

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-8-34-39

РОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. Н. Оболенская*, О. С. Медведев¹

В обзоре приведены современные представления о патогенетических механизмах, ведущих к гибели клеток при ишемическом инсульте, и раскрывается иницирующая роль окислительного стресса для большинства из них. На примерах нейропротекторов, уже вошедших в клиническую практику, обоснована актуальность поиска новых лекарственных средств, обладающих нейропротекторными свойствами и имеющих в спектре биологических эффектов антиоксидантную активность.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нейропротекция; антиоксиданты.

Ишемический инсульт (ИИ) — повреждение ткани головного мозга (ГМ) и его функций, вызванное нарушением кровоснабжения определённого участка ГМ вследствие тромбоза или эмболии. Ишемический инсульт во всем мире является наиболее распространенным типом инсульта и ведущей причиной инвалидизации и смертности. Современные подходы к лечению ИИ основаны на быстром восстановлении кровотока лекарственными средствами (ЛС) или хирургическим путем в первые часы заболевания, хотя реканализация кровотока вызывает дополнительное свободнорадикальное реперфузионное повреждение.

В зависимости от величины кровотока зона ишемического повреждения может быть разделена на необратимо поврежденное ядро инфаркта и прилегающие ткани ишемической полутени — пенумбры. В центре зоны повреждения кровоснабжение отсутствует полностью; там формируется ядро инфаркта, которое состоит из мертвой и/или отмирающей ткани. Область вокруг ядра имеет обедненный кровоток (пенумбра) и составляет до половины общего объема поражения. Эту зону можно “спасти” с помощью ранней реперфузии, тем самым предотвратив увеличение размеров ядра за счет гибели нейронов пенумбры [2]. Кроме того, гибель первично ишемизированных нейронов впоследствии может повлечь за собой так называемую вторичную потерю других нейронов из-за утраты контакта с ишемизированными нейронами [12]. Именно сохранение полутеневых нейронов является главной целью нейропротекторной терапии [39, 41], для чего необходимо изучение процессов, воздействие на которые могло бы способствовать ограничению последствий ишемии ткани.

Ишемия вызывает воспаление и эксайтотоксичность, т.е. накопление избытка глутамата и аспартата, стимулирующих AMPA- и NMDA-рецепторы, ASICs (Acid-Sensing Ion Channels). Дальнейшие события: внутриклеточная кальциевая перегрузка, накопление активных форм кислорода и азота, повреждение ДНК и проявление разнонаправленной активности белка p53 — приводят к гибели клеток. Необходимо отметить, что наряду с эксайтотоксичностью и воспалением одним из начальных и повторяющихся звеньев в патогенезе ИИ является высвобождение свободно-радикальных форм кислорода и азота, являющееся непосредственной причиной повреждения ДНК, клеточных структур и дальнейшего развертывания цепи событий, ведущих к гибели клеток различными путями/механизмами (апоптоз, некроптоз, аутофагия, ферроптоз, партанатоз, фагоптоз и пироптоз) [55].

Апоптоз — наиболее обычная форма запрограммированной смерти нейронов после ИИ без какой-либо воспалительной реакции, приводящая к сжатию клеток и разрушению ядерной мембраны с образованием апоптотических телец [38, 41]. Важно отметить, что в нейронах зоны ишемической полутени апоптоз может быть обратим [47].

Некроптоз — это регулируемая некротическая гибель клеток с образованием некрисом [19], которая зависит от киназной активности протеинкиназы, взаимодействующей с рецептором, RIPK1, RIPK3 (receptor-interacting protein kinase 1, 3) и псевдокиназы, подобной домену киназы смешанного происхождения (MLKL, mixed lineage kinase domain like pseudokinase) [24].

Аутофагия — процесс поглощения цитозольных макромолекул и органелл мембранами с образованием аутофагосом для транспортировки в лизосомы для переваривания и переработки [31]. Превышение порогового уровня аутофагии и накопление аутофагосом,

¹ ОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”, кафедра фармакологии, Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1.

* e-mail: sliers@mail.ru

происходящее при гипоксии или ишемии, может привести к гибели клеток [10, 33].

Ферроптоз — железо-зависимая форма регулируемой клеточной смерти, связанная с железо-зависимым перекисным окислением липидов [20, 58]. Характерно, что в отдельных экспериментах ферроптоз удалось частично замедлить антиоксидантом — витамином E [50].

Партанатоз — это PARP 1-зависимая (poly(ADP-ribose)-polymerase 1) форма гибели клеток, которая может быть активирована повреждением ДНК и лизосом хроматина, вызванным окислительным стрессом [56].

Фагоптоз — процесс фагоцитоза живых нейронов клетками микроглии, которые являются резидентными мононуклеарными фагоцитами ЦНС [36]. В случае легкой транзиторной ишемии, т.е. в зоне пунубры нейроны могут выжить и в условиях стресса при воздействии внешних факторов, ингибирующих фагоцитоз [11].

Пироптоз микроглии, опосредованный каспазой-1, сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных факторов, индуцирующих гибель нейронов [14, 37, 61]. Интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β) является одним из основных провоспалительных цитокинов, опосредующих нейровоспаление в ГМ, и может непосредственно индуцировать гибель нейрональных клеток [17].

Механизмы гибели нейронов во время ИИ продолжают изучать, и, следовательно, поиск и разработка новых ЛС для нейропротекции остаются актуальными.

В настоящее время первой и главной целью ранней терапии является восстановление нарушенного мозгового кровообращения как первопричины ИИ. Для этого в пределах терапевтического окна используют реперфузионные технологии, включающие тромболитическую терапию, механическую тромбэкстракцию и их сочетание. Однако нарушения, развивающиеся в результате временной ишемии ГМ и последующей реперфузии, требуют лечения как в остром периоде заболевания, так и для профилактики дальнейших осложнений.

Результаты отечественных и зарубежных исследований позволили накопить опыт клинического применения ЛС с различным метаболическим действием, способствующих улучшению функционального исхода ИИ. Российские клинические рекомендации 2021 г. по лечению ишемического инсульта предлагают лекарственную терапию, направленную на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций, включающую несколько нейропротекторов с различным уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств. *Актовегин* — депротенинизированный гемодериват крови телят (уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности — 2) назначают с целью улучшения восстановления когнитивных функций и снижения риска постинсультной деменции в восстановительном периоде ИИ. *Винпоцетин* (уровень убедительности рекомендаций

— С, уровень достоверности доказательств — 4) назначают пациентам, перенесшим ИИ в системе ВСА (внутренней сонной артерии); вне острого периода заболевания рекомендуется применение винпоцетина с целью улучшения процессов церебральной микроциркуляции и функционального исхода заболевания. *Глицин* (уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности — 2) рекомендован пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в каротидной системе с целью улучшения противоишемической защиты ГМ, улучшения восстановления нарушенных неврологических функций и снижения риска 30-дневной летальности. *Семакс* — пептид метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности — 3) используют с целью улучшения восстановления неврологических функций. *Цитофлавин* — инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств — 2) применяют вне зависимости от локализации сосудистого поражения ГМ с целью более полного восстановления нарушенных неврологических функций. *Церебролизин* (уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 2) назначают вне зависимости от локализации сосудистого поражения ГМ с целью улучшения функционального исхода заболевания к 3 месяцу заболевания. *Цитиколин* (уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5) рекомендован пациентам с целью улучшения функционального исхода к 3 месяцу заболевания. *Холина альфосцерат* (уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3) назначают для уменьшения неврологического дефицита и увеличения способности пациентов к самообслуживанию. *Кортексин* — полипептиды коры ГМ скота (уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 2) и *мексидол* — этилметилгидроксипиридина сукцинат (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 2) рекомендованы пациентам с ИИ в каротидной системе с целью более полного восстановления нарушенных неврологических функций.

Подавляющее большинство вышеперечисленных ЛС демонстрируют уровень убедительности рекомендаций не выше В-С и достоверности доказательств не менее 2 – 5, что с позиций доказательной медицины не является абсолютно обоснованным (уровень А1). Наибольшим уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств обладает *мексидол* (уровень А2), обладающий уникальным комплексом эффектов: нейропротекторным, противогипоксическим, противоишемическим, ноотропным, вегетотропным, антистрессорным, анксиолитическим, противосудорожным, антиалкогольным, кардиопротекторным, ан-

тиатерогенным. Цереброваскулярная активность мексидола через ГАМК_A-ергические механизмы регуляции мозгового кровообращения проявляется в увеличении кровоснабжения именно в условиях ишемии ГМ. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом [2]. Однако чаще всего нейропротекторную эффективность мексидола связывают с антиоксидантными свойствами, обеспечивающими способность ингибировать свободнорадикальные процессы, подавлять перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышать активность супероксиддисмутазы, уменьшать эндотелиальную дисфункцию, улучшать параметры липидного спектра, оказывать позитивное влияние на реологические свойства крови, осуществлять мембранопротекцию [8, 9].

Поскольку окислительному стрессу принадлежит одна из ключевых ролей в патогенезе ИИ, нацеленные на него возможные фармакологические стратегии продолжают изучать и обсуждать [23]. Так, был протестирован терапевтический потенциал эбселена (миметик Grx — глутатионпероксидазы, скэвенджер ONOO• и ингибитор NOX — НАДФН-оксидазы), эдавараона (скэвенджер O^{2*}) и агента-ловушки радикалов дисульфтона натрия (NXY-059) для лечения ИИ. Клиническая эффективность была подтверждена для эбселена и эдавараона [52], а в 2004 г. ЛС *эдаравон* было включено в японские клинические рекомендации для лечения острого ИИ. Эдаравон может ингибировать гибель нейронов, противодействовать нейротоксичности, вызванной микроглией, и уменьшать длительное воспаление. Он также способен ингибировать ферроптоз, предотвращать окисление липопротеинов низкой плотности [32, 60]. Недавнее крупномасштабное ретроспективное исследование, проведенное в Японии и включавшее 10281 пациента с острым ИИ, показало, что раннее применение эдавараона в сочетании с ургентной эндоваскулярной реперфузионной терапией способствует улучшению функциональных показателей при выписке, снижению внутрибольничной смертности, уменьшению внутричерепного кровоизлияния [21].

Левокарнитин (L-карнитин) — ЛС с антигипоксическим, антиоксидантным и мембранопротективным действием улучшает метаболизм, кровоснабжение ГМ, микроциркуляцию и реологические свойства крови. Благодаря комплексному воздействию на основные звенья патогенеза ИИ, его применение в остром [1] и раннем [9] восстановительном периоде ИИ способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита и зависимости от посторонней помощи.

В клинической практике давно нашел применение **коэнзим Q10** — убихинон [26, 39], в том числе, в лечении нейродегенеративных заболеваний [49, 59]. Наряду с уже доказанной ролью окислительного стресса [26, 30, 34, 51] и, конкретно, эндогенных плазменных уровней CoQ10 [52] в патогенезе и прогнозе ИИ, пер-

вые исследования эффективности CoQ10 при данной патологии дали обнадеживающие результаты.

Коэнзим Q10 (CoQ10) — единственный эндогенный жирорастворимый антиоксидант, который образуется во всех тканях млекопитающих и является важным компонентом митохондриальной дыхательной цепи, где работает как донор и акцептор протонов [16]. Поэтому CoQ10 присутствует в мембранах всех клеток организма в двух формах — окисленной (убихинон) и восстановленной (убихинол). Убихинол, выступая в роли донора электронов, проявляет свойства активного антиоксиданта, способного к эндогенной регенерации благодаря наличию ферментативных систем, которые поддерживают его в восстановленной форме. Убихинол предотвращает ПОЛ, а также окисление белков и ДНК, опосредованное гидропероксидами липидов, восстанавливает активность других антиоксидантов (токоферола и аскорбата), превосходя их по эффективности [12, 18]. Редокс-статус CoQ10 — соотношение окисленной и восстановленной форм рассматривается в качестве маркера наличия окислительного стресса [43]. Основная часть CoQ10 в тканях находится в форме убихинола; например, в крови и печени его уровень достигает 95–96 %, в сердце — 61 %; в отдельных органах редокс-статус смещен в окисленную сторону: в головном мозге убихинола — только 23 % от общего содержания CoQ10, в легких — 25 % [28]. Обе молекулы гидрофобны, но убихинол содержит два дополнительных атома водорода, что увеличивает полярность “головы” молекулы убихинола [54].

Биодоступность убихинона при приеме внутрь крайне низкая: по некоторым данным не более 2 % [5, 62]. Недавно было показано, что абсорбция CoQ10 через кишечный эпителий происходит с участием транспортного белка NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1 protein), способствующего кишечной абсорбции и других жирорастворимых компонентов пищи, в том числе токоферола и холестерина [45]. Межиндивидуальные различия в количестве этого белка-транспортера, по-видимому, обуславливают высокую вариабельность биодоступности CoQ10 при приеме внутрь. На культурах нормальных и CoQ10-дефицитных эндотелиальных клеток, используемых в качестве модели гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), показано, что в норме транспорт CoQ10 в обе стороны происходит в связанном с липопротеидами виде по механизму транцитоза. При этом захваченные рецептором-скэвенджером SRB1 (scavenger receptor class B member 1) и рецептором конечных продуктов гликирования RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) липопротеиды удаляются из эндотелиальной клетки обратно посредством рецептора гликопротеидов низкой плотности (LDLR). Это нивелирует приток CoQ10 в клетки сосудистого эндотелия, в итоге делая ГЭБ непроницаемым для этого липопротеида. В культуре клеток с дефицитом CoQ10 плотные контакты разры-

ваются, открывая путь для проникновения веществ в ткань мозга между клетками эндотелия [57].

Имеются данные о лучшей биодоступности препаратов убихинола при приеме внутрь, по сравнению с препаратами убихинона [21, 34, 43]. Однако при таком сравнении нельзя исключать влияние лекарственной формы, в которой используются сравниваемые препараты: она может иметь большее значение, чем небольшие различия в химической структуре убихинона и убихинола.

В недавнем исследовании [29] показано, что введенный внутрь убихинол нестабилен в желудочно-кишечном тракте собак и подвергается окислению. Основываясь на этих результатах, автор статьи предполагает, что и в ЖКТ людей в кислой среде на пути между желудком и тонким кишечником большая часть убихинола из лекарственной формы будет окисляться до убихинона. То есть убихинол, принятый внутрь, по гипотезе W. V. Judy, будет абсорбироваться в виде убихинона. В лимфатической системе (или в процессе абсорбции) он будет восстановлен обратно до убихинола и в этой форме перейдет из лимфатической системы в кровообращение. Эти данные сводят к минимуму возможность существенных различий фармакокинетики и фармакодинамики между убихинолом и убихиноном при приеме внутрь.

При ИИ впервые нейропротекторный эффект CoQ10 при внутривенном введении показан в исследовании [15] на модели фокальной ишемии-реперфузии ГМ крысы (МСаО — middle cerebral artery occlusion, окклюзия средней мозговой артерии). Через 24 ч от начала реперфузии у животных контрольной группы в ишемизированном полушарии выявлен дефицит CoQ10 на 24 %. Введение раствора убихинона перед началом реперфузии обеспечивало через сутки снижение смертности в 2,4 раза, объема инфаркта ГМ на 67 %, улучшение неврологического статуса в 1,5 раза, по сравнению с контрольными животными.

В исследовании [46] на той же модели ИИ показана не менее высокая противоишемическая эффективность внутривенно введенного убихинола: предупреждение смертности, ограничение размера инфаркта ГМ и лучшее сохранение (в 1,5 раза) неврологического статуса через сутки. Данные МРТ, проведенной для каждого животного на 1 и 4 сут инсульта, показали увеличение зоны некроза в контрольной группе и отсутствие такового у животных, получивших парентерально убихинол. Соответственно, в группе животных с фармакологической поддержкой к 4 сут не происходило ухудшение неврологического статуса в отличие от животных контрольной группы.

Применив сходный протокол исследования (МСаО, в/в введение CoQ10) E. Ghasemloo et al. [25] также показали значительное снижение объема инфаркта, выраженности отека ГМ и неврологического дефицита.

CoQ10 способен оказывать противовоспалительные эффекты, влияя на экспрессию нескольких сотен ком-

патентных генов. В том же исследовании E. Ghasemloo et al. (2021) показано, что CoQ10 при внутривенном введении крысам после церебральной ишемии повышает содержание microRNA-149-5p, снижая уровень матриксных металлопротеаз и ряда провоспалительных цитокинов, что обеспечивает нейропротекцию и улучшение неврологического статуса. Еще одним из механизмов защитного действия CoQ10 при ИИ может быть его функционирование в комплексе с FSP1 — подавляющим ферроптоз белком (ferroptosis suppressor protein 1) [27].

Первые данные применения CoQ10 у пациентов с ИИ подтверждают его клиническую эффективность. Прямым поводом для применения CoQ10 стали выявленные в плазме пациентов в первые сутки ИИ сниженные более чем в 2 раза уровни CoQ10, СОД и повышенное содержание малонового диальдегида, которые находились в прямой взаимосвязи с выраженностью неврологического дефицита [52]. Прием CoQ10 (внутри 300 мг/день, 4 недели) в остром периоде ИИ обеспечивал пациентам к концу лечения значимо более высокие плазменные уровни CoQ10 и более успешное восстановление неврологических функций, в сравнении с группой пациентов, получавшей плацебо [48].

Таким образом, ряд данных свидетельствует о нейропротекторной эффективности CoQ10 при ИИ, проявляющейся в том числе клинически даже при приеме внутрь, несмотря на крайне низкую биодоступность. Повысить биодоступность и эффективность CoQ10 способно его внутривенное введение — наиболее приемлемое для пациента в ургентной ситуации. Основанием для подобных ожиданий служат данные фармакокинетики. Так, внутривенное введение крысам убихинона либо убихинола в форме раствора для инъекций (патент на изобретение RU2635993C1, 2017 г.) уже через 15 мин двукратно повышает содержание CoQ10 в ткани ГМ; повышенные уровни поддерживаются на протяжении 2 сут [6].

В настоящее время не существует зарегистрированных препаратов CoQ10 для парентерального введения. В то же время результаты экспериментальных исследований по внутривенному введению CoQ10 при инфаркте [4, 7] и ИИ [15, 25, 46] демонстрируют его высокий потенциал как противоишемического ЛС.

Таким образом, углубление представлений о патогенетических механизмах, лежащих в основе ИИ, раскрывает вовлеченность окислительного стресса в большинство из них. Поэтому по-прежнему актуален и продолжается поиск ЛС, обладающих нейропротекторными свойствами и имеющих в спектре биологических эффектов антиоксидантную активность. Клиническое применение эдаровона и мексидола для нейропротекции подтверждает перспективность этого направления поиска.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. К. Бодыхов, Л. В. Стаховская, К. А. Салимов, Чер И Сун, *РМЖ*, **9**(11), 588 (2011).
2. Т. А. Воронина, *Фарматека*, № 6(180), 28 – 31 (2009).
3. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
4. А. В. Иванов, Е. А. Городецкая, Е. И. Каленикова, О. С. Медведев, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, № 6, 736 – 739 (2013).
5. Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **9**(146), 288 – 291 (2008).
6. Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. Н. Оболенская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **55**(7), 3 – 7 (2021).
7. О. Ю. Куляк, Е. А. Городецкая, Е. И. Каленикова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(4), 8 – 11 (2018).
8. Л. В. Стаховская, Н. А. Шамалов, Д. Р. Хасанова и др., *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **117**(3, вып. 2), 55 – 65 (2017); doi: 10.17116 / jnevro2017 1173255-65.
9. Л. В. Чичановская, О. Н. Бахарева, К. Б. Сорокина, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **117**(12, вып. 2), 65 – 69 (2017); doi: 10.17116 / jnevro2017 11712265-69.
10. F. Adhami, G. Liao, Y. M. Morozov, et al., *Am. J. Pathol.*, **169**(2), 566 – 583 (2006); doi: 10.2353 / ajpath.2006.051066.
11. A. Alawieh, E. F. Langley, S. Tomlinson, *Sci. Transl. Med.*, 10(441), eaao6459 (2018); doi: 10.1126 / scitranslmed.aao6459.
12. A. Ayer, P. Macdonald, R. Stocker, *Annu. Rev. Nutr.*, **35**, 175 – 213 (2015); doi: 10.1146 / annurev-nutr-071714-034258.
13. T. Back, *Cell Mol. Neurobiol.*, **18**(6), 621 – 638 (1998); doi: 10.1023 / A:1020265701407.
14. J. Barrington, E. Lemarchand, S. M. Allan, *Brain Pathol.*, **27**(2), 205 – 212 (2017); doi: 10.1111 / bpa.12476.
15. M. A. Belousova, O. G. Tokareva, E. A. Gorodetskaya, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **67**(2), 103 – 109 (2016); doi: 10.1097 / FJC.0000000000000320.
16. M. Bentinger, M. Tekle, G. Dallner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **396**(1), 74 – 79 (2010); doi: 10.1016 / j.bbrc.2010.02.147.
17. D. Brough, P. J. Tyrrell, S. M. Allan, *Trends Pharmacol. Sci.*, **32**(10), 617 – 622 (2011); doi: 10.1016 / j.tips.2011.06.002.
18. R. Cervellati, E. Greco, *Helv. Chim. Acta*, **99**(1), 41 – 45 (2016); doi: 10.1002 / hlca.201500124.
19. M. Conrad, J. P. F. Angeli, P. Vandenamee, B. R. Stockwell, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **15**(5), 348 – 366 (2016); doi: 10.1038 / nrd.2015.6.
20. S. J. Dixon, K. M. Lemberg, M. R. Lamprecht, et al., *Cell*, **149**(5), 1060 – 1072 (2012); doi: 10.1016 / j.cell.2012.03.042.
21. M. Enomoto, E. Akira, Y. Hirishi, et al., *Stroke*, **50**(3), 652 – 658 (2019); doi: 10.1161 / STROKEAHA.118.023815.
22. E. M. Baisly, S. Barss, N. Guthrie, *J. Functional Food*, **1**(1), 65 – 73 (2009); doi: 10.1016 / j.jff.2008.09.010.
23. A. Jurcau, A. I. Ardelean, *Biomedicines*, **10**(3), 574 (2022); doi: 10.3390 / biomedicines 10030574.
24. L. Galluzzi, O. Kepp, S. Krautwald, et al., *Semin. Cell Dev. Biol.*, **35**, 24 – 32 (2014); https: // www.sciencedirect.com / science / article / abs / pii / S1084952 114000184.
25. E. Ghasemloo, S. Oryan, M. R. Bigdeli, et al., *Brain Res. Bull.*, **169**, 205 – 213 (2021); doi: 10.1016 / j.brainresbull. 2021.01.013.
26. F. M. Gutierrez-Mariscal, A. P. Arenas-de Larriva, L. Limia-Perez, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 7870 (2021); doi: 10.3390 / ijms21217870.
27. K. Hadian, *Biochemistry*, **59**(5), 637 – 638 (2020); doi: 10.1021 / acs.biochem.0c00030.
28. A. Ishikawa, Y. Homma, *Int. Braz. J. Urol.*, **38**(2), 230 – 234 (2012); doi: 10.1590 / S1677-55382012 000200011.
29. W. Judy, *Integrative Medicine*, **20**(5), 26 – 30 (2021); https: // www.webofscience.com / wos / alldb / full-record / MEDLINE:34803537.
30. A. Jurcau, A. I. Ardelean, *Biomedicines*, **10**(3), 574 (2022); doi: 10.3390 / biomedicines 10030574.
31. J. Kaur, J. Debnath, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **16**(8), 461 – 472 (2015); doi: 10.1038 / nrm4024.
32. K. Kikuchi, S. Tancharoen, N. Takeshige, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **14**(7), 13909 – 13930 (2013); doi: 10.3390 / ijms140713909.
33. M. Koike, M. Shibata, M. Tadakoshi, et al., *Am. J. Pathol.*, **172**(2), 454 – 469 (2008); doi: 10.2353 / ajpath.2008.070876.
34. M. Lalkovicova, V. Danielisova, *Neural. Regen. Res.*, **11**(6), 865 – 874 (2016); doi: 10.4103 / 1673-5374.184447.
35. P. H. Langsjoen, A. M. Langsjoen, *Clin. Pharmacol. in Drug Developm.*, **3**(1), 13 – 17 (2014); doi: 10.1002 / cpdd.73.
36. Q. Li, B. A. Barres, *Nat. Rev. Immunol.*, **18**(4), 225 – 242 (2018); doi: 10.1038 / nri.2017.125.
37. J. Li, J. H. Hao, D. Yao, et al., *CNS Neurosci Ther.*, **26**(9), 925 – 939 (2020); doi: 10.1111 / cns.13384.
38. M. D. Linnik, R. H. Zobrist, M. D. Hatfield, *Stroke*, **24**(12), 2002 – 2008 (1993); doi: 10.1161 / 01.STR.24.12.2002.
39. G. P. Littarru, L. Tiano, *Nutrition*, **26**(3), 250 – 254 (2010); doi: 10.1016 / j.nut.2009.08.008.
40. E. H. Lo, T. Dalkara, M. A. Moskowitz, *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**(5), 399 – 415 (2003); doi: 10.1038 / nrn1106.
41. J. P. MacManus, A. M. Buchan, I. E. Hill, et al., *Neurosci. Lett.*, **164**(1 – 2), 89 – 92 (1993); doi: 10.1016 / 0304-3940(93)90864-H.
42. M. A. Moskowitz, E. H. Lo, C. Iadecola, *Neuron*, **67**(2), 181 – 198 (2010); doi: 10.1016 / j.neuron.2010.07.002.
43. K. Matsuo, K. Kasai, K. Hosoe, I. Funachai, *Biomed. Chromatogr.*, **30**(4), 500 – 502 (2016); doi: 10.1002 / bmc.3570.
44. M. V. Miles, P. Horn, L. Miles, et al, *Nutrition Res.*, **22**(8), 919 – 929 (2002); doi: 10.1016 / S0271-5317(02)00402-5.
45. S. Nashimoto, Y. Takekawa, Y. Takekuma, et al., *Drug Metab. Pharmacokin.*, **35**(6), 527 – 533 (2020); doi: 10.1016 / j.dmpk.2020.08.002.
46. O. N. Obolenskaya, E. A. Gorodetskaya, E. I. Kalenikova, et al., *Antioxidants*, **9**(12), 1 – 17 (2020); doi: 10.3390 / antioxidants9121240.
47. D. Radak, N. Katsiki, I. Resanovic, et al., *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **15**(2), 115 – 122 (2017); doi: 10.2174 / 15701611156661 61104095522.
48. M. Ramezani, Z. Sahraei, L. Simani, et al., *Nutr. Neurosci.*, **23**(8), 640 – 645 (2020); doi: 10.1080 / 1028415X.2018. 1541269.
49. H. Rauchová, *Physiol. Res.*, **70**(Suppl. 4), S683-S714 (2021); doi: 10.33549 / physiolres.934712.
50. C. Rink, G. Christoforidis, S. Khanna, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **31**(11), 2218 – 2230 (2011); doi: 10.1038 / jcbfm.2011.85.
51. R. Rodrigo, R. Fernandez-Gajardo, R. Gutierrez, et al., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **12**(5), 698 – 714 (2013); https: // www.webofscience.com / wos / alldb / full-record / WOS:0003222 02100015.
52. T. M. De Silva, A. A. Miller, *Front. Pharmacol.*, **7**, article number 61 (2016); doi: 10.3389 / fphar.2016.00061.
53. L. Simani, F. Ryan, S. Hashemifard, et al., *J. Mol. Neurosci.*, **66**(1), 53 – 58 (2018); doi: 10.1007 / s12031-018-1115-1.
54. E. D. Tekin, S. Erkoc, *Mol. Simulation*, **36**(10), 763 – 771 (2010); doi: 10.1080 / 0892702100 3752838.
55. Q.-Z. Tuo, S.-T. Zhang, P. Lei, *Med. Res. Rev.*, **42**(1), 1 – 47 (2021); doi: 10.1002 / med.21817.
56. L. Virág, A. Robaszkievicz, J. M. Rodriguez-Vargas, F. J. Oliver, *Mol. Aspects Med.*, **34**(6), 1153 – 1167 (2013); doi: 10.1016 / j.mam.2013. 01.007.

57. L. Wainwright, I. P. Hargreaves, A. R. Georgian, et al., *J. Clin. Med.*, **9**(10), 3236 (2020); doi: 10.3390 / jcm9103236.
58. W. S. Yang, B. R. Stockwell, *Trends Cell Biol.*, **26**(3), 165 – 176 (2016); doi: 10.1016 / j.tcb.2015.10.014.
59. X. F. Yang, Y. L. Zhang, H. Xu, et al., *Curr. Topics in Med. Chem.*, **16**(8), 858 – 866 (2016); doi: 10.2174 / 1568026615666150827095252.
60. H. Yoshida, K. Sasaki, Y. Namiki, et al., *Atherosclerosis*, **179**, 97 – 102 (2005); doi: 10.1016 / j.atherosclerosis. 2004.10.037.
61. P. Xu, X. Zhang, Q. Liu, et al., *Cell Death Dis.*, **10**, 555 (2019); doi: 10.1038 / s41419-019-1777-9.
62. Y. Zhang, F. Aberg, E. L. Appelkvist, et al., *J. Nutr.*, **125**(3), 446 – 453 (1995); [https:// www.webofscience.com / wos / alldb / full-record / WOS:A1995QL0 2100006 /](https://www.webofscience.com/wos/alldb/full-record/WOS:A1995QL02100006/)

Поступила 29.04.22

THE ROLE AND POSSIBILITIES OF ANTIOXIDANT THERAPY FOR ISCHEMIC STROKE

E. I. Kalenikova¹, E. A. Gorodetskaya¹, O. N. Obolenskaya^{1,*}, and O. S. Medvedev¹

¹ Pharmacology Chair, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Lomonosovsky prosp. 27/1, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: sliers@mail.ru

The review presents modern concept of pathogenetic mechanisms leading to cell death during ischemic stroke and reveals the initiating role of oxidative stress in most cases. Based on the examples of neuroprotectors that have already entered clinical practice, expediency of the search for drugs possessing neuroprotective properties and having antioxidant activity in the spectrum of biological effects is substantiated.

Keywords: ischemic stroke; neuroprotection; antioxidants.