівні NO [35].

На ранніх стадіях ішемії зниження кровотоку підвищує активність eNOS, що призводить до вироблення великих кількостей NO, які регулюють кровотік і захищають мікроциркуляторне русло головного мозку. Однак ексайтотоксичність глутамату та наступне перевантаження клітин кальцієм викликають утворення NO nNOS, що має нейротоксичний ефект. Після реперфузії підвищена експресія iNOS через NF- κ B-шлях призводить до надмірної кількості NO, яка може зберігатися до 7 днів [36].

NO також бере участь у руйнуванні гематоенцефалічного бар'єра і розвитку набряку мозку. Матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases — MMPs) послаб-

Рисунок Механізми загибелі нейрональних клітин при ішемії

AIF (apoptosis inducing factor) — фактор, що індукує апоптоз; APAF-1 (apoptotic protein activating factor-1) — фактор активації білка апоптозу-1; Bid, tBid, Bax — проапоптотичні білки.

люють гематоенцефалічний бар'єр, гідролізуючи білки щільних контактів та позаклітинного матриксу. MMP-2 активується одразу після церебральної ішемії, тоді як MMP-9 — на пізніших стадіях. Показано, що надмірна експресія eNOS або фармакологічне використання донора NO пригнічує експресію MMP-2 в ендотеліальних клітинах [8, 37].

NOX як джерело АФК

NOX являє собою ферментативний комплекс, який переносить електрони від НАДФН до молекул кисню через клітинну мембрану, таким чином утворюючи супероксид [23]. Судинні ізоформи NOX володіють нижчою активністю, продукуючи АФК, які використовуються головним чином у сигнальних каскадах, але після ішемії і особливо після реперфузії вони здатні продукувати високі рівні АФК, які посилюють оксидативний стрес [38]. Ймовірно, глюкоза, а не кисень, підвищує активність нейрональної NOX, що може пояснити несприятливий вплив гіперглікемії на результат інсульту і гірший прогноз при цій патології у хворих на цукровий діабет [39].

Ксантиноксидаза як джерело АФК

Ксантиноксидоредуктаза каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину та ксантину до сечової кислоти, відновлюючи при цьому НАД⁺ або молекулярний кисень. У стані спокою ксантиноксидоредуктаза існує як ксантиндегідрогеназа, яка надає перевагу НАД⁺ як донору елек-

тронів. Під час реперфузії, окиснення і протеолізу ксантиндегідрогеназа перетворюється у ксантиноксидазу, яка має більшу спорідненість до кисню як донора електронів і метаболізує гіпоксантин і ксантин з утворенням перексиду водню [40, 41].

Антиоксидантні сигнальні шляхи

Клітини також мають антиоксидантні сигнальні шляхи, які демонструють складну взаємодію з сигнальними шляхами клітинної смерті.

Одним з важливих механізмів є активація фактора-2, пов'язаного з еритроїдним ядерним фактором-2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 — Nrf2).

Nrf2 являє собою фактор транскрипції, який активує антиоксидантні білки, такі як супероксиддисмутаза марганцю, гемоксигеназа-1, НАДФН-хінонредуктаза 1, каталаза, глутатіонпероксидаза, пероксиредоксин-1 і білки теплового шоку, та інгібує прозапальні цитокіни, MMPs, iNOS, циклооксигеназу-2 та експресію молекул клітинної адгезії.

In vitro Nrf2 проявляє нейропротекторні властивості, пригнічуючи токсичність глутамату та перевантаження кальцієм [42]. *In vivo* Nrf2-нокаутовані миші більш сприйнятливі до ішемічного пошкодження мозку, набряку мозку та мають більший об'єм інфаркту [43].

Сиртуїни (SIRT 1–7) — група еволюційно консервативних НАД⁺-залежних лізиндеацетилаз і АДФ-рибозилаз, які беруть участь у багатьох клітинних процесах, таких як оксидативний стрес, апоптоз та енергетичний метаболізм, і які широко вивчаються при ішемічному/реперфузійному пошкодженні. Сприймаючи рівні НАД⁺, сиртуїни можуть ініціювати низку адаптивних реакцій, регулюючи метаболічну ефективність клітини.

Зокрема, SIRT 1 розташований переважно в ядрах нейронів, а також в астроцитах і мікроглії. Він активує сімейство факторів транскрипції FOXO. Встановлено, що FOXO3a може підвищувати активність поглинання АФК [44, 45]. Крім того, SIRT 1 зберігає кровотік і підтримує функцію мітохондрій. Його рівні знижуються при церебральній ішемії та продовжують знижуватися після реперфузії [46]. SIRT 6 також є ядерним сиртуїном, посттрансляційно модифікованим активними формами азоту. Однак виявлено, що він має шкідливий вплив при церебральній ішемії, посилюючи некротичну загибель клітин [46]. SIRT 3 — в основному мітохондріальний сиртуїн, який регулює енергетичний метаболізм і сприяє нейрозаступу від нейротоксичності, опосередкованої N-метил-D-аспаратом (N-methyl-D-aspartate — NMDA) [47].

Дефіцит глюкози та кисню під час церебральної ішемії заважає клітинам генерувати достатню кількість АТФ, що призводить до порушення активності Na⁺/K⁺АТФ-ази, клітинної деполяризації та вивільнення глутамату, який, діючи на рецептори NMDA та α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-пропіонової кислоти (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-propionic acid — AMPA), призводить до масованого притоку кальцію та натрію. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію призводить до збільшення АФК, які пошкоджують внутрішньоклітинні компоненти, у тому числі нуклеїнові кислоти. Пошкодження ДНК виявляється за допомогою полі-АДФ рибозних трансфераз (poly-ADP ribose transferases — PARPs), які утворюють полі-АДФ рибозні одиниці з НАД⁺ для активації відновлення ДНК. Надмірна активація PARPs може споживати до 80% внутрішньоклітинного НАД⁺, обмежуючи його доступність для інших ферментів, включаючи сиртуїни [46].

Під час гострого ішемічного інсульту пошкоджується не тільки нейрон, а й весь нейроваскулярний комплекс. АФК, активація NMDA-рецепторів, підвищений рівень кальцію, мітохондріальна дисфункція посилюють ішемічне/реперфузійне пошкодження головного мозку. Ішемічний каскад руйнує кожен компонент нейроваскулярного комплексу. Таким чином, стан пацієнта після гострої фази інсульту не покращується.

Перетворення знань про оксидативний стрес при ішемічному інсульті на терапевтичні підходи

На жаль, перетворення накопичених знань про внесок оксидативного стресу в пошкодження клітин при ішемічному інсульті на більш ефективні методи лікування виявилось складним завданням. Незважаючи на успіх у доклінічних випробуваннях, клінічне використання ряду молекул виявилось невдалим або дало непереконливі результати, що спонукало наукове співтовариство шукати причини цих розбіжностей, аби уникнути невдач у майбутньому.

Більшість доклінічних досліджень проводили на тваринних моделях транзиторної ішемії тривалістю 1–2 год, значно рідше — на моделях перманентної церебральної ішемії. Лише невеликий відсоток пацієнтів досягає реканалізації так рано. Терапевтичне часове вікно для ендovasкулярного лікування було подовжено до 24 год, але у багатьох хворих виникають повторні оклюзії або повторний інсульт, і успіх реканалізації також залежить від колатерального кровотоку [48, 49].

Показники успіху в доклінічних моделях визначаються розміром інфаркту, у той час як у клінічних дослідженнях кінцевою точкою є функціональний результат, і у людей може бути значна розбіжність між обсягом інфаркту і клінічним дефіцитом [50].

Інсульт зазвичай виникає у осіб похилого віку, з вираженою супутньою патологією, тоді як доклінічні дослідження проводять переважно із залученням молодих і здорових тварин. Так, старіння призводить до значного зниження здатності мозку відновлювати свої біохімічні та клітинні функції. Спостерігають більш високий рівень смертності зі збільшенням віку. Можливо, це пов'язано з вищим рівнем оксидативного стресу, мітохондріальною дисфункцією, викликаною старінням, а також наявністю супутніх захворювань, таких як цукровий діабет або артеріальна гіпертензія, які можуть впливати на ефективність нейропротекторної терапії. Крім того, у пацієнтів може спостерігатися низка постінсультних станів, таких як психічні розлади, зниження когнітивних функцій, обструктивне апное уві сні, які зазвичай не оцінюють на тваринних моделях [51].

Активация ендogenous антиоксидантного захисту

Вітаміни С і Е є одними з найбільш вивчених природних антиоксидантів. Обсерваційні дослідження за участю людей показали, що підвищення рівня вітаміну С у плазмі крові корелює зі зниженням частоти інсульту [52]. У дослідженнях на тваринах 4-тижневе попереднє лікування вітамінами С і Е знижувало ступінь перекисного окиснення ліпідів і об'єм інфаркту після оклюзії середньої церебральної артерії [53], але введення дегідроаскорбінової кислоти після оклюзії артерії у тварин з транзиторною оклюзією мозкової артерії не обумовлювало значного зменшення об'єму ураження [54]. Подібним чином дослідження на людях із застосуванням антиоксидантних вітамінних добавок не показали жодних переваг ані в гострий період інсульту, ані для профілактики [55, 56].

Запобігання утворенню АФК при церебральній ішемії

Іншою можливістю було б запобігання утворенню АФК в ішемізованій тканині.

Під час ішемії спостерігається надмірне вироблення АФК, а другий пік їх генерації відбувається після реперфузії, що свідчить про можливість втручання в цей процес.

Інгібування NOX може бути однією з можливостей, хоча поки неясно, яка ізоформа NOX і які типи клітин відіграють ключову роль у виробленні АФК, спричиненому ішемією/реперфузією [38]. NOX2 сприяє утворенню супероксиду, NOX4 — перекису водню [57, 58]. Миші з дефіцитом NOX2 і NOX4 мали менший розмір інфаркту [59]. Розробка селективних інгібіторів NOX, здатних націлюватися на конкретні ізоформи і не мати нецільових і побічних ефектів, може виявитися корисною при інсульті.

Інгібітор ксантиноксидази алопуринол, який застосовують при подагрі, може зменшувати утворення супероксиду, але, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, він не продемонстрував жодної користі в клінічних умовах [58, 60, 61].

Поглиначі вільних радикалів

Ліпоєва кислота переробляє вітамін Е і С і є поглиначем вільних радикалів та кофактором у мітохондріальних дегідрогеназних комплексах [62]. Застосування ліпоєвої кислоти зменшувало розмір інфаркту у тваринних моделях інсульту і покращувало функціональне відновлення [63, 64]. У ретроспективному дослідженні за участю 172 хворих із гострим ішемічним інсультом, яким було проведено тромболізис, 47 з яких отримували 600 мг α -ліпоєвої кислоти на добу, продемонстровано покращення результатів як через 3 міс, так і через 1 рік [65].

НХУ-059 продемонстрував зменшення розміру інфаркту в моделі постійної оклюзії середньої мозкової артерії у щурів, покращення функціональних результатів у мавп і зниження інвалідності через 90 днів при призначенні протягом 6 год після початку інсульту у 1722 пацієнтів у клінічному дослідженні SAINT I, однак проведене згодом клінічне випробування III фази (SAINT II), яке охопило 3306 осіб, не показало клінічної ефективності [66–69].

Метааналіз експериментальних досліджень з використанням U-74006F — потужного інгібітора індукованого вільними радикалами кисню перекисного окиснення ліпідів у мікросудинній та нервовій тканинах — виявив зменшення об'єму інфаркту майже на $\frac{1}{3}$ і покращення нейроповедінкових показників майже на 50% [70]. Але клінічні випробування за участю пацієнтів з інсультом були достроково припинені або через недостатню ефективність, або у зв'язку із занепокоєнням щодо безпеки. У метааналізі показано, що препарат фактично підвищує смертність та інвалідизацію після ішемічного інсульту [71].

Н-ацетилцистеїн — попередник глутатіону з вільною тіоловою групою, завдяки якій він може реагувати з АФК, — у моделях інсульту у щурів зменшував розмір інфаркту і покращував неврологічну оцінку [72].

Мелатонін — ендогенна молекула, синтезована в шишкоподібній залозі, — здатний ефективно поглинати киснево-центровані вільні радикали, пригнічувати окисне пошкодження біологічних молекул і посилювати антиоксидантний захист [73].

Цитиколін — природна сполука, яка, стабілізуючи клітинні мембрани та запобігаючи перекисному окисненню ліпідів, діє як антиоксидант [74]. Як і інші антиоксиданти, він продемонстрував ефективність на тваринних моделях шляхом зменшення об'єму ураження [75]. Однак дослідження ICTUS не показало його ефективності при гострому ішемічному інсульті середнього та тяжкого ступеня [76].

Едаравон являє собою ліпофільний поглинач вільних радикалів, який здатний поглинати супероксидні, гідроксильні та пероксидні радикали [77], він схвалений в Азії для лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом з 2002 р. [23].

Едаравон блокує ішемічний каскад при інсульті. За рахунок свого механізму дії препарат запобігає утворенню АФК в ішемізованій тканині. Молекула едаравону отримала світове визнання, зокрема в «International Journal of Stroke» опубліковано настанову Японського товариства з інсульту (Japan Stroke Society) 2021 р. з рекомендацією щодо застосування лікарського засобу у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом рівня доказовості В [78].

В експериментальних умовах едаравон зменшував активацію MMP-9 та спричинене t-PA пошкодження гематоенцефалічного бар'єра [79], збільшуючи можливість подовження часового вікна для проведення тромболітизму. Дійсно, у клінічному дослідженні едаравон покращував результати лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом при застосуванні водночас з реперфузійною терапією, при цьому 80% хворих демонстрували «чудове» або «добре» одужання порівняно з особами, які отримували едаравон після альтеплази (стан пацієнтів оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (Modified Rankin scale — mRS) та шкалою оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS)) [80]. Нещодавнє дослідження, яке охопило >10 тис. пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, показало, що введення едаравону протягом 48 год після ендovasкулярної ревааскуляризації асоційоване з більшою функціональною незалежністю під час виписки зі стаціонару, нижчою госпітальною летальністю та зменшенням внутрішньочерепної кровотечі [81].

Деградація вільних радикалів

Ебселен реагує з пероксинітритними радикалами та пригнічує глутатіонпероксидазоподібну активність [82]. У моделях інсульту у гризунів він зменшував розмір ураження і покращував відновлення, хоча при введенні після початку ішемії захисний ефект був більш помірним [83, 84]. У клінічних умовах 302 пацієнти, які отримували ебселен протягом 48 год від початку інсульту та продовжували лікування протягом 2 тиж, продемонстрували дещо кращий результат через 1 міс, але різниця між групою активного препарату та плацебо через 3 міс не досягла статистичної значущості [85].

Лубелузол інгібує глутамат-опосередкований шлях NOS, тим самим знижуючи рівні NO та продукцію пероксинітриту. У тваринних моделях він зменшував розмір інфаркту на 50% при введенні протягом 15 хв і на $\frac{1}{3}$ — через 30 хв після початку ішемії. Однак у клінічних дослідженнях лубелузол не покращив результат і спричинив порушення серцевої провідності та подовження інтервалу Q–T [86–88].

Антиоксиданти, спрямовані на мітохондрії

Мітохондрії як основний генератор АФК при церебральній ішемії та реперфузійному пошкодженні можуть бути привабливою мішенню. Однак досягнення високих внутрішньоклітинних концентрацій антиоксидантів може виявитися складним завданням і передбачає кон'югацію молекули антиоксиданту з ліпофільним катіоном для сприяння дифузії через мітохондріальну мембрану [58, 89].

Встановлено, що ендогенний антиоксидант коензим Q10 не уповільнює прогресування хвороби Паркінсона, нейродегенеративного захворювання, патофізіологія якого значною мірою пов'язана з оксидативним стресом [90].

Інший антиоксидант, націлений на мітохондрії, Mito-Q10, здатний зменшувати мітохондріальне утворення АФК, а також захищати мітохондрії від окисного пошкодження, спричиненого перекисом водню [91]. Хоча його інтенсивно досліджували при серцево-судинних і нейродегенеративних захворюваннях, він не був оцінений при ішемічному інсульті.

Нові експериментальні підходи

Вдихання газів є привабливим методом, оскільки вони здатні швидко проникати через біологічні мембрани і дифундувати в цитозоль, мітохондрії і навіть ядро. Сприятливі

ефекти з точки зору розміру інфаркту отримано за допомогою газоподібного водню при транзиторній оклюзії середньої мозкової артерії, нормобаричного кисню та інгаляцій NO [92].

Наразі оцінюються препарати, що активують Nrf2, такі як омавелоксолон та ауранофін.

Також показано, що активація SIRT 1 має нейропротекторний вплив при церебральному ішемічному/реперфузійному пошкодженні [93]. Ресвератрол активує сигнальні шляхи Sirt1-PGC-1 α , а також експресію нейротрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor), однак він має обмежену здатність перетинати гематоенцефалічний бар'єр [94].

Нещодавно визначено складні сигнальні каскади, що викликаються зв'язуванням гормону лептину з його рецепторами. Встановлено, що лептин пригнічує вивільнення пресинаптичного глутамату, сприяє мітохондріальному біогенезу, підвищує рівень супероксиддисмутази, а також має протизапальну дію [95].

МікроРНК є некодуючими РНК, які модулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Встановлено, що деякі з них здатні пригнічувати апоптоз, інші — можуть модулювати пластичність мозку та нейрозапалення після ішемічного інсульту, сприяючи ангиогенезу, нейрогенезу, олігодендрогенезу та астрогенезу, а також покращують функціональне відновлення, якщо їх вводити в період подовженого часового вікна після ішемічного інсульту (від днів до місяців після інсульту) [96, 97].

Клінічні випробування із застосуванням стовбурових клітин показали, що така терапія є безпечною та сприяє значному функціональному покращенню [98].

Новий дизайн препаратів шляхом диспергування або розчинення лікарського засобу в полімерній матриці, захоплення препарату всередині ліпідних везикул, інкапсуляція або адсорбція активних молекул на поверхні наночастинок здатні покращити фармакокінетику, фармакодинаміку та безпеку ліків і запобігти нецільовим взаємодіям. Невеликий розмір наночастинок, стабільність, тривалий період напіврозпаду в сироватці крові та здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр роблять їх перспективним підходом до доставки антиоксидантів при гострому ішемічному інсульті [99].

Враховуючи складну взаємодію між різними каскадами, які спричиняють пошкодження тканин після церебральної ішемії та реперфузії, а також поступове прогресування цих порочних шляхів, що триває від декількох днів до тижнів після ішемічного інсульту, ймовірно, підхід «один препарат — одна мішень» не дасть належних результатів. Найбільш перспективними вбачаються мультитаргетні препарати, активація ендогенних захисних механізмів і послідовний підхід з комбінацією кількох молекул. Питання щодо зменшення реперфузійного ушкодження після процедур реканалізації все ще залишаються відкритими. Для вирішення цієї проблеми в Україні група дослідників планує проведення експериментального дослідження Кса-Релі (Ксаврон (ебарафон) при реканалізаційному лікуванні інсульту), що стартує в червні 2023 р.



Список використаної літератури

- Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.*, 8: 355–369.
- Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. (2011) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980s: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 378: 31–40.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016) Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 387: 1377–1396.
- Li L., Scott C.A., Rothwell P.M.; on behalf of the Oxford Vascular Study (2020) Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century. Population-based study and systematic review. *Stroke*, 51: 1372–1380.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 333: 1581–1588.
- Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 359: 1317–1329.
- Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. *Stroke*, 30: 91–98.
- Alexandrov A.V., Köhrmann M., Soinne L. et al. (2019) Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: A multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.*, 18: 338–347.
- Smith W.S., Sung G., Starkman S. et al. (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. *Stroke*, 36: 1432–1438.
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. (2019) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50: e344–e418.
- De Sousa D.A., von Martial R., Abilleira S. et al. (2019) Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur. Stroke J.*, 4: 13–28.
- Rha J.-H., Saver J.L. (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38: 967–973.
- Jurcau A., Ardelean I.A. (2021) Molecular pathophysiological mechanisms of ischemia/reperfusion injuries after recanalization therapy for acute ischemic stroke. *J. Integr. Neurosci.*, 20: 727–744.
- Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M. et al. (2017) Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Med. Cell Longev.*, 2017: 8416763.
- Kalogieris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. (2012) Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.*, 298: 229–317.
- Simion A., Jurcau A. (2019) The role of antioxidant treatment in acute ischemic stroke: Past, present and future. *Neurol. Res. Surg.*, 2: 1–7.
- Cobley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. (2018) 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.*, 15: 490–503.
- Jurcau A., Simion A. (2021) Cognition, Statins, and Cholesterol in Elderly Ischemic Stroke Patients: A Neurologist's Perspective. *Medicina*, 57: 616.
- Polidori C.M., Cherubini A., Stahl W. et al. (2002) Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: Relationship to early outcome. *Free Radic. Res.*, 36: 265–268.
- Jurcau A. (2007) The role of antioxidant treatment in acute ischemic stroke: A clinical study. *Rom. J. Neurol.*, 6: 181–188.
- Menon B., Ramalingam K., Kumar R. (2020) Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke. *J. Neurosci. Rural Pract.*, 11: 156–159.
- Sun M.-S., Jin H., Sun X. et al. (2018) Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: An obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy. *Oxidative Med. Cell Longev.*, 2018: 3804979.
- Li W., Yang S. (2016) Targeting oxidative stress for the treatment of ischemic stroke: Upstream and downstream therapeutic strategies. *Brain Circ.*, 2: 153–163.
- Fucci L., Oliver C.N., Coon M.J., Stadtman E.R. (1983) Inactivation of key metabolic enzymes by mixed-function oxidation reactions: Possible implication in protein turnover and ageing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80: 1521–1525.
- Hall E.D., Braughler J.M. (1989) Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals in lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.*, 6: 303–313.
- Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroğlu M., Lunec J. (2003) Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.*, 17: 1195–1214.

27. Saito A., Hayashi T., Okuno S. et al. (2005) Modulation of p53 degradation via MDM2-mediated ubiquitylation and the ubiquitin–proteasome system during reperfusion after stroke: Role of oxidative stress. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 25: 267–280.
28. Vaseva A.V., Marchenko N.D., Ji K. et al. (2012) p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis. *Cell*, 149: 1536–1548.
29. Davis R.J. (2000) Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*, 103: 239–252.
30. Song J., Cho K.J., Cheon S.Y. et al. (2013) Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) is linked to neural stem cell differentiation after ischemic brain injury. *Exp. Mol. Med.*, 45: e69.
31. Russo E., Nguyen H., Lippert T. et al. (2018) Mitochondrial targeting as novel therapy for stroke. *Brain Circ.*, 4: 84–94.
32. Sanderson T.H., Reynolds C.A., Kumar R. et al. (2013) Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: Pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol. Neurobiol.*, 47: 9–23.
33. Ma S., Wang Y., Chen Y., Cao F. (2015) The role of autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Basis Dis.*, 1852: 271–276.
34. Fels J.A., Manfredi G. (2019) Sex differences in ischemia/reperfusion injury: The role of mitochondrial permeability transition. *Neurochem. Res.*, 44: 2336–2345.
35. Chen X.-M., Chen H.-S., Xu M.-J., Shen J.-G. (2013) Targeting reactive nitrogen species: A promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Acta Pharmacol. Sin.*, 34: 67–77.
36. Pradeep H., Diya J.B., Shashikumar S., Rajanikant G.K. (2012) Oxidative stress—assassin behind the ischemic stroke. *Folia Neuropathol.*, 50: 219–230.
37. Chang D.I., Hosomi N., Lucero J. et al. (2003) Activation systems for latent matrix metalloproteinase-2 are upregulated immediately after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 23: 1408–1419.
38. Tang X.N., Cairns B., Kim J.Y., Yenari M.A. (2012) NADPH oxidase in stroke and cerebrovascular disease. *Neurol. Res.*, 34: 338–345.
39. Suh S.W., Shin B.S., Ma H. et al. (2008) Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. *Ann. Neurol.*, 64: 654–663.
40. Suzuki G., Okamoto K., Kusano T. et al. (2015) Evaluation of neuronal protective effects of xanthine oxidoreductase inhibitors on severe whole-brain ischemia in mouse model and analysis of xanthine oxidoreductase activity in the mouse brain. *Neurol. Med.-Chir.*, 55: 77–85.
41. Nishino T., Okamoto K., Eger B.T. et al. (2008) Mammalian xanthine oxidoreductase—Mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS J.*, 275: 3278–3289.
42. Xu X., Zhang L., Ye X. et al. (2018) Nrf2/ARE pathway inhibits ROS-induced NLRP3 inflammasome activation in BV2 cells after cerebral ischemia reperfusion. *Inflamm. Res.*, 67: 57–65.
43. Liu L., Locascio L.M., Doré S. (2019) Critical role of Nrf2 in experimental ischemic stroke. *Front. Pharmacol.*, 10: 153.
44. Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. (2005) SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 α . *J. Biol. Chem.*, 280: 16456–16460.
45. Kalaivani P., Ganesh M., Sathya S. et al. (2014) Alteration in bioenergetic regulators, SirT1 and Parp1 expression precedes oxidative stress in rats subjected to transient cerebral focal ischemia: Molecular and histopathologic evidences. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 23: 2753–2766.
46. Khoury N., Koronowski K.B., Young J.I. et al. (2018) The NAD⁺-Dependent Family of Sirtuins in Cerebral Ischemia and Preconditioning. *Antioxid. Redox Signal.*, 28: 691–710.
47. Sundaresan N.R., Gupta M., Kim G. et al. (2009) SIRT3 blocks the cardiachypertrophic response by augmenting FOXO3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J. Clin. Invest.*, 119: 2758–2771.
48. Tymianski M. (2017) Combining neuroprotection with endovascular treatment of acute stroke: Is there hope? *Stroke*, 48: 1700–1705.
49. Campbell B.C.V., Christensen S., Tress B.M. et al. (2013) Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 33: 1168–1172.
50. Dávalos A., Blanco M., Pedraza S. et al. (2004) The clinical-DWI mismatch: A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology*, 62: 2187–2192.
51. Schwartz R.H., Bayley M., Lancôt K.L. et al. (2016) Post-stroke depression, obstructive sleep apnea, and cognitive impairment: Rationale for, and barriers to, routine screening. *Int. J. Stroke*, 11: 509–518.
52. Myint P.K., Luben R.N., Welch A.A. et al. (2008) Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20,649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk prospective population study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87: 64–69.
53. Zhang X.H., Lei H., Liu A.J. et al. (2011) Increased oxidative stress is responsible for severe cerebral infarction in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *CNS Neurosci. Ther.*, 17: 590–598.
54. Ducruet A.F., Mack W.J., Mocco J. et al. (2011) Preclinical evaluation of postischemic dehydroascorbic acid administration in a large-animal stroke model. *Transl. Stroke Res.*, 2: 399–403.
55. Rabadi M.H., Kristal B.S. (2007) Effect of vitamin C supplementation on stroke recovery: A case-control study. *Clin. Interv. Aging*, 2: 147–151.
56. Schürks M., Glynn R.J., Rist P.M. et al. (2010) Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Med.*, 341: c5702.
57. Serrander L., Cartier L., Bedard K. et al. (2007) Nox4 activity is determined by mRNA levels and reveals a unique pattern of ROS generation. *Biochem. J.*, 406: 105–114.
58. Shirley R., Ord E.N.J., Work L.M. (2014) Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. *Antioxidants*, 3: 472–501.
59. Chen H., Song Y.S., Chan P.H. (2009) Inhibition of NADPH oxidase is neuroprotective after ischemia-reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29: 1262–1272.
60. Itoh T., Kawakami M., Yamauchi Y. et al. (1986) Effect of allopurinol on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 17: 1284–1287.
61. Dawson J., Quinn T.J., Harrow C. et al. (2009) The effect of allopurinol on the cerebral vasculature of patients with subcortical stroke; a randomized trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 68: 662–668.
62. Zhang J.-F., Zhang Y.-L., Wu Y.-C. (2018) The role of SIRT1 in ischemic stroke: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Front. Neurosci.*, 12: 833.
63. Panigrahi M., Sadguna Y., Shivakumar B.R. et al. (1996) Alpha-lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. *Brain Res.*, 717: 184–188.
64. Choi K.-H., Park M.-S., Kim H.-S. et al. (2015) Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats. *Mol. Brain*, 8: 9.
65. Choi K.-H., Park M.-S., Kim J.-T. et al. (2016) Lipoic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes. *PLoS ONE*, 11: e0163484.
66. Zhao Z., Cheng M., Maples K.R. et al. (2001) NXY-059, a novel free radical trapping compound, reduces cortical infarction after permanent focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res.*, 909: 46–50.
67. Marshall J.W., Duffin K.J., Green A.R., Ridley R.M. (2001) NXY-059, a free radical-trapping agent, substantially lessens the functional disability resulting from cerebral ischemia in a primate species. *Stroke*, 32: 190–198.
68. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T. et al. (2006) NXY-059 for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 354: 588–600.
69. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al. (2007) NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 357: 562–571.
70. Sena E., Wheble P., Sandercock P., Macleod M. (2007) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of tirilazad in experimental stroke. *Stroke*, 38: 388–394.
71. Tirilazad International Steering Committee (2000) Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke*, 31: 2257–2262.
72. Khan M., Sekhon B., Jatana M. et al. (2004) Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. *J. Neurosci. Res.*, 76: 519–527.
73. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.-X. et al. (2016) Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J. Pineal Res.*, 61: 253–268.
74. Trovarelli G., de Medio G.E., Dorman R.V. et al. (1981) Effect of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on ischemia-induced alterations of brain lipid in the gerbil. *Neurochem. Res.*, 6: 821–833.
75. Bustamante A., Giralt D., García-Bonilla L. et al. (2012) Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: A meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J. Neurochem.*, 123: 217–225.
76. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. (2012) International Citicoline Trial on acute Ischemic Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: An international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 380: 349–357.

77. Higashi Y. (2009) Edaravone for the treatment of acute cerebral infarction: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 10: 323–331.
78. Miyamoto S., Ogasawara K., Kuroda S. et al. (2022) Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke. *Int. J. Stroke*, 17(9): 1039–1041.
79. Lukic-Panin V., Deguchi K., Yamashita T. et al. (2010) Free radical scavenger edaravone administration protects against tissue plasminogen activator induced oxidative stress and blood brain barrier damage. *Curr. Neurovasc. Res.*, 7: 319–329.
80. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y. et al. (2012) Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients — a preliminary study. *J. Neurol. Sci.*, 313: 132–136.
81. Enomoto M., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. (2019) Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. *Stroke*, 50: 652–658.
82. Shirley R., Ord E.N.J., Work L.M. (2014) Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. *Antioxidants*, 3: 472–501.
83. Namura S., Nagata I., Takami S. et al. (2001) Ebselen reduces cytochrome c release from mitochondria and subsequent DNA fragmentation after transient focal cerebral ischemia in mice. *Stroke*, 32: 1906–1911.
84. Takasago T., Peters E.E., Graham D.I. et al. (1997) Neuroprotective efficacy of ebselen, an anti-oxidant with anti-inflammatory actions, in a rodent model of permanent middle cerebral artery occlusion. *Br. J. Pharmacol.*, 122: 1251–1256.
85. Yamaguchi T., Sano K., Takakura K. et al. (1998) Ebselen in acute ischemic stroke: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke*, 29: 12–17.
86. Lesage A.S., Peeters L., Leysen J.E. (1996) Lubeluzole, a novel long-term neuroprotectant, inhibits the glutamate-activated nitric oxide synthase pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279: 759–766.
87. Diener H.C., Cortens M., Ford G. et al. (2000) Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-h inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke*, 31: 2543–2551.
88. Gandolfo C., Sandercock P., Conti M. (2002) Lubeluzole for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001924.
89. Murphy M.P. (2014) Antioxidants as therapies: Can we improve on nature? *Free Radic. Biol. Med.*, 66: 20–23.
90. Parkinson Study Group QE Investigators; Beal M.F., Oakes D., Shoulson I. et al. (2014) A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: No evidence of benefit. *JAMA Neurol.*, 71: 543–552.
91. Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Jankauskas S.S. et al. (2012) Mild uncoupling of respiration and phosphorylation as a mechanism providing nephron and neuroprotective effects of penetrating cations of the SkQ family. *Biochemistry*, 77: 1029–1037.
92. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. (2007) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.*, 13: 688–694.
93. Herskovits A.Z., Guarente L. (2014) SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*, 81: 471–483.
94. Shin J.A., Lee K.E., Kim H.S., Park E.M. (2012) Acute resveratrol treatment modulates multiple signaling pathways in the ischemic brain. *Neurochem. Res.*, 37: 2686–2696.
95. Ray A., Cleary M.P. (2017) The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 38: 80–97.
96. Dabrowska S., Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. (2019) Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. *J. Neuroinflamm.*, 16: 178.
97. Jurcau A., Simion A. (2022) Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.*, 23: 14.
98. Hess D.C., Wechsler L.R., Clark W.M. et al. (2017) Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.*, 16: 360–368.
99. Sandhir R., Yadav A., Sunkaria A., Singhal N. (2015) Nano-antioxidants: An emerging strategy for intervention against neurodegenerative conditions. *Neurochem. Int.*, 98: 209–226.

Current methods of improving thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke

M.D. Tonchev

CE «M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital», Poltava, Ukraine

Abstract. Recanalization therapy is increasingly used in the treatment of acute ischemic stroke. However, in about one third of these patients, recanalization is followed by ischemia/reperfusion injuries, and clinically to worsening of the neurological status. Much research has focused on unraveling the involved mechanisms in order to prevent or efficiently treat these injuries. What we know so far is that oxidative stress and mitochondrial dysfunction are significantly involved in the pathogenesis of ischemia/reperfusion injury. However, despite promising results obtained in experimental research, clinical studies trying to interfere with the oxidative pathways have mostly failed. The current article discusses the main mechanisms leading to ischemia/reperfusion injuries, such as mitochondrial dysfunction, excitotoxicity, and oxidative stress, and reviews the clinical trials with antioxidant molecules highlighting recent developments and future strategies.

Key words: ischemic stroke, reactive oxygen species, mitochondria, oxidative stress, antioxidants, nanoparticles, stem cells.

Інформація про автора:

Тончев Михайло Дмитрович — кандидат медичних наук, завідувач нейрохірургічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», Полтава, Україна.

Information about the author:

Tonchev Mykhailo D. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurosurgical Department of the CE «M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital», Poltava, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 31.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 28.04.2023