УДК 616-005.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19

Е. В. ИВАНОВ, С. А. ГАВРИЛОВА, В. Б. КОШЕЛЕВ

Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его коррекции

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1
E-mail: ivanovev101@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.03.21 г.; принята к печати 16.04.21 г.

Резюме

В обзоре рассмотрены современные представления о развитии ишемического повреждения головного мозга и основные терапевтические подходы. В настоящее время очерчен круг патологических факторов, влияющих на выживание нейронов и глиальных клеток в очаге ишемии: деполяризация, цитотоксический и вазогенный отек, кальциевая перегрузка, эксайтотоксичность, воспаление, повреждение свободными радикалами. Эффективная и быстрая реперфузия существенно улучшает состояние пациентов, но другие подходы к лечению инфаркта не вошли в клиническую практику. Исследуются десятки препаратов, направленных на компенсацию отдельных патогенетических звеньев инфаркта (нейропротекторы), но они оказываются неэффективны в крупных клинических исследованиях.

Причиной неэффективности нейропротекторных препаратов может быть недостаточное понимание значения мишени лекарственного средства. Многие эффективные в доклинических исследованиях препараты не были изучены в крупных клинических исследованиях. Дополнительные патогенетические механизмы, описанные в последнее десятилетие, расширяют наши знания о природе инфаркта головного мозга и могут служить перспективными направлениями для разработки новых терапевтических подходов.

***Ключевые слова**: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт головного мозга, нейропротекция, ишемия, ишемия/реперфузия, нейроиммунитет, свободные радикалы, отек головного мозга, эксайтотоксичность, кальциевая перегрузка*

Для цитирования: *Иванов Е. В., Гаврилова С. А., Кошелев В. Б. Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его коррекции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):5–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19.*

UDC 616-005.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19

E. V. IVANOV, S. A. GAVRILOVA, V. B. KOSHELEV

Brain acute ischemia mechanisms: implications to experimental and clinical treatment

M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991
E-mail: ivanovev101@gmail.com

Received 23.03.21; accepted 16.04.21

Summary

We have reviewed current understanding of ischemic brain damage and the main therapeutic approaches. Pathological factors affecting the survival of neurons and glial cells in the focus of ischemia are outlined: depolarization, cytotoxic and vasogenic edema, calcium overload, excitotoxicity, inflammation, free radical damage. Effective and rapid reperfusion significantly improves patient's survival and functional outcomes, but other approaches to brain infarction treatment did not approve their effectiveness in large clinical trials. Dozens of drugs (neuroprotectors) are being studied in order to compensate isolated pathological brain ischemia pathways and to increase cellular survival, but they were ineffective in large clinical trials.

The reason for the ineffectiveness of neuroprotective drugs may be a lack of understanding of the drug targets real importance. Many drugs that have shown promising results in preclinical studies have not been studied in large clinical trials until now. Additional pathogenetic mechanisms revealed in the last decade expand our knowledge about the brain infarction and may become promising directions for the development of new therapeutic approaches.

***Keywords**: ACE (Acute Cerebrovascular Event), brain infarction, neuroprotection, ischemia, ischemia/reperfusion, neuroimmunity, free radicals, brain edema, excitotoxicity, calcium overload*

For citation: *Ivanov E. V., Gavrilova S. A., Koshelev V. B. Brain acute ischemia mechanisms: implications to experimental and clinical treatment. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):5–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19.*

Введение

Эпидемиология острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) неутешительна: на протяжении всего времени исследования число случаев болезни растет, как и общее число смертей. В 2016 г. ОНМК диагностировали у 13,7 млн человек, из них умерли 5,5 млн [1]. Улучшение экономических показателей и качества системы здравоохранения уменьшает относительную смертность от ОНМК, при этом общее число заболевших растет. Так, в Китае на волне экономического роста заболеваемость ОНМК возросла с 128,3 случая на 100 тыс. человек в 1980 г. до 298,7 случая на 100 тыс. человек в 2013 г., при этом относительная смертность от ОНМК снизилась в 1,5 раза [2]. ОНМК также выходит на первые позиции в мире по количеству потерянных лет здоровой жизни (Disability Adjusted Life Years, DALY) и лет жизни, потерянных вследствие преждевременной смерти (Years of Life Lost, YLLs) [3]. Рост абсолютных значений смертности от ОНМК в развитых странах сопровождается замедлением снижения относительной смертности [4]. В высокой степени такой результат связан с недостаточным финансированием, которое смещено в сторону исследования других направлений в медицинской науке. В 2000-е гг. финансирование программ исследования новых препаратов для лечения ОНМК составляло около 10 % от финансирования исследований препаратов для лечения онкологических заболеваний [5].

Среди всех ОНМК инфаркт головного мозга составляет около 70 %. Ишемия развивается вследствие тромбоза или эмболии артерий, кровоснабжающих головной мозг. Эмболия чаще всего вызвана тромбами, которые могли образоваться в камерах сердца (фибрилляция желудочков, инфаркт миокарда, бактериальный эндокардит) или в крупных сосудах (атеросклероз сонных артерий). Реже встречаются септические, воздушные, жировые и парадоксальные венозные эмболы. Тромбоз сосудов головного мозга чаще всего связан с атеросклерозом, реже – с васкулитами или диссекцией артерий [6, 7]. Клинические проявления ишемического ОНМК зависят от области нарушенного кровообращения и связаны с высокой специализацией этих отделов головного мозга. В обзоре освещены общие аспекты патогенеза и лечения и основные направления разработок фармакологических препаратов, защищающих мозг от инфаркта головного мозга, не затрагивая специфических осложнений ОНМК определенной локализации.

Современные протоколы ведения ишемического ОНМК

В течение последних десятилетий утвердился консенсус в области оптимального протокола диагностики и лечения ОНМК на основе результатов существующих клинических исследований. Клинические рекомендации AHA/ASA 2019 г. и ESO 2008 г. с тематическими дополнениями 2010–2020 гг. предлагают схожие алгоритмы диагностики и лечения, за исключением небольших деталей [8, 9]. «Опорным камнем» ведения ОНМК в настоящее время является ранняя подготовка к возможному тромболизису. Для этого требуются быстрое распознавание симптомов ОНМК, экстренная транспортировка в клинику, оперативная дифференциальная лучевая диагностика ишемического и геморрагического ОНМК [10]. В случае обнаружения крупного тромба в течение 6 ч после начала ишемии лучшим лечением с высоким уровнем доказанности считается сочетание механической тромбоэктомии и тромболизиса. При небольших тромбозах или при отсутствии возможностей для выполнения тромбоэктомии тромболизис с помощью алтеплазы может быть проведен в течение 4,5 ч после начала ишемии [11, 12]. В последующем возможные осложнения реперфузии и тромболизиса уравновешивают возможную пользу от восстановления кровотока, и проведение вмешательства становится неоправданным.

Второй компонент лечения подразумевает контроль острых осложнений инфаркта головного мозга, а также факторов, усугубляющих течение ОНМК. К последним относятся высокое артериальное давление, низкая оксигенация, гипер- и гипогликемия, гипертермия. Некоторые из этих факторов должны быть купированы сразу (гипогликемия, гипертермия, низкая оксигенация), другие требуют тщательного клинического мониторинга [10]. Низкое артериальное давление (АД) при ОНМК опасно так же, как и высокое, поэтому активное снижение АД производят только при систолическом АД выше 180 мм рт. ст. [13, 14]. Гипогликемия существенно опаснее для головного мозга, чем гипергликемия, поэтому сахароснижающую терапию проводят только при строгом контроле концентрации глюкозы в крови. Результаты клинических исследований эффективности сахароснижающей терапии при ОНМК до настоящего времени остаются противоречивыми [15, 16].

Наиболее опасным острым осложнением ОНМК является отек головного мозга. Значительный отек не только приводит к вторичному повреждению тканей, но и угрожает жизни пациента [17–19]. В зависимости от степени отека и наличия угрозы вклинения головного мозга применяются осмотические диуретики, короткая гипервентиляция и хирургическая декомпрессия. Оказались неэффективны глюкокортикостероиды и барбитураты; несмотря на отсутствие положительных результатов, до настоящего времени продолжаются испытания различных форм локальной гипотермии [9, 20]. Нередкими осложнениями ишемического ОНМК являются эпилептические припадки. Согласно современным данным, терапия при их развитии не должна отличаться от обычной медикаментозной терапии при эпилепсии другой этиологии для данного типа судорог. Не рекомендовано профилактическое применение противосудорожных препаратов [8].

Третий компонент терапии инфаркта головного мозга предполагает предотвращение повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе ОНМК, риск которых многократно возрастает. Для этого пациенты обязательно получают терапию, направленную на этиологические факторы развития сердечно-сосудистых патологий (коррекция дислипидемии, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, сахарного диабета) и антитромботическую терапию [8–10].

Современные клинические рекомендации не включают в себя дополнительных лекарственных препаратов, которые могли бы непосредственно повлиять на ткани в очаге ишемического повреждения, ограничить распространение воспаления или защитить нейроны от реперфузионного повреждения [8, 9]. Препараты с указанными механизмами воздействия объединяют под зонтичным термином «нейропротекторы». Несмотря на сотни успешных доклинических исследований и некоторое число небольших успешных клинических испытаний, крупные клинические исследования не показали эффективности какого-либо из нейропротекторов [21–25].

Для большинства препаратов из этой группы многоцентровые исследования не были проведены или только планируются, существуют и другие причины, по которым ни один нейропротектор не дошел до широкого клинического применения при ОНМК [25]. Как было указано выше, общий объем финансирования исследований в этой области существенно ниже, чем, например, в онкологии. При большом числе прошедших доклинические исследования в различных научных учреждениях нейропротекторов дальнейшее финансирование полномасштабных испытаний большинства из них невозможно [5, 26]. Многие нейропротекторы воздействуют как на отрицательные, так и на положительные стороны патологических факторов. Например, в небольших концентрациях вещества являются сигнальными молекулами, активирующими приспособление клеток к гипоксии, а в больших концентрациях повреждают клетки [24, 25].

Далее рассмотрены общая картина патогенеза ишемического ОНМК, основные механизмы ишемического и реперфузионного повреждения мозга и группы препаратов, которые могут улучшить течение ОНМК, воздействуя на данное патологическое звено.

Основные звенья развития ишемического повреждения

Как правило, ишемическое ОНМК развивается остро на фоне полного недостатка кровоснабжения бассейна пораженной артерии. Центром зоны ишемии считается область, в которой кровоток снижен до критического уровня. В зависимости от метода измерения, в центре инфаркта кровоток снижается до 4,8–8,4 мл на 100 г ткани мозга. Ткани мозга с таким уровнем кровотока подвергаются некрозу вне зависимости от применяемых методов лечения и составляют ядро ишемического повреждения [27–29].

Вокруг ишемического ядра формируется так называемая область полутени (пенумбры), в которой степень гипоксии и повреждения клеток прогрессивно снижается в направлении от ядра ишемии к участкам коллатерального кровоснабжения. Кровоток в зоне пенумбры меньше 14,1–35 мл на 100 г ткани мозга [29]. Чем ближе к ядру ишемии находится нервная ткань, тем быстрее гибнут находящиеся в ней клетки. По некоторым данным, каждая минута продолжающейся ишемии приводит к гибели в среднем 1,9 млн нейронов, потере 14 млрд синапсов и 12 км нервных окончаний. При этом суммарные потери мозга за 1 ч ишемии соответствуют 3,6 года естественного старения [30].

Подвергнутые ишемии различной степени выраженности нейроны, клетки нейроглии и эндотелиальные клетки сосудов головного мозга переносят воздействие внутриклеточных метаболических нарушений, сдвига ионного баланса и осмотического статуса, летальной деполяризации, кальциевой перегрузки, образования свободных радикалов и других токсичных соединений, иммунной реакции с элементами аутоиммунитета, эксайтотоксичных медиаторов [31–37].

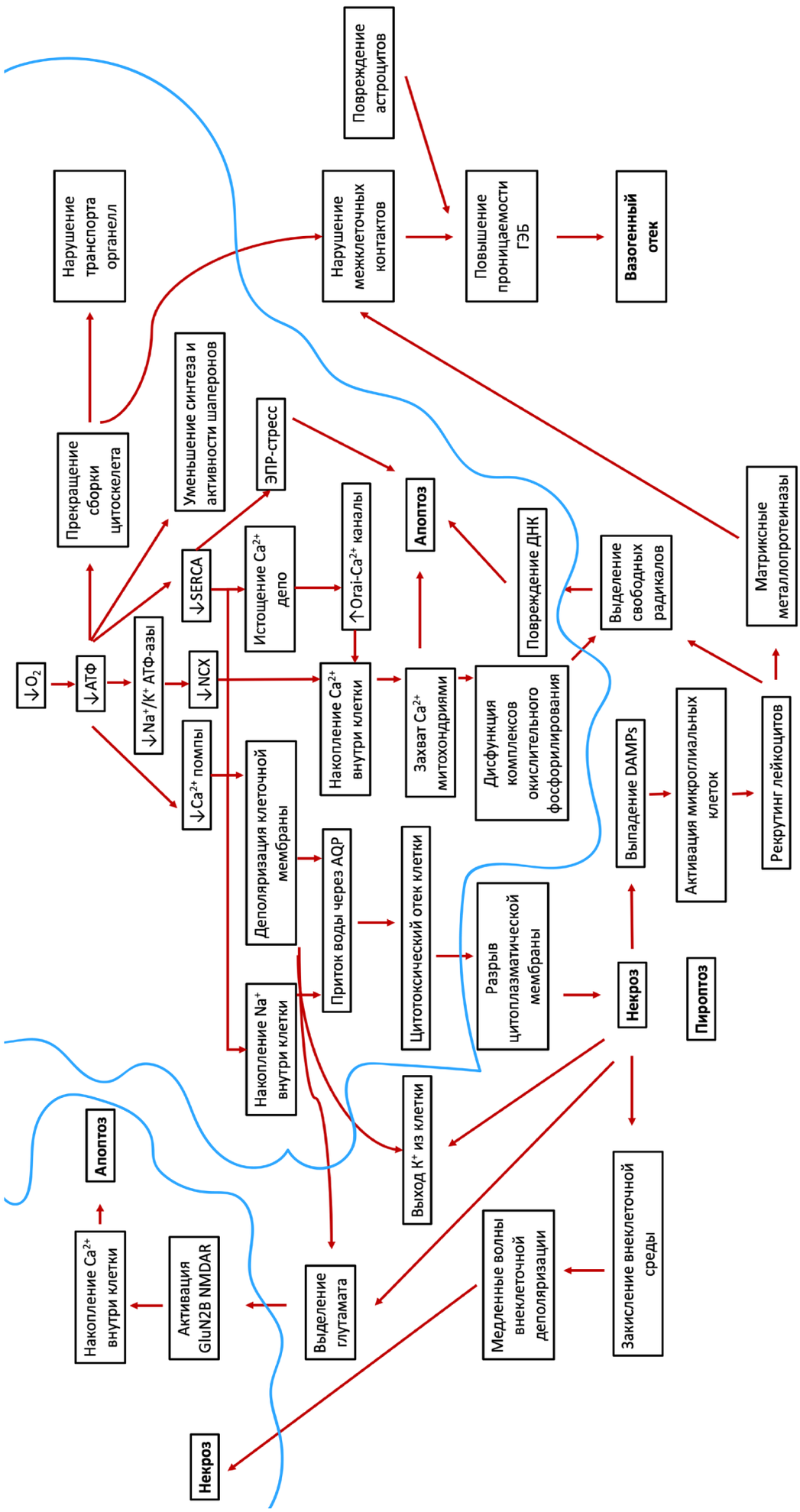
Снижение концентрации АТФ напрямую приводит к деполяризации мембраны, накоплению кальция в цитоплазме и выходу калия из клетки [38]. В результате деполяризации и разрушения клеток повышается концентрация глутамата, которые вызывает феномен эксайтотоксичности – повреждения нейронов посредством кальциевой перегрузки и запуска апоптоза [39, 40]. Кальций в составе с комплексами белков-регуляторов, как вторичный посредник, активирует кальцийзависимые пути апоптоза [38, 41, 42]. Митохондрии при ишемии активируют образование свободных радикалов и реализуют апоптоз [43, 44]. Общее нарушение ионных градиентов приводит к цитотоксическому отеку клеток, в результате чего происходит осмотический разрыв мембраны и некроз [17]. Распад нейронов и глиальных клеток приводит к увеличению концентрации калия и других токсичных метаболитов во внеклеточной среде [40]. Отдельно в литературе обсуждается вопрос о цитотоксическом действии микроэлементов, наиболее часто – ионов цинка, попадающих во внеклеточное пространство в результате работы синапсов возбуждающих нейронов [45]. Накопление внеклеточного K^+, наряду с другими причинами, вызывает волны медленной деполяризации, распространяющиеся от центра очага ишемии к его периферии и интактным тканям, при этом каждая волна расширяет область некроза [37, 46, 47].

В результате распада клеток и повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) происходит развитие выраженной иммунной реакции [48]. Клетки микроглии запускают воспаление в мозге, но при разрушении ГЭБ также вовлекаются лейкоциты, негативно влияющие на состояние нервной ткани. Участие в воспалительной реакции, наряду с ишемическим повреждением, приводит к потере функциональной активности глиальных клеток [49, 50].

Совокупность повреждающих факторов в течение суток при отсутствии лечения расширяет область ишемии в несколько раз. Наиболее эффективным средством для ограничения области ишемии является быстрая реперфузия. Далее мы рассмотрим более подробно отдельные компоненты повреждения клеток пенумбры, препараты, действующие на данное звено ишемического ОНМК, возможные причины их неудачного применения и перспективы развития.

Ионный дисбаланс и цитотоксический отек

Первичное повреждение нервной ткани при ишемии связано с истощением запасов АТФ в клетке из-за недостатка кислорода и субстратов. Общепринято, что нейроны являются наименее устойчивыми



Ишемический каскад при инфаркте головного мозга. Голубым контуром очерчены внутриклеточные события

Ischemic cascade after brain infarction. Blue edge outlines intercellular events

к гипоксии клетками, хотя толерантность к гипоксии существенно различается у нейронов с разной функциональной активностью. Наиболее активно потребляют кислород пирамидальные нейроны гиппокампа, в которых экстремальная гипоксия истощает запасы АТФ за 2–4 мин и вызывает критическую деполяризацию, приводящую к некрозу нейрона за 5 мин [51, 52]. Более устойчивые к гипоксии клетки начинают испытывать энергетический дефицит через 10–20 мин при уменьшении метаболической активности [52, 53]. Непосредственно уменьшение количества АТФ в клетке приводит к нарушению работы нескольких энергозависимых механизмов.

1. Нарушение работы первично-активных транспортеров. Инактивация натрий-калиевой АТФ-азы уменьшает активность вторично активных переносчиков, функционирующего за счет градиента концентрации натрия. Наиболее значимый из них – натрий/кальциевый транспортер (NCX) [54]. Уменьшается активность АТФ-зависимой кальциевой помпы. Дополнительно увеличению концентрации кальция в клетке способствует дисфункция АТФ-зависимых кальциевых насосов в ЭПР (SERCA) [55]. В результате значительно возрастает концентрация кальция в клетке, что также приводит к открытию кальций-зависимых каналов. Происходит выраженная деполяризация цитоплазматической мембраны [40].

2. В ЭПР прекращается синтез белков, в том числе белков теплового шока. В результате ферменты в клетке теряют свою конформацию, накапливаются неправильно свернутые белки. Это запускает один из механизмов запрограммированной клеточной гибели через димеризацию внутриклеточного рецептора IRE1 [56].

3. Нарушается образование цитоскелета, которое всегда происходит в steady-state-режиме («сборка-разборка»). В результате нарушается форма клетки, теряется направление ее отростков, нарушаются межклеточные и тканевые контакты и перемещение органелл, в том числе аксональный транспорт [57].

Совокупность патологических событий приводит к выраженной деполяризации цитоплазматической мембраны, накоплению натрия и кальция внутри клетки, внутреннее содержимое клетки становится гиперосмотичным, и через аквапориновые каналы поступает большое количество воды, приводя к цитотоксическому отеку. Значительный отек вызывает разрыв цитоплазматической мембраны, что необратимо ведет к некрозу [17]. Менее пострадавшие клетки испытывают отек митохондрий, связанный с кальциевой перегрузкой, в результате чего запускаются механизмы апоптоза [58].

Деполяризация нейронов вокруг очага ишемии сопровождается распространением медленных волн деполяризации, затрагивающих нейроны пенумбры, окружающие здоровые нервные ткани и мышцы сосудов. Скорость распространения волн деполяризации составляет 2–5 мм/мин, для клеток вокруг области некроза, как правило, они становятся причиной клеточной гибели [37]. В переживших волну деполяризации нейронах на 5–15 мин и более, в зависимости от состояния клетки, прекращается электрическая активность. Волна сопровождается усилением клеточного отека и закислением межклеточной жидкости (снижение pH с 7,3 до 6,9). Классическое объяснение медленных волн деполяризации включает в себя выход ионов калия из разрушенных клеток и выделение эксайтотоксичных медиаторов [46]. Распространение волн медленной деполяризации захватывает и глиальные клетки, вызывая в них опустошение кальциевых депо, однако последствия их участия пока точно не изучены [59]. В результате нарушения регуляции депо астроциты могут достаточно активно выделять кальций в межклеточное пространство [60].

В здоровых тканях распространение волн деполяризации вызывает кратковременный прирост кровотока на 100–200 % (на 1–2 мин), который сменяется длительной (1–2 ч) депрессией мозгового кровотока. В области пенумбры после инфаркта усиление кровотока практически не наблюдается, а степень снижения кровотока сильно варьирует в разных областях. Суммарно волны деполяризации вносят существенный вклад во вторичную ишемию нервной ткани после ОНМК [47].

Распространение деполяризации по тканям приводит к патологическому повреждению всех затронутых структур, включая сосуды пенумбры, ранее не вовлеченные в ишемию. Наряду с нейронами, эндотелиоциты экспрессируют на цитоплазматической мембране широкий спектр катионных каналов. В условиях закисления среды и повышения концентрации калия в межклеточной жидкости в эндотелии активируются pH-зависимые, кальцийзависимые и некоторые другие неселективные катионные каналы [36]. В результате этого происходит накопление ионов, отек эндотелия, и вода из просвета сосудов через эндотелиоциты перекачивается в межклеточную жидкость (ионный отек) [17]. Совокупность повреждающих факторов может привести к комплексному повреждению сосуда, в результате чего может сформироваться вазогенный отек головного мозга. И цитотоксический, и ионный, и вазогенный отеки могут иметь достаточно существенные клинические проявления, но последний в наибольшей степени угрожает острыми осложнениями ишемического ОНМК [17, 20, 21].

Клеточный и тканевой отек является основным следствием метаболических и ионных нарушений при инфаркте головного мозга. Неудивительно, что множество фармакологических воздействий направлено на уменьшение выраженности отека и предотвращение его формирования.

Осмотические диуретики применяются при выраженном клиническом отеке головного мозга, и они включены в современные рекомендации по лечению ОНМК [8, 9]. В течение длительного времени для лечения отека головного мозга пытались применять глюкокортикостероиды (дексаметазон), однако большое число клинических испытаний показали их неэффективность при ОНМК. Предотвращение цитотоксического отека связывают с блокаторами различных ионных каналов и переносчиков, а также аквапоринов. Пироксикам в модели ОНМК у крыс оказал не только противовоспалительное действие, но и блокировал аквапорины 4-го типа (AQP4), уменьшая размер зоны некроза. Селективный блокатор AQP-4 TGN-020 показал

существенную эффективность в доклинических исследованиях на грызунах, уменьшая отек головного мозга, зону ишемии, увеличивая выживаемость животных [61, 62]. В исследованиях на животных уменьшение отека после ОНМК также показали ингибитор катионных каналов глибенкламид и ингибитор натрий-калий-хлорного котранспортера буметанид. Глибенкламид увеличил выживаемость грызунов, уменьшил область инфаркта и отека, снизил частоту конверсии ишемического ОНМК в геморрагический [63–65]. В клиническом исследовании на 253 пациентах глибенкламид не изменил функциональные исходы через 6 месяцев и показал тенденцию, но не значимые различия к уменьшению риска смерти и инвалидности при тяжелом гемицеребральном ОНМК. По данным лучевой терапии, у пациентов, получавших глибенкламид, уменьшился отек головного мозга [66].

Кальциевая перегрузка и эксайтотоксичность

Неконтролируемое нарастание концентрации кальция в цитоплазме является ключевым патологическим нарушениям в нейрональных и нейроглиальных клетках после ишемии, если первичная деполяризация не приводит к некрозу. Кальций является вторичным мессенджером, но в норме его концентрация строго контролируется откачкой из цитоплазмы в ЭПР и во внеклеточную жидкость [38]. Дисфункция механизмов удаления кальция может сопровождаться дополнительной активацией кальциевых каналов эксайтотоксичными медиаторами (описано ниже). Кальций напрямую увеличивает активность многих протеаз, фосфолипаз и нуклеаз, запуская деструкцию внутриклеточных компонентов [67, 68]. При истощении кальциевых депо ЭПР запускает еще один механизм входа кальция из межклеточной жидкости: через депозависимые кальциевые каналы. В основном они состоят из Orai-субъединиц и отличаются по своим свойствам от типичных кальциевых каналов. У мышей, нокаутных по гену *Orai2*, область некроза после ишемического ОНМК существенно уменьшается [41].

Митохондрии являются резервным депо кальция: в норме кальций накапливается в ЭПР, но при значительном повышении его концентрации в цитоплазме активируются кальцийзависимые кальциевые каналы митохондрий. Значительный приток кальция внутрь митохондрий приводит к их деполяризации, нарушает метаболическую активность и запускает митохондриальный путь апоптоза [69]. При высокой концентрации кальция и деполяризации внутренней мембраны митохондрии формируется так называемая митохондриальная пора. Эта структура состоит из нормальных белков митохондриальной мембраны, которые при неблагоприятных условиях полимеризуются и образуют крупное отверстие, через которое в цитоплазму выходит цитохром С, который запускает нижележащие апоптотические каскады [67]. Апоптоз является более благоприятным процессом для ткани, чем некроз. Кроме того, апоптотические каскады требуют наличия АТФ для осуществления скоординированной деградации клетки. Такой путь характерен только для области пенумбры, где сохраняется достаточная концентрация кислорода и клетки поддерживают определенный энергетический баланс [58]. Апоптоз вызывает выраженную активацию воспалительной реакции, но безопасен для соседних клеток, в то время как некроз приводит к распространению внутриклеточных метаболитов. Последние не только являются иммуногенными сигналами, но и напрямую влияют на состояние нервной ткани, как было описано выше [70].

Нарастающее накопление кальция в синаптических терминалях приводит к неконтролируемому выделению нейромедиаторов, кроме того, медиаторы высвобождаются при разрушении нейронов и нейроглиальных клеток. Хотя этот процесс затрагивает все типы нейромедиаторов, практически не описаны последствия высвобождения тормозных медиаторов, таких как ГАМК. Избыток возбуждающих нейромедиаторов, в особенности глутамата, напрямую ассоциирован с эксайтотоксичностью – гибелью нейронов из-за чрезмерной активации [33]. Среди большого количества рецепторов глутамата особое значение придается N-метил-D-аспартатным рецепторам (NMDAR), которые при активации пропускают деполяризующий катионный ток [71, 72].

Накопление натрия и кальция в цитоплазме характерно для подвергнутых выраженной ишемии нейронов. В результате эксайтотоксичного действия глутамата кальциевая перегрузка затрагивает относительно сохранные нейроны в области пенумбры, в результате чего те подвергаются цитотоксическому отеку и апоптозу по тем же механизмам, что и деполяризованные ишемией клетки [73].

NMDAR является одним из наиболее распространенных рецепторов в ЦНС, кроме того, многие другие рецепторы запускают кальциевые токи в клетку. С чем может быть связано столь сильное различие в эффектах при обычной и эксайтотоксичной активации? Наиболее исследованная концепция в настоящее время предполагает, что связанные с эксайтотоксичностью NMDAR расположены не в тех же областях нейрона, что и участвующие в обычной генерации ПД рецепторы. Опасные для клетки NMDAR локализованы в большем количестве на экстрасинаптических участках цитоплазматической мембраны и ассоциированы с другим набором сигнальных белков [74]. Кроме того, «сигнальные» и «эксайтотоксичные» NMDAR состоят из разных субъединиц: первые образованы мономерами GluN2A, вторые – GluN2B. С-конец последних связан с белками каскадов клеточной гибели, таким образом, активация эксайтотоксичных глутаматных рецепторов может напрямую запускать апоптоз [75–77]. Кроме того, киназа DAPK1, активируемая последними, фосфорилирует С-конец GluN2B, облегчая ток кальция через NMDAR эксайтотоксичного типа, что замыкает петлю положительной обратной связи. Рядом с рецепторами также локализуется кальпаин I – активируемая кальцием протеаза, расщепляющая антиапоптотические белки, протективные рецепторы и транспортеры кальция [71, 72, 78].

Эксайтотоксичность была одним из наиболее полно и давно описанных механизмов гибели нейронов при ОНМК, поэтому большое число препаратов было разработано для уменьшения ее проявлений.

Большинство из них показали значимую эффективность в доклинических исследованиях и не показали или показали небольшую эффективность в клинических испытаниях. Для уменьшения деполяризации клеток и выделения глутамата использовали блокаторы натриевых и кальциевых каналов. Блокаторы натриевых каналов лифаризин и сипатригин показали незначительную клиническую эффективность в КИ II фазы. Препараты незначительно улучшали функциональные исходы через 90 суток, но не влияли на выживаемость пациентов и случаи тяжелых функциональных нарушений, дальнейшие исследования не проводились [79, 80].

Не показали клинической эффективности препараты и прекурсоры тормозных аминокислот, и блокаторы возбуждающих аминокислот [81–83]. Сульфат магния (магнезия) была выбрана по ряду действий, включая блокирование кальциевых каналов N-типа и уменьшение отека, но многочисленные клинические исследования не показали достаточных оснований для использования при ОНМК. В исследованиях, включавших в себя несколько тысяч пациентов, препарат не повлиял на смертность, риск тяжелых осложнений и функциональные исходы ОНМК через 90 суток [84–87]. Не показал клинической эффективности при ОНМК NA-1 (Tat-NR2B9c) – блокатор белка постсинаптической плотности 95, связывающего эксайтотоксичный NMDAR с пропапоптотическими сигнальными путями [88]. У крыс препарат уменьшал размеры зоны некроза и функциональные исходы после ОНМК [89]. Неринетид – эйкозапептид, блокирующий ту же мишень, – был исследован в клиническом испытании с участием 1105 пациентов. Показатели функционального восстановления через 90 суток, смертность и частота развития осложнений не различались между экспериментальной и контрольной группами [90]. Перитонеальный диализ был предложен для удаления избытка нейромедиаторов из крови. У лабораторных животных применение диализа существенно снизило концентрацию глутамата в очаге инфаркта, результаты клинических испытаний еще не опубликованы [91]. Значительно снизить концентрацию глутамата в крови можно также методом гемофильтрации, однако клиническая эффективность таких методов при ОНМК еще не установлена [92].

Воспалительное повреждение при инфаркте головного мозга

Воспалительная реакция, с одной стороны, необходима для удаления остатков некротизированных тканей и запуска репаративных процессов, но с другой – повреждает здоровые и находящиеся в пограничном состоянии клетки [31, 93].

В течение первых часов ишемии в мозге развивается некроз, цитоплазма некротизированных клеток с продуктами метаболизма распространяется в окружающие ткани. Многие внутриклеточные вещества выступают в роли молекул, ассоциированных с повреждением (Damage associated molecular patterns, DAMPs). К ним относятся ионы калия, некоторые фосфолипиды, внутриклеточные ферменты, например, гексокиназы. В любых тканях при повреждении DAMPs активируют рецепторы врожденного иммунитета – TLR, NLR и др. [94, 95]. В мозге бóльшая часть таких рецепторов расположена на клетках микроглии, которые в связи с иммунопривилегированным положением нервной системы осуществляют основные иммунные функции. В условиях ишемического повреждения гематоэнцефалический барьер повреждается, и в область ишемии могут мигрировать лейкоциты, которые также активируются и принимают участие в воспалительной реакции.

И в микроглиальных, и в лейкоцитарных клетках воздействие DAMPs активирует два основных внутриклеточных пути. Активация разных типов рецепторов в конечной точке задействует транскрипционный фактор NF-kB, который вызывает синтез специфичных для клетки цитокинов, хемокинов и ферментов для реализации первого этапа воспалительной реакции. NLRP3-рецепторы при активации DAMPs олигомеризуются, образуя так называемую инфламмосому – молекулярную машину, которая активирует каспазу-1, которая, в свою очередь, разрезает предшественник интерлейкина-1, образуя его активную форму. Интерлейкин-1 – важнейший медиатор врожденного иммунитета. Он активирует все процессы воспаления, поляризует иммунные клетки по провоспалительному фенотипу, вызывает рекрутинг лейкоцитов из кровотока. Активация инфламмосомы нередко провоцирует повреждающее действие иммунитета. Чрезмерная активность инфламмосом может привести к гибели клетки по особому механизму – пироптозу. Блокирование NLRP3 рассматривают как перспективный подход к ограничению воспаления при ишемическом инсульте [96]. В доклинических исследованиях размер области некроза уменьшали вещества, прямо или косвенно блокирующие образование инфламмосом: глибурид, синоменин, MCC950, блокаторы VDUP1 (vitamin D3 up-regulated protein-1, один из активирующих NLRP3 белков) [97, 98].

Активированные клетки вокруг очага повреждения рекрутируют новые иммунные клетки в очаг воспаления. Активированная микроглия морфологически не отличима от макрофагов моноцитарного происхождения, но считается более безопасной для нервных клеток. Хемокины CCL5 и CXCL4 привлекли особое внимание своей способностью образовывать гетеродимеры, которые более активны и в бóльшей степени ответственны за рекрутинг лейкоцитов в поврежденную часть головного мозга [99, 100]. В условиях повреждения ГЭБ хемокины в очаге ишемического ОНМК привлекают как микроглиальные клетки, так и моноциты. Синтетический пептид, блокирующий олигомеризацию хемокинов, у мышей уменьшил инфильтрацию мозга нейтрофилами и моноцитами, но не повлиял на число микроглиальных макрофагов [101].

Активное участие нейтрофилов и моноцитарных макрофагов приводит к продукции большого количества эффекторных воспалительных соединений: активных форм кислорода, металлопротеиназ и других ферментов.

Первично ГЭБ компрометируется из-за гибели или дисфункции астроцитов, перицитов и эндотелиальных

клеток, которые его образуют. Привлеченные хемокинами, лейкоциты при экстравазации выделяют ферменты, разрушающие плотные контакты между клетками эндотелия. В процессе расщепления некротического детрита лейкоциты также выделяют матриксные металлопротеиназы, например, MMP-2 и MMP-9, которые расщепляют также и плотные контакты, и компоненты базальной мембраны эндотелия [102]. При повреждении ГЭБ повышается проницаемость сосудов и развивается вазогенный отек – одно из основных осложнений инфаркта головного мозга [48, 103].

Соотношение участия иммунных клеток крови и микроглии в некоторой степени определяет выраженность повреждающего действия иммунного ответа при инфаркте мозга. С одной стороны, снижение числа микроглиальных клеток усиливает воспаление и повреждение мозга у мышей при моделировании ишемии [49, 104]. С другой стороны, воспалительная активация микроглиальных клеток также может иметь негативные последствия для мозга. В нормальном состоянии микроглия поддерживает контакт с нейронами через глиальный рецептор CD200R и его лиганд на поверхности нейронов – CD200. У трансгенных мышей с дефицитом CD200R1 смертность от ишемического ОНМК увеличивается, наряду с увеличением моноцитарной инфильтрации и микроглиозом [105]. Дополнительная активация CD200 на выживших нейронах, напротив, способствует их выживанию. В дальнейшем эти результаты могут стать основой для разработки новой терапии [106, 107].

На фоне воспаления также нарушается функционирование астроцитов: в норме эти клетки аккумулируют накопленные в результате работы нейронов нейромедиаторы и ионы из межклеточного пространства. В условиях ишемии происходит перегрузка астроцитов. Захват глутамата астроцитами через транспортер GLT-1 на ранних этапах ишемии имеет нейропротективное действие, но в последующем астроциты выделяют накопленный глутамат пролонгированно, что ухудшает исходы инфаркта [108]. В репаративной стадии воспаления астроциты участвуют в формировании глиального рубца на месте очага ишемии. Глиоз необходим для ограничения поврежденной области, но препятствует восстановлению связей между нейронами для нормального функционирования нервной ткани рядом с очагом ишемии [50].

Астроциты также повреждаются ишемическими факторами, в результате чего разрушается ГЭБ. Показано, что в модели инфаркта головного мозга гиперэкспрессия супероксиддисмутазы (СОД), защищающей клетки от действия АФК, и HSP-72 (протекторный белок теплового шока) способствует выживанию преимущественно астроцитов, в результате чего сохраняется бóльшее число пирамидальных CA1-нейронов гиппокампа [109].

Роль гуморального (специфического) иммунитета в формировании воспаления после ишемического ОНМК изучена в меньшей степени. Специфический иммунитет реализуется лимфоцитами, распознающими специфические антигены. При асептическом воспалении выделяются клеточные антигены, сенситизация к которым может привести к аутоиммунным осложнениям. Т-хелперы (ТН), принимающие участие в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играют значимую роль при инфаркте головного мозга. Провоспалительные фенотипы (ТН1, Т-клетки, ТН17) ассоциированы с негативными проявлениями воспаления и ухудшают клинический прогноз [110–112]. Регуляторные Т-клетки (Treg), напротив, способны ограничить распространение воспаления в головном мозге. У трансгенных мышей с дефицитом Treg размер области некроза после ишемического ОНМК увеличивается [113–115].

Для уменьшения лимфатической инфильтрации области инфаркта головного мозга был исследован препарат финголимод, способствующий задержке лимфоцитов в лимфатических узлах и уменьшающий инфильтрацию области пенумбры. Пилотные клинические исследования показали уменьшение объема инфаркта и неврологического дефицита, однако объем полученных результатов пока недостаточен для применения препарата у пациентов [116, 117]. Натализумаб, антитела к CD94d (интегрину-a4), участвующему в миграции лейкоцитов, также исследовали при ОНМК. Доклинические исследования показали смешанные результаты, а в клинических испытаниях эффективность натализумаба не была показана. В клиническом испытании II фазы, включавшем в себя 161 пациента, препарат не повлиял на смертность, функциональное восстановление и частоту нежелательных реакций [24, 118]. Общую выраженность воспаления при ОНМК пытались уменьшить при помощи антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (анакинра, рилонацепт) и антител к интерлейкину-1 (канакинумаб). У мышей снижение активности интерлейкина-1 уменьшило выраженность воспаления в пенумбре и размер область некроза [119]. Анакинра показала свою безопасность у пациентов с ишемическим инсультом, но не улучшение исходов в КИ II фазы [120]. В целом можно отметить, что модуляторы иммунного ответа при ишемической ОНМК сравнительно недавно стали объектом изучения. Хотя до настоящего времени не было получено обнадеживающих результатов, в будущем новые работы в этой области могут расширить возможности лечения ОНМК.

Свободные радикалы при ишемическом повреждении мозга

Токсическое действие высоких концентраций свободных радикалов достаточно очевидно, поскольку они являются активными окислителями и способны запускать каскады цепных реакций, таких, как перекисное окисление липидов. Точное же их значение при инфаркте головного мозга является предметом дискуссий; многочисленные исследования препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, не показали какой-либо клинической эффективности [22–24, 39, 40]. К числу свободных радикалов относятся активные формы кислорода (АФК) – супероксид анион, пероксид водорода, гидроксил-радикал и активные формы азота – монооксид азота и пероксинитрит.

В большинстве клеток организма человека естественным источником АФК являются митохондрии. Комплексы окислительного фосфорилирования постоянно осуществляют перенос электронов с участием кислорода, в результате чего может происходить «утечка» электронов. В условиях умеренной ишемии наблюдается деполяризация внутренней мембраны митохондрий, в результате происходит разобщение электронотранспортной цепи и возрастает утечка электронов с образованием супероксида и пероксида. Внутри митохондрий они выступают в роли вторичных «редокс-посредников», воздействуя на тиоловые группы регуляторных белков, что активирует сигнальные каскады, способствующие выживанию клетки [43, 121]. Образование АФК возможно только при наличии кислорода, что ограничивает область их действия зоной пенумбры. Тем не менее в процессе дисрегуляции работы митохондрий может образовываться существенно бóльшее количество АФК, запускающих процесс перекисного окисления липидов, повреждающих ДНК клетки и активирующих митохондриальные поры. Кроме митохондрий, в области пенумбры также находятся внешние источники АФК – лейкоцитарные клетки и активированные микроглиальные клетки. Они используют ферменты синтеза АФК, такие как миелопероксидаза, для целенаправленного повреждения патологических клеток [31, 94, 100].

Особое значение придается повреждению ДНК свободными радикалами. Необходимость репарировать большое количество мутаций и разрывов приводит к истощению запасов АТФ, а инактивация систем репарации приводит к появлению крупных двухцепочечных разрывов и свободных фрагментов ДНК, которые являются сигналами для запуска апоптоза [122]. Однако ядро и митохондрии не являются близкорасположенными органеллами, а прямые причинно-следственные связи между образованием АФК и путями клеточной гибели при инфаркте головного мозга не были показаны.

Активные формы азота могут более распространены в ишемизированных участках. Оксид азота – эндогенный медиатор с множеством описанных свойств. Его синтез реализуется ферментами NO-синтазами, которые присутствуют и в нейронах, и в глиальных клетках, и в лейкоцитах [123]. Нормальный синтез оксида азота происходит с затратой кислорода, однако описаны два пути образования NO из нитритов в гипоксических условиях. Ферментативное образование оксида азота из нитритов происходит с участием различных ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции: NO-синтаз, цитохром С-оксидазы, ксантиноксидазы и других ферментов [124, 125]. В условиях низкого pH возможно неферментативное восстановление нитритов до NO [126]. Сам по себе оксид азота обладает умеренной химической активностью, а связывание NO с аминокислотными остатками тирозина и цистеина в основном имеет регуляторное значение. При связывании NO с супероксидом образуется намного более реакционный пероксинитрит, который участвует во многих повреждающих событиях [127]. Образование пероксинитрита более вероятно при наличии кислорода в области пенумбры и при реперфузии.

Одной из наиболее привлекательных сторон использования антиоксидантов при ишемических заболеваниях, в том числе при инфаркте головного мозга, является их широкая доступность и многообразие. Тем не менее использование таких препаратов имеет существенное ограничение на уровне механизма действия: сигналинг при помощи АФК и NO имеет важнейшее значение для выживания клеток [121]. Полное блокирование окислительных процессов также неприемлемо для ткани, как и гиперактивация. Эта причина представляется одной из наиболее важных при анализе неудач использования антиоксидантов в клинических исследованиях при ОНМК. В доклинических и клинических исследованиях было изучено действие препаратов витаминов С и Е, полифенола естественного происхождения – ресвератрола, ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола. Витамин С не улучшил ни один из исходов ОНМК в 11 клинических исследованиях при средней дозе 750 мг/сутки. Ресвератрол также не повлиял ни на выживаемость, ни на функциональное состояние пациентов [128–130]. Противоречивые результаты обнаружили исследования витамина Е. В некоторых из них витамин Е улучшал исходы ишемического ОНМК на 10 %, однако вместе с тем летальность от геморрагического ОНМК возрастала на 10–20 % [131, 132]. Таким образом, исследования использования антиоксидантов при ОНМК продолжаются на протяжении нескольких десятилетий, и отсутствие прорывов в этой области не дает надежды на появление эффективных препаратов из этой группы.

Реперфузионное повреждение при ишемическом ОНМК

В большинстве ишемических патологий реперфузия является одним из основных способов лечения, однако она всегда имеет определенное временное терапевтическое окно, в котором суммарная польза от восстановления кровотока превышает возможные негативные последствия (реперфузионное повреждение). В результате реперфузии происходит восстановление кровотока, снабжение кислородом и глюкозой, увеличивается метаболическая активность клеток. Продукты распада ткани постепенно вымываются из области ишемии, уменьшая токсическое воздействие на область пенумбры [32, 39, 133].

С другой стороны, резкое восстановление кровотока приводит к вторичному повреждению тканей из-за комплекса событий. В области инфаркта скапливается большое число лейкоцитов и ферментов, способных синтезировать АФК, но недостаток кислорода ограничивает их продукцию во время ишемии. После реперфузии происходит так называемый «кислородный взрыв», при котором большое количество АФК повреждает клетки области пенумбры [134, 135]. Кроме того, перешедшие в режим сниженного метаболизма и анаэробного обмена клетки не могут одномоментно приспособиться к восстановлению аэробного метаболизма. Комплексы окислительного фосфорилирования с измененной активностью в митохондриях могут

неадекватно реагировать на появление кислорода образованием большего количества АФК и запуском апоптотических процессов [44, 136].

Макроскопически реперфузионное повреждение может проявляться патологиями микроциркуляторного русла и кровоизлияниями в мозг [137, 138]. При реперфузии происходит усиление воспалительной реакции: инфильтрация лейкоцитов в ткани мозга вызывает повреждение эндотелия из-за усиленного выделения супероксид аниона и оксида азота с образованием пероксинитрита, закупорку микроциркуляторного русла, нарушение гематоэнцефалического барьера и отеки. Особенно заметным это может стать в том случае, если воспалительная реакция не была выражена до реперфузии [139, 140]. Также к возможным последствиям реперфузии относят генерализацию воспалительной реакции. При активации кровотока размывание цитокинов и активированных лейкоцитов может повлиять на состояние окружающих тканей, однако эти эффекты никем точно не измерены [137].

Считается, что большинство нейропротекторных препаратов защищает ткани мозга от реперфузионного повреждения. Для снижения такого повреждения предлагается также концепция постепенного восстановления кровотока, или посткондиционирования. После удаления тромба кровоток в сосуде прекращают на короткие интервалы времени несколько раз, таким образом давая возможность ишемизированным тканям адаптироваться к восстановлению аэробного статуса [141, 142]. Такой подход достаточно сложен в выполнении и, несмотря на успешность в нескольких небольших клинических испытаниях, не нашел широкого применения [133]. Концепция дистанционного посткондиционирования предполагает более слабое, но более простое в осуществлении воздействие. Локальная ишемия в другом органе (обычно – конечности) приводит к образованию цитокинов и паракринных агентов, которые с кровотоком могут попасть в другие органы и увеличить их устойчивость к повреждающим воздействиям [143–145]. Обычно такие эффекты имеют небольшую амплитуду, и в настоящее время этот подход также не нашел широкого применения в клинической практике.

Заключение

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза острого ишемического повреждения мозга, в современной науке не происходит новых прорывов в разработке терапии. Десятки новых субстанций – кандидатов для лечения, показавших эффективность в доклинических испытаниях, – клинических не дают положительных эффектов.

Во многих случаях можно объяснить причины неудач трансляции экспериментальных данных в клиническую практику, опираясь на патогенез инфаркта головного мозга. Большинство патогенетических факторов повреждения нервной ткани во время ишемии в здоровом организме выполняют регуляторные или другие функции. В границах нормы они способны оказывать защитное действие, при бóльшей интенсивности – патологическое. В клинической практике сложно заранее оценить степень выраженности патологического процесса, соотношение разных его компонентов и выделить группы больных, на которых данная терапия потенциально окажет положительное действие. Второй момент, на который следует обратить внимание, – многофакторность данного заболевания. В этом случае трудно ожидать спасение ткани от терапии, которая разработана по принципу «одна таблетка – один рецептор». Третья важная причина неудач – отсутствие новой концепции, новой теории развития ишемического повреждения мозга. В настоящее время разработка терапевтических средств по-прежнему ведется путем поиска молекул, адресно воздействующих на одно из звеньев патогенеза, которое исследователи считают ключевым.

Таким образом, в обзоре мы коснулись небольшой части современных направлений в изучении ишемического ОНМК. Некоторые компоненты патогенеза кажутся нам более перспективными (новые ингибиторы цитотоксического отека), некоторые – менее (антиоксиданты). Важно отметить: несмотря на огромное число исследований в области ишемического повреждения мозга, их по-прежнему недостаточно. Как и во многих других областях, из разрозненных исследований не синтезирована общая картина, в которой можно было бы найти ключевую точку приложения и изменить течение болезни. Возможно, что и на фундаментальном уровне наиболее важные механизмы повреждения головного мозга еще не выявлены, и нас ожидают удивительные открытия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. Int J Stroke. 2021;14(8):806–817. Doi: 10.1177/1747493019881353.

2. Hu S, Cui B, Mlynash M, Zhang X, Mehta KM, Lansberg MG. Stroke epidemiology and stroke policies in China from 1980 to 2017: A systematic review and meta-analysis. Vol. 15, International Journal of Stroke. SAGE Publications Inc. 2020: 18–28. Doi: 10.1177/1747493019873562.

3. Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, Zhai Y, Jiang Y, Zhao XQ. et al. China Stroke Statistics 2019: A Report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and. Stroke Vasc Neurol. 2020;5(3):211–239. Doi: 10.1136/svn-2020-000457.

4. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. Int J Stroke. 2019;14(3):223–237. Doi: 10.1177/1747493019832996.

5. WHO. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_6Stroke.pdf.2013 (accessed: 15.0.2021).

6. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL. et al. Etiology of stroke. In: Stroke. Lippincott Williams and Wilkins. 1997:1501–1506. Doi: 10.1161/01.str.28.7.1501.

7. Monroe J. Ischemic stroke. MEDSURG Nurs. 2020; 29(4):278–279. Doi: 10.5005/jp/books/12952_6.

8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. Lippincott Williams and Wilkins. 2019;(50):E344–E418. Doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

9. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V. et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovascular Diseases. S. Karger AG. 2008;(25):457–507. Doi: 10.1159/000131083.

10. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca AC, Luijckx GJ, Korv J. et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. Eur J Neurol. 2018;25(3):425–433. Doi: 10.1111/ene.13539.

11. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM De, Fonseca AC, Padiglioni C. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2021:239698732198986. Doi: 10.1177/2396987321989865.

12. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M. et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic StrokeEndorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). Eur Stroke J. 2019;4(1):6–12. Doi: 10.1177/2396987319832140.

13. Neves G, Stickles J, Bueso T, DeToledo JC, Xu KT. Antihypertensive use for stroke in United States emergency departments. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020;1(6):1467–1471. Doi: 10.1002/emp2.12312.

14. Gorelick PB, Aiyagari V. The management of hypertension for an acute stroke: What is the blood pressure goal? Curr Cardiol Rep. 2013;15(6). Doi: 10.1007/s11886-013-0366-2.

15. Nukui S, Akiyama H, Soga K, Takao N, Tsuchihashi Y, Iijima N. et al. Risk of Hyperglycemia and Hypoglycemia in Patients with Acute Ischemic Stroke Based on Continuous Glucose Monitoring. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(12). Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104346.

16. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W. et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. JAMA – J Am Med Assoc. 2019;322(4):326–335. Doi: 10.1001/jama.2019.9346.

17. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG. 2015;(16):9949–9975. Doi: 10.3390/ijms16059949.

18. Battey TWK, Karki M, Singhal AB, Wu O, Sadaghiani S, Campbell BCV. et al. Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. 2014;45(12):3643–3648. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006884.

19. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V. 2018:25–37. Doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3.

20. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT. et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. 2014;45(4):1222–1238. Doi: 10.1161/01.str.0000441965.15164.d6.

21. Dostovic Z, Dostovic E, Smajlovic D, Ibrahimagic OC, Avdic L. Brain Edema After Ischaemic Stroke. Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina). 2016;70(5):339–341. Doi: 10.5455/medarh.2016.70.339-341.

22. Zhou Z, Lu J, Liu WW, Manaenko A, Hou X, Mei Q. et al. Advances in stroke pharmacology [Internet]. Vol. 191, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc. 2018:23–42. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.012.

23. Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, Buchan AM. Neuroprotection in stroke: The importance of collaboration and reproducibility. Brain. Oxford University Press. 2017;(140):2079–2092. Doi: 10.1093/brain/awx126.

24. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group. 2016;(15):869–881. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.

25. Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Progress in Cardiovascular Diseases. W.B. Saunders. 2017;(59):542–548. Doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.

26. Patrice Lindsay M, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet. Available at: moz-extension://0b800faa-46d4-0c4c-b1ab-035d7edb55b4/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https %3A %2F %2Fwww.world-stroke.org %2Fassets %2Fdownloads %2FWSO_Factsheet_1. 2019 (accessed: 15.02.2021).

27. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ. et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. Radiology. 2008;247(3):818–825. Doi: 10.1148/radiol.2473070551.

28. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ. et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. Stroke. 2006;37(7):1771–1777. Doi: 10.1161/01.STR.0000227243.96808.53.

29. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: A systematic review. Stroke. Lippincott Williams & Wilkins; 2006;(37):1334–1339. Doi: 10.1161/01.STR.0000217418.29609.22.

30. Mandalaneni K, Rayi A, Jillella DV. Stroke Reperfusion Injury // StatPearls. StatPearls Publishing Publishing LLC, 2020.

31. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases. Curr Immunol Rev. 2015;11(1):24–32. Doi: 10.2174/1573395511011504171015 50.

32. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. Curr Pharm Des. 2020;26(34):4246–4260. Doi: 10.2174/1381612826666200708133912.

33. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. Progress in Neurobiology. Elsevier Ltd. 2014;(115):157–188. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.

34. Pivovarova NB, Nguyen HV, Winters CA, Brantner CA, Smith CL, Andrews SB. Excitotoxic calcium overload in a subpopulation of mitochondria triggers delayed death in hippocampal neurons. J Neurosci. 2004;24(24):5611–5622. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0531-04.2004.

35. Zhang YP, Zhang H, Duan DD. Chloride channels in stroke. Acta Pharmacologica Sinica. Acta Pharmacol Sin. 2013;(34):17–23. Doi: 10.1038/aps.2012.140.

36. Simard JM, Tarasov KV, Gerzanich V. Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease. Biochim Biophys Acta. 2007;(1772):947–957. Doi: 10.1016/j.bbadis.2007.03.004.

37. Taş YÇ, Solaroğlu İ, Gürsoy-Özdemir Y. Spreading Depolarization Waves in Neurological Diseases: A Short Review about its Pathophysiology and Clinical Relevance. Curr Neuropharmacol. 2018;17(2):151–164. Doi: 10.2174/1570159x15666170915160707.

38. Singh V, Mishra VN, Chaurasia RN, Joshi D, Pandey V. Modes of Calcium Regulation in Ischemic Neuron. Indian Journal of Clinical Biochemistry. Springer. 2019;(34):246–253. Doi: 10.1007/s12291-019-00838-9.

39. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. Neurological Sciences. Springer-Verlag Italia s.r.l. 2017;(38):1167–1186. Doi: 10.1007/s10072-017-2938-1.

40. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008;55(3):310–318. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.005.

41. Stegner D, Hofmann S, Schuhmann MK, Kraft P, Herrmann AM, Popp S. et al. Loss of Orai2-Mediated Capacitative Ca2+ Entry Is Neuroprotective in Acute Ischemic Stroke. 2019;50(11):3238–3245. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025357.

42. Sekerdag E, Solaroglu I, Gursoy-Ozdemir Y. Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options. Curr Neuropharmacol. 2018;16(9):1396–1415. Doi: 10.2174/1570159x16666180302115544.

43. Hao Y, Xin M, Feng L, Wang X, Wang X, Ma D. et al. Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges. Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A. 2020;(11). Doi: 10.3389/fneur.2020.00812.

44. Stepien KM, Heaton R, Rankin S, Murphy A, Bentley J, Sexton D. et al. Evidence of Oxidative Stress and Secondary Mitochondrial Dysfunction in Metabolic and Non-Metabolic Disorders. J Clin Med. 2017;6(7):71. Doi: 10.3390/jcm6070071.

45. Morris DR, Levenson CW. Neurotoxicity of Zinc. In: Advances in Neurobiology. Springer New York LLC. 2017:303–312. Doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_15.

46. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. Nature Publishing Group. 2017;(37):1595–1625. Doi: 10.1177/0271678X16654496.

47. Ayata C, Lauritzen M. Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature. Physiol Rev. 2015;95(3):953–993. Doi: 10.1152/physrev.00027.2014.

48. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. Nature Medicine. Nat Med. 2013;(19):1584–1596. Doi: 10.1038/nm.3407.

49. Szalay G, Martinecz B, Lénárt N, Környei Z, Orsolits B, Judák L. et al. Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke. Nat Commun. 2016:7. Doi: 10.1038/ncomms11499.

50. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. Neuroscience Letters. Elsevier Ireland Ltd. 2014;(565):30–38. Doi: 10.1016/j.neulet.2013.12.071.

51. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. Progress in Neurobiology. Prog Neurobiol. 2000;(62):215–249. Doi: 10.1016/S0301-0082(00)00011-3.

52. Bailey DM. Oxygen and brain death; back from the brink. Experimental Physiology. Blackwell Publishing Ltd. 2019;(104):1769–1779. Doi: 10.1113/EP088005.

53. de Souza Pagnussat A, Faccioni-Heuser MC, Netto CA, Achaval M. An ultrastructural study of cell death in the CA1 pyramidal field of the hippocapmus in rats submitted to transient global ischemia followed by reperfusion. J Anat. 2007;211(5):589–599. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2007.00802.x.

54. Bano D, Nicotera P. Ca2+ signals and neuronal death in brain ischemia. In: Stroke. 2007:674–676. Doi: 10.1161/01.STR.0000256294.46009.29.

55. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: Cell life and death decisions. Journal of Clinical Investigation. American Society for Clinical Investigation. 2005;(115):2656–2664. Doi: 10.1172/JCI26373.

56. Urano F, Wang XZ, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP. et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. Science. 2000;287(5453):664–666. Doi: 10.1126/science.287.5453.664.

57. Yilmaz G, Granger DN. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. Neurological Research. NIH Public Access. 2008;(30):783–93. Doi: 10.1179/174313208X341085.

58. Edinger AL, Thompson CB. Death by design: Apoptosis, necrosis and autophagy. Current Opinion in Cell Biology. Curr Opin Cell Biol. 2004;(16):663–669. Doi: 10.1016/j.ceb.2004.09.011.

59. Liu L, Kearns KN, Eli I, Sharifi KA, Soldozy S, Carlson EW. et al. Microglial Calcium Waves during the Hyperacute Phase of Ischemic Stroke. 2021;52(1):274–283. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032766.

60. Rakers C, Petzold GC. Astrocytic calcium release mediates peri-infarct depolarizations in a rodent stroke model. J Clin Invest. 2017;127(2):511–516. Doi: 10.1172/JCI89354.

61. Igarashi H, Huber VJ, Tsujita M, Nakada T. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema. Neurol Sci. 2011;32(1):113–116. Doi: 10.1007/s10072-010-0431-1.

62. Bhattacharya P, Pandey AK, Paul S, Patnaik R, Yavagal DR. Aquaporin-4 Inhibition Mediates Piroxicam-Induced Neuroprotection against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rodents. PLoS ONE. Public Library of Science. 2013:(8). Doi: 10.1371/journal.pone.0073481.

63. Jayakumar AR, Norenberg MD. The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling. In: Metabolic Brain Disease. Metab Brain Dis. 2010:31–38. Doi: 10.1007/s11011-010-9180-3.

64. Simard JM, Woo SK, Tsymbalyuk N, Voloshyn O, Yurovsky V, Ivanova S. et al. Glibenclamide-10-h Treatment Window in a Clinically Relevant Model of Stroke. Transl Stroke Res. 2012;3(2):286–295. Doi: 10.1007/s12975-012-0149-x.

65. Zweckberger K, Hackenberg K, Jung CS, Hertle DN, Kiening KL, Unterberg AW. et al. Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury. Neuroscience. 2014;(272):199–206. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.040.

66. Huang K, Hu Y, Wu Y, Ji Z, Wang S, Lin Z. et al. Exploratory analysis of oral glibenclamide in acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2019;140(3):212–218. Doi: 10.1111/ane.13134.

67. Berliocchi L, Bano D, Nicotera P. Ca2+ signals and death programmes in neurons // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. Royal Society. 2005:2255–2258. Doi: 10.1098/rstb.2005.1765.

68. Szydlowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. Cell Calcium. Elsevier Ltd. 2010;(47):122–129. Doi: 10.1016/j.ceca.2010.01.003.

69. De Stefani D, Rizzuto R, Pozzan T. Enjoy the Trip: Calcium in Mitochondria Back and Forth. Annu Rev Biochem. 2016;(85):161–192. Doi: 10.1146/annurev-biochem- 060614-034216.

70. Puig B, Brenna S, Magnus T. Molecular communication of a dying neuron in stroke. International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG. 2018:(19). Doi: 10.3390/ijms19092834.

71. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M. et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. Physiological Research. Physiol Res; 2014:(63). Doi: 10.33549/physiolres.932678.

72. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. Pflugers Archiv European Journal of Physiology. Pflugers Arch. 2010;(460):525–542. Doi: 10.1007/s00424-010-0809-1.

73. Wu QJ, Tymianski M. Targeting nmda receptors in stroke: New hope in neuroprotection Tim Bliss. Molecular Brain. BioMed Central Ltd. 2018:(11). Doi: 10.1186/s13041-018-0357-8.

74. Parsons MP, Raymond LA. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. Neuron. Cell Press. 2014;(82):279–293. Doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.030.

75. McQueen J, Ryan TJ, McKay S, Marwick K, Baxter P, Carpanini SM. et al. Pro-death NMDA receptor signaling is promoted by the GluN2B C-terminus independently of Dapk1. Elife. 2017:6. Doi: 10.7554/eLife.17161.

76. Zhu J, Xu S, Li S, Yang X, Yu X, Zhang X. Up-regulation of GluN2A-containing NMDA receptor protects cultured cortical neuron cells from oxidative stress. Heliyon. 2018;4(11). Doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00976.

77. Wang J, Swanson RA. Superoxide and Non-ionotropic Signaling in Neuronal Excitotoxicity. Frontiers in Neuroscience. Frontiers Media S.A. 2020:(4). Doi: 10.3389/fnins.2020.00861.

78. Wu Y, Chen C, Yang Q, Jiao M, Qiu S. Endocytosis of GluN2B-containing NMDA receptor mediates NMDA-induced excitotoxicity. Mol Pain. 2017:13. Doi: 10.1177/1744806917701921.

79. Muir KW, Lees KR, Hamilton SJC, George CF, Hobbiger SF, Lunnon MW. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Ascending Dose Tolerance Study of 619C89 in Acute Stroke. Ann N.Y. Acad Sci. 1995;765(1):328–329. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb16605.x.

80. Squire IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford G. Efficacy and Tolerability of Lifarizine in Acute Ischemic Stroke. A Pilot Study. Ann N Y Acad Sci. 1995;765(1):317–318. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb16599.x.

81. Saver JL. Citicoline: Update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. Vol. 5, Reviews in Neurological Diseases. 2008;(5):167–177.

82. Muir KW, Lees KR. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2003. Doi: 10.1002/14651858.cd001244.

83. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM. et al. NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2007;357(6):562–571. Doi: 10.1056/NEJMoa070240.

84. Lees KR, Muir KW, Ford I, Reid L, Mendelow AD, Sandercock PAG. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): Randomised controlled trial. Lancet. 2004;363(9407):439–445. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)15490-1.

85. Shkirkova K, Starkman S, Sanossian N, Eckstein M, Stratton S, Pratt F. et al. Paramedic Initiation of Neuroprotective Agent Infusions. In: Stroke. Lippincott Williams and Wilkins. 2017:1901–1907. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015664.

86. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S. et al. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. N Engl J Med. 2015;372(6):528–536. Doi: 10.1056/nejmoa1408827.

87. Kidwell CS, Lees KR, Muir KW, Chen C, Davis SM, De Silva DA. et al. Results of the MRI substudy of the intravenous magnesium efficacy in stroke trial. Stroke. 2009;40(5):1704–1709. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.537613.

88. Hill MD, Martin RH, Mikulis D, Wong JH, Silver FL, terBrugge KG. et al. Safety and efficacy of NA-1 in patients with iatrogenic stroke after endovascular aneurysm repair (ENACT): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11(11):942–950. Doi: 10.1016/S1474-4422(12)70225-9.

89. Zhou HH, Tang Y, Zhang XY, Luo CX, Gao LY, Wu HY. et al. Delayed Administration of Tat-HA-NR2B9c Promotes Recovery after Stroke in Rats. Stroke. 2015;46(5):1352–1358. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008886.

90. Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM. et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10227):878–887. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.

91. Del Carmen Godino M, Romera VG, Sánchez-Tomero JA, Pacheco J, Canals S, Lerma J. et al. Amelioration of Ischemic brain damage by peritoneal dialysis. J Clin Invest [Internet]. 2013;123(10):4359–4363. Doi: 10.1172/JCI67284.

92. Brotfain E, Kutz R, Grinshpun J, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Frenkel A. et al. Blood Glutamate Reducing Effect of Hemofiltration in Critically Ill Patients. Neurotox Res. 2018;33(2):300–308. Doi: 10.1007/s12640-017-9791-0.

93. Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. Nature. 2002;(420):879–884. Doi: 10.1038/nature01325.

94. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. Nature. 2011;469(7329):221–226. Doi: 10.1038/nature09663.

95. Wolf AJ, Reyes CN, Liang W, Becker C, Shimada K, Wheeler ML. et al. Hexokinase Is an Innate Immune Receptor for the Detection of Bacterial Peptidoglycan. 2016;166(3):624–636. Doi: 10.1016/j.cell.2016.05.076.

96. Gao L, Dong Q, Song Z, Shen F, Shi J, Li Y. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke. Inflammation Research. Birkhauser Verlag AG. 2017;(66):17–24. Doi: 10.1007/s00011-016-0981-7.

97. Hou Y, Wang Y, He Q, Li L, Xie H, Zhao Y. et al. Nrf2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through regulating Trx1/TXNIP complex in cerebral ischemia reperfusion injury. Behav Brain Res. 2018;(336):32–39. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.06.027.

98. Oslowski CM, Hara T, O'Sullivan-Murphy B, Kanekura K, Lu S, Hara M. et al. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced β cell death through initiation of the inflammasome. Cell Metab. 2012;16(2):265–273. Doi: 10.1016/j.cmet.2012.07.005.

99. Terao S, Yilmaz G, Stokes KY, Russell J, Ishikawa M, Kawase T. et al. Blood cell-derived RANTES mediates cerebral microvascular dysfunction, inflammation, and tissue injury after focal ischemiareperfusion. 2008;39(9):2560–2570. Doi: 10.1161/STROKEAHA.107.513150.

100. Tuttolomondo A, Puleo MG, Velardo MC, Corpora F, Daidone M, Pinto A. Molecular Biology of Atherosclerotic Ischemic. International journal of molecular sciences. NLM (Medline). 2020:21. Doi: 10.3390/ijms21249372.

101. Fan Y, Xiong X, Zhang Y, Yan D, Jian Z, Xu B. et al. MKEY, a Peptide Inhibitor of CXCL4-CCL5 Heterodimer Formation, Protects Against Stroke in Mice. J Am Heart Assoc. 2016;5(9). Doi: 10.1161/JAHA.116.003615.

102. Asahi M, Asahi K, Jung JC, Del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: Effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. J Cereb Blood Flow Metab. 2000;20(12):1681–1689. Doi: 10.1097/00004647-200012000-00007.

103. Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. Neurosurgical focus. Neurosurg Focus. 2007:22. Doi: 10.3171/foc.2007.22.5.5.

104. Jin WN, Shi SXY, Li Z, Li M, Wood K, Gonzales RJ. et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic in-

flammation and brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(6):2224–2236. Doi: 10.1177/0271678X17694185.

105. Ritzel RM, Patel AR, Grenier JM, Crapser J, Verma R, Jellison ER. et al. Functional differences between microglia and monocytes after ischemic stroke. J Neuroinflammation. 2015;12(1). Doi: 10.1186/s12974-015-0329-1.

106. Wright GJ, Cherwinski H, Foster-Cuevas M, Brooke G, Puklavec MJ, Bigler M. et al. Characterization of the CD200 Receptor Family in Mice and Humans and Their Interactions with CD200. J Immunol. 2003;171(6):3034–3046. Doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3034.

107. Hoek RH, Ruuls SR, Murphy CA, Wright GJ, Goddard R, Zurawski SM. et al. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). Science (80). 2000;290(5497):1768–1771. Doi: 10.1126/science.290.5497.1768.

108. Mitani A, Tanaka K. Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: An in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. J Neurosci. 2003;23(18):7176–7182. Doi: 10.1523/jneurosci.23-18-07176.2003.

109. Xu L, Emery JF, Ouyang YB, Voloboueva LA, Giffard RG. Astrocyte targeted overexpression of Hsp72 or SOD2 reduces neuronal vulnerability to forebrain ischemia. Glia. 2010;58(9):1042–1049. Doi: 10.1002/glia.20985.

110. Liesz A, Zhou W, Mracskó É, Karcher S, Bauer H, Schwarting S. et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. Brain. 2011;134(3):704–720. Doi: 10.1093/brain/awr008.

111. Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, Velden J, Arunachalam P, Steinbach K. et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. Blood. 2012;120(18):3793–3802. Doi: 10.1182/blood-2012-02-412726.

112. Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, Sugimori H, Nakagawa R, Takada I. et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. Nat Med. 2009;15(8):946–950. Doi: 10.1038/nm.1999.

113. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S. et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. Nat Med. 2009;15(2):192–199. Doi: 10.1038/nm.1927.

114. Liesz A, Zhou W, Na SY, Hämmerling GJ, Garbi N, Karcher S. et al. Boosting regulatory T cells limits Neuroinflammation in permanent cortical stroke. J Neurosci. 2013;33(44):17350–17362. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4901-12.2013.

115. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3 + regulatory T cells in the human immune system. Nature Reviews Immunology. Nat Rev Immunol; 2010;(10):490–500. Doi: 10.1038/nri2785.

116. Fu Y, Zhang N, Ren L, Yan Y, Sun N, Li YJ. et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(51):18315–18320. Doi: 10.1073/pnas.1416166111.

117. Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G. et al. Combination of the Immune Modulator Fingolimod with Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. Circulation. 2015;132(12):1104–1112. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016371.

118. Llovera G, Hofmann K, Roth S, Salas-Pérdomo A, Ferrer-Ferrer M, Perego C. et al. Results of a preclinical randomized controlled multicenter trial (pRCT): Anti-CD49d treatment for acute brain ischemia. Sci Transl Med. 2015;7(299):299ra121-299ra121. Doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9853.

119. Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Seminars in Immunology. Academic Press; 2013;(25):469–484. Doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008

120. Smith CJ, Hulme S, Vail A, Heal C, Parry-Jones AR, Scarth S. et al. SCIL-STROKE (subcutaneous interleukin-1 receptor antagonist in ischemic stroke): A randomized controlled phase 2 trial. Stroke. 2018;49(5):1210–1216. Doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020750.

121. Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. Vol. 100, Free Radical Biology and Medicine. Elsevier Inc. 2016;(100):86–93. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198.

122. Li P, Stetler RA, Leak RK, Shi Y, Li Y, Yu W. et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. Neuropharmacology. Elsevier Ltd. 2018;(134):208–217. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.011.

123. Lippard AG, Tennyson S. Generation, Translocation, and Action of Nitric Oxide in Living Systems. Chem Biol. 2011;(18):1211–1220. Doi: 10.1016/j.chembiol.2011.09.009.

124. Hendgen-Cotta UB, Shiva S, Schmitz J, Becher S, Klare JP, Steinhoff H-J. et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. PNAS. 2008;105(29):10256–10261. Doi: 10.1073 pnas.0801336105.

125. Mikula I, Martasek P, Mutus B, Slama-Schwok A, Durocher S. Isoform-specific differences in the nitrite reductase activity of nitric oxide synthases under hypoxia. Biochem J. 2008;(418):673–682. Doi: 10.1042/BJ20080987.

126. Samouilov A, Zweier JL, Kuppusamy P. Evaluation of the Magnitude and Rate of Nitric Oxide Production from Nitrite in Biological Systems. Arch Biochem Biophys. 1998;357(1):1–7.

127. Luiking YC, Deutz NEP, Mariëlle PK, Engelen J. Regulation of nitric oxide production in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(1):97–104. Doi: 10.1097/MCO.0b013e328332f99d.

128. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. Nutrients. MDPI AG; 2016:(8). Doi: 10.3390/nu8050250.

129. Kangisser L, Tan E, Bellomo R, Deane AM, Plummer MP. Neuroprotective properties of vitamin C: A Scoping Review of pre-clinical and clinical studies. J Neurotrauma. 2021. Doi: 10.1089/neu.2020.7443.

130. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, Matamala J, Carrasco R, Miranda-Merchak A. et al. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. CNS Neurol Disord – Drug Targets. 2013;12(5):698–714. Doi: 10.2174/1871527311312050015.

131. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2010;341(7781):1033. Doi: 10.1136/bmj.c5702.

132. Le NK, Kesayan T, Chang JY, Rose DZ. Cryptogenic Intracranial Hemorrhagic Strokes Associated with Hypervitaminosis E and Acutely Elevated α-Tocopherol Levels. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(5). Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104747.

133. Boltze J, Aronowski JA, Badaut J, Buckwalter MS, Caleo M, Chopp M. et al. New Mechanistic Insights, Novel Treatment Paradigms, and Clinical Progress in Cerebrovascular Diseases. Front Aging Neurosci. 2021:13. Doi: 10.3389/fnagi.2021.623751.

134. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN. et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi Limited. 2018. Doi: 10.1155/2018/3804979.

135. Choi JH, Pile-Spellman J. Reperfusion Changes After Stroke and Practical Approaches for Neuroprotection. Neuroimaging Clinics of North America. W.B. Saunders. 2018;(28):663–682. Doi: 10.1016/j.nic.2018.06.008.

136. Pagliaro P, Femminò S, Popara J, Penna C. Mitochondria in cardiac postconditioning. Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A. 2018:(9) Doi: 10.3389/fphys.2018.00287.

137. Piccardi B, Arba F, Nesi M, Palumbo V, Nencini P, Giusti B. et al. Reperfusion Injury after ischemic Stroke Study (RISKS): Single-centre (Florence, Italy), prospective observational protocol study. BMJ Open. 2018;8(5). Doi: 10.1136/bmjopen-2017-021183.

138. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Neurology. Lippincott Williams and Wilkins. 2012:(79). Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70.

139. Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke — implications for treatment. Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group. 2019;(15):473–481. Doi: 10.1038/s41582-019-0221-1.

140. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. J Leukoc Biol. 2010;87(5):779–789. Doi: 10.1189/jlb.1109766.

141. Zhao H, Ren C, Chen X, Shen J. From Rapid to Delayed and Remote Postconditioning: The Evolving Concept of Ischemic Postconditioning in Brain Ischemia. Curr Drug Targets. 2012;13(2):173–187. Doi: 10.2174/138945012799201621.

142. Li CY, Ma W, Liu KP, Yang JW, Wang X Bin, Wu Z. et al. Advances in intervention methods and brain protection mechanisms of in situ and remote ischemic postconditioning. Metabolic Brain Disease. Springer. 2021;(36):53–65. Doi: 10.1007/s11011-020-00562-x.

143. Li YJ, Liang KK, Zhang L, Pan R, Hu YM, Zhao JH. Remote Ischemic Post-Conditioning may Improve Post-Stroke Cognitive Impairment: A Pilot Single Center Randomized Controlled Trial. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(11). Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105217.

144. Basalay M V., Wiart M, Chauveau F, Dumot C, Leon C, Amaz C. et al. Neuroprotection by remote ischemic conditioning in the setting of acute ischemic stroke: a preclinical two-centre study. Sci Rep. 2020;10(1). Doi: 10.1038/s41598-020-74046-4.

145. An JQ, Cheng YW, Guo YC, Wei M, Gong MJ, Tang YL. et al. Safety and efficacy of remote ischemic postconditioning after thrombolysis in patients with stroke. Neurology. 2020;95(24):E3355–E3363. Doi: 10.1212/WNL.0000000000010884.

Информация об авторах

Иванов Евгений Викторович – канд. мед. наук, преподаватель кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: ivanovev101@gmail.com.

Гаврилова Светлана Анатольевна – д-р биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: sgavrilova@mail.ru.

Кошелев Владимир Борисович – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: koshelevvladimir1953@yandex.ru.

Authors information

Ivanov Evgenii V. – PhD, MD, department of Physiology and general Pathology teacher, Moscow State University faculty of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: ivanovev101@gmail.com.

Gavrilova Svetlana A. – Sc. D., department of Physiology and general Pathology assistant professor Moscow State University faculty of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: sgavrilova@mail.ru.

Koshelev Vladimir B. – Sc. D., department of Physiology and general Pathology assistant professor Moscow State University faculty of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: koshelevvladimir1953@yandex.ru.