

Journal Of Medical Science And Clinical Research

Журнал медицинской науки и клинических исследований
Официальная публикация Ай-Джи-Эм Пабликейшн (IGM Publication)

/ЛОГОТИП/
IGM Publication

Эдаравон: акцептор свободных радикалов с многочисленными плейотропными эффектами может оказаться революционным продуктом относительно предупреждения и облегчения цитокинового шторма, вызванного COVID-19

Авторы

Д-р Бутунгешвар Прадхан (Butungeshwar Pradhan) ^{1*}, Д-р Гоурав Прадхан (Gourav Pradhan)²,
Деблина (Прадхан Deblina Pradhan)³

¹Доцент, кафедра внутренней медицины. Учреждение: -Медицинская школа VSSIMSAR, Бурла, Самбальпур, Одиша,

Индия. 768017

^{2,3}Больница VSSIMSAR, Бурла, Самбальпур, Одиша

*Ответственный автор

Д-р Бутунгешвар Прадхан (Butungeshwar Pradhan)

Резюме

Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА) образуются в клетках в результате митохондриальной дыхательной цепочки во время аэробного метаболизма и в условиях гипоксии. Люди старшего возраста болеют коморбидными заболеваниями, связанными со снижением эндогенных антиоксидантов, находятся в состоянии окисления гиперчувствительные легкие с повышенными уровнями ИЛ-6. Инфекция дыхательных путей COVID-19 повышает активацию легочного эпителия, эндотелиальных клеток и макрофагов, приводит к избыточному образованию цитокинов, хемокинов и свободных радикалов, способствует массивной секвестрации нейтрофилов в пределах микроциркуляторного русла легких, сквозной миграции в просвет альвеол и высвобождению различных цитотоксических провоспалительных веществ и свободных радикалов в огромных масштабах, что замыкает «порочный круг» с помощью привлечения дополнительных воспалительных клеток. Избыточное образование АФК приводит к снижению антиоксидантов, что становится причиной окислительного стресса и запускает повреждение окружающих тканей у хозяина. Любое серьезное заболевание, связанное с избыточным образованием АФК, которые играют роль вторичного мессенджера для активации ядерного фактора каппа-f (NF-kf) и фактора транскрипции активатора белка-1 (APC-1), вызывает aberrантное образование многих цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-а), факторов роста гемопоэза и молекул адгезии. Такие цитокины, как ИЛ-2, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНПа, обладают центрами связывания NFkf и APC-1, что поддерживает синтез цитокинов в порочном кругу, приводя к цитокиновому шторму с потерей иммунорегуляции. Таким образом АФК могут регулировать образование цитокинов. Эдаравон – это антиоксидант широкого спектра действия, выступающий в роли акцептора как водо-, так и жирорастворимых АФК, обладает многочисленными плейотропными свойствами, например противовоспалительным, иммуномодулирующим, антицитокиновым, антиапоптотическим, антинекротическим, антифиброзным, мембраностабилизирующим, протекторным для легких, может быть потенциально полезным препаратом при профилактике и лечении цитокинового шторма на фоне COVID-19 и ОРДС.

Ключевые слова: COVID-19, эдаравон, цитокиновый шторм, ОРДС, антиоксидант, свободные

радикалы, АФК

Введение

В процессе такого нормального физиологического процесса, как клеточное дыхание, образуется небольшое количество окислительных активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА). Эти свободные радикалы играют ключевую роль в активации сигнальных путей в клетках животных и растений. Это химически высокоактивные молекулы, которые могут повреждать клеточные структуры. Однако существуют системы защиты (акцепторные) или антиоксидантные системы, защищающие ткани от повреждений, вызванных АФК и АФА. Эти антиоксиданты можно разделить на ферментативные и неферментативные группы. К ферментативным антиоксидантам относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза. Их кофакторами выступают селен, цинк, медь и марганец для СОД и железо для каталазы. К неферментативным антиоксидантам относятся витамины Е, С, А или β -каротин и т. п. Витамин Е способен непосредственно подавлять АФК, в том числе O_2^- , NO и 1O_2 . Витамин С в высоких дозах широко связывает водорастворимые АФК, в том числе основные окислители нейтрофилов NO , H_2O_2 и хлорноватистую кислоту. Витамин С выступает также прооксидантом, если соединен с железом.¹ Большинство АФК образуются в клетках в процессе реакций митохондриальной дыхательной цепочки при эндогенном аэробном метаболизме, в то время как в условиях гипоксии образуется оксид азота (NO), который может способствовать образованию других АФА. Свободные радикалы обладают нечетным количеством электронов, что делает их период жизни коротким, а их самих — высокоактивными. В результате они реагируют быстро с другими ближайшими стабильными молекулами/веществами, «похищая» недостающий электрон для получения стабильности. В это время

атакованная молекула превращается в свободный радикал, потеряв свой электрон, и запускает цепную реакцию, приводя к повреждению живых клеток.^{2,3} Ферментативные и неферментативные антиоксидантные системы тесно связаны между собой. Как витамин С, так и глутатион вовлечены в метаболизм α -токоферола. Комплекс взаимодействий этих различных антиоксидантных систем с узким спектром активности может указывать на то, что успешные стратегии лечения будут зависеть скорее от использования комбинации различных антиоксидантов, чем от применения одного из них.^{4,5}

Редокс-/окислительный статус легких:

Редокс-среда жидкости, выстилающей легкие, является важным фактором, определяющим врожденный и приобретенный иммунитет легких. Легкое в норме обладает чрезвычайно высокими уровнями функций внеклеточных антиоксидантов для поддержки внеклеточного пространства в крайне восстановленном состоянии и содействия поддержанию иммунного ответа. Баланс антиоксидантов и окислителей является достаточным в здоровом легком. В окислительном состоянии иммунная система гиперреактивная. Повышение уровня окислителей или снижение антиоксидантов могут нарушить это равновесие, что принято называть «окислительным статусом», который связан с различными нарушениями легких и способствует присоединению патогенов или антигенов к эффекторным клеткам, что приводит к гиперреактивности врожденного иммунитета и усиленному выделению окислителей, таких как супероксид и NO, что вызывает активацию ядерного фактора каппа β (NK-k β) и усиление продукции цитокинов, в том числе ФНО- α , интерлейкина-1 β , (ИЛ-1 β), ИЛ-12. Создание значительным образом восстановленной среды путем добавления антиоксидантов подавляет все описанные выше первичные реакции

врожденного иммунитета.⁶

Редокс-/окислительный статус в условиях критически тяжелого заболевания:

Оксидативный стресс участвует в проявлениях критических заболеваний, включая ишемию и синдром реперфузии, а также системное воспаление. Избыточное образование АФК может привести к неконтролируемому повреждению окружающих тканей у хозяина. АФК непосредственным образом повреждают клетки клеточных белков и нуклеиновых кислот, а также путем запуска перекисного окисления липидов, результатом которого является повреждение клеточной мембраны.⁴ АФК также играет роль вторичного мессенджера во внутриклеточных сигнальных путях клеток воспаления. В частности, активация фактора NF- κ B вызвана пероксидом водорода. NF- κ B находится в цитоплазме в виде неактивного комплекса, соединенного с его ингибитором I- κ B. При стимуляции различными агентами, в том числе цитокинами, вирусами, АФК, митогенами, происходит диссоциация комплекса NF- κ B- I- κ B и транслокация фактора NF- κ B в ядро с его высокой аффинностью присоединения к специфическим локусам в промоторной области таргетного гена, что стимулирует его транскрипцию.⁷ NF- κ B участвует в регуляции многочисленных провоспалительных генов, включая многие цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2), факторы роста гемопоэза, такие как гранулоцитарный макрофаговый колониестимулирующий фактор (GM-CSF), молекулы адгезии клеток-1 (CAM-1), напр., молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекула адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток-1 (ELAM-1), молекула адгезии сосудов-1 (VCAM-1) и синтазы оксида азота (i NO). Вторичный мессенджер, фактор транскрипции белок активации-1 (APC-1), который также, очевидно, регулируется изменениями редокс-статуса клетки, может влиять на образование провоспалительных цитокинов и развитие системного воспаления и в

результате привести к повреждению конечных органов, что проявляется развитием острого повреждения легких / ОРДС или синдромом полиорганной недостаточности. Кроме того, ишемия/реперфузия может приводить к значительному образованию АФК путем повышения активности ксантиноксидазы и повышенного образования гипоксантина вследствие повторной экспозиции их обоим.⁶

Место легких в синдроме системного воспалительного ответа (ССВО):

Любое тяжелое нарушение (сепсис, шок, травма, острый панкреатит и т. п.) может привести к активации острого воспалительного ответа на системном уровне. Одним из первых проявлений является активация легочного эндотелия и макрофагов (альвеолярных и интерстициальных), повышенная экспрессия молекул адгезии и синтез цитокинов и хемокинов, стимулирующих массивную секвестрацию нейтрофилов в легочном микроциркуляторном русле. Эти клетки мигрируют через эндотелий и эпителий в альвеолярное пространство и являются источником высвобождения различных цитокинов и провоспалительных веществ, в том числе протеолитических ферментов, АФК, активных форм азота, катионных белков, медиаторов липидного происхождения и дополнительных воспалительных цитокинов. Это замыкает порочный круг путем привлечения дополнительных воспалительных клеток, которые, в свою очередь, продуцируют более цитотоксические медиаторы и приводят к глубокому повреждению альвеоло-капиллярной мембраны, что влечет за собой дыхательную недостаточность, а именно острое повреждение легких / ОРДС. Источником АФК/АФА в этом контексте также выступают мигрирующие и оседлые лейкоциты (нейтрофилы, моноциты и макрофаги), клетки паренхимы (эндотелиоциты и эпителиоциты, фибробласты) и циркулирующие оксиданты, продуцирующие фермент ксантиноксидазы. В лейкоцитах экспрессируются две ферментативные системы

— (i) НАДФ-оксидаза, (ii) синтаза оксида азота (NOS), которые продуцируют значительное количество АФК. Наконец, вдыхаемые газовые оксиданты, например высокие концентрации кислорода, применяемые при механической вентиляции, вызывают образование АФК.⁸

Иммуносенесценция:

Возрастные нарушения регуляции иммунного ответа являются фактором более высокой частоты инфекционных заболеваний у людей пожилого возраста вследствие дисбаланса продукции цитокинов клетками T_{H1}/T_{H2} и повышенного образования таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6. Синтез многих цитокинов участвует в изменениях клеточного окислительного/антиоксидантного равновесия. Инфекция вируса гриппа А может вызвать повышение ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , GM-CSF, интерферона- γ (ИФН- γ). Однако ИЛ-6 остается повышенным в течение всего периода инфекции. Альвеолярные макрофаги играют значительную роль в инициации иммунного ответа при ранней стадии инфекции. Эпителиоциты легких и мононуклеары периферической крови (PMNs) повышают выработку ИФН- α . У людей пожилого возраста активность T_{H1} снижена вместе с пониженным образованием ИЛ-2 и ИФН- α , в то время как активность T_{H2} повышена вместе с повышенным образованием ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-1Ra. Постоянно повышенные уровни ИЛ-6 могут указывать на наличие возрастного заболевания, например гипертензии, диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, ИБС, сердечной недостаточности, ХОБЛ, ХБП и т. п.⁹ Такие антиоксиданты, как витамины Е, С, β -каротин и глутатион, способствуют выработке ИФН. Дополнительное применение глутатиона поддерживает внутриклеточный редокс-баланс; клеточную защиту против оксидативного стресса значительно повышает выработка ИЛ-2 и снижает ФНО- α . Дополнительный прием витамина Е повышает продукцию ИЛ-2 и снижает выработку ИЛ-6 у животных и людей.¹⁰

Антиоксидант регулирует продукцию

ЦИТОКИНОВ:

Существуют два возможных механизма: первый — путем воздействия на фактор транскрипции NF- κ B и APC-1, что регулируется редокс-статусом. Многие цитокины (ИЛ-2, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α) обладают участками связывания NF- κ B и APC-1 в участках промотера и энхансера генов, которые их кодируют. Восстановление/окисление могут либо положительным, либо отрицательным образом регулировать функции связывания или трансактивации ДНК (или обе) транскрипционно активатор-зависимым или клеткозависимым образом. Витамин Е или его производные подавляют NF- κ B в Т-клетках человека Юркат, а также [угнетение происходит] другими антиоксидантами иным образом в других клетках. Таким образом, антиоксиданты играют иммуномодулирующую роль.¹¹ Второй возможный механизм происходит путем синтеза PGE₂: PGE₂ подавляет раннюю стадию активации Т-клеток и снижает выработку ИЛ-2, модулирует секрецию цитокинов клетками T_{H1} / T_{H2} вследствие его влияния на ИЛ-12, который повышает ответ T_{H2} через стимуляцию дифференциации наивных Т-клеток в популяцию T_{H1} -клеток, способных производить ИФН- γ в больших количествах. Витамин Е ингибирует активность циклооксигеназы и снижает выработку PGE₂, синтез которого повышен вследствие возрастных изменений, а также активность ЦОГ в старых мышцах. АФК образуются также фагоцитами после вирусной инфекции, поскольку сам вирус может изменять редокс-статус клеток, непосредственно вовлеченных в выработку АФК, и снижает общую концентрацию антиоксидантов, таких как глутатион, витамин С и Е в легких на ранней стадии инфекции, связанной с повышенной продукцией окислителей. Дополнительный прием антиоксиданта витамина Е в высоких дозах повышает активность НК (втрое) и снижает вирусную нагрузку и уровень ИЛ-6 и ФНО- α в легких и повышает синтез цитокинов ИЛ-2 и ИФН- γ клетками T_{H1} у старых мышечей.¹³

Патогенез цитокинового шторма и острого повреждения легких / ОРДС, вызванных COVID-19:

После того как коронавирус попадает в дыхательные пути и инфицирует эпителиоциты дыхательного тракта через рецепторы АПФ2, дендритные клетки фагоцитируют клетки, инфицированные вирусом, и предоставляют антигены Т-клеткам. Эффекторные Т-клетки функционируют путем уничтожения инфицированных клеток, а цитотоксические CD8⁺ Т-клетки производят и высвобождают провоспалительные цитокины, которые индуцируют апоптоз клеток. Как патоген, так и апоптоз инфицированной клетки запускают и усиливают иммунный ответ. Происходит патологическая активация продукции цитокинов и чрезмерное привлечение иммунокомпетентных клеток в легкие, а неконтролируемое повреждение эпителиоцитов запускает порочный круг инфекции, связанный с острым повреждением легких / ОРДС.¹⁴ На ранней стадии вирусной инфекции дендритные клетки и эпителиоциты активируют, и происходит экспрессия кластера провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН- α/β , ФНО- α и хемокинов СС мотива (ССЛ-3, ССЛ-5, ССЛ-2) и белка, индуцированного интерфероном-10 (IP-10) и т. п. Избыточное образование этих цитокинов, хемокинов и АФК играет роль в развитии осложнений заболевания. У некоторых пациентов имеются высокие уровни ИЛ-10, который секретируется клетками-хелперами Тх₂, маркер противоположного противовоспалительного ответа, связанного с отрицательной регуляцией функций нейтрофилов и макрофагов, который называется «иммунным параличом», также присутствует подавление иммунного ответа за счет гипоальбуминемии, лимфопении, нейтропении и снижение относительного количества CD8⁺ Т-клеток, что указывает на иммуносупрессию, и пациенты могут умереть после цитокинового шторма. Усиление иммунного ответа

стимулирует апоптоз клеток или некроз пораженных клеток, что и в дальнейшем поддерживает воспаление, после чего повышается проницаемость кровеносных сосудов и аномальное накопление моноцитов воспаления, макрофагов и нейтрофилов в альвеолах легких. Порочный круг обостряет ситуацию, поскольку происходит потеря регуляции иммунного ответа, а цитокиновый шторм и в дальнейшем активизируется, что приводит к катастрофическим последствиям. Таким образом происходит чрезмерное воспаление с угнетением иммунной системы, а активированный цитокиновый шторм существенным образом играет роль в патогенезе инфекции COVID-19.¹⁵ Также высокие уровни циркулирующего сывороточного ферритина при цитокиновом шторме могут быть отражением острой фазы ответа и играть критическую роль в воспалении и образовании АФК.¹⁶ Ферритин, внутриклеточное депо железа, состоит из двух субъединиц Н и L, а их соотношение может отличаться в зависимости от типа ткани и физиологического статуса клетки. Н-ферритин, как представляется, может обладать иммуномодулирующим действием и проявлять провоспалительную активность путем стимуляции экспрессии различных медиаторов воспаления, в том числе ИЛ-1 β .¹⁷ Уровни сывороточного ферритина коррелируют с тяжестью болезни при инфекции COVID-19.¹⁸ Как только ферритин высвободился, он теряет часть внутреннего содержания железа, вызывая повышение до экстремально высоких уровней в сыворотке «свободного железа», а избыток свободного железа вызывает выраженное состояние тенденции к коагуляции и способен помочь выработке радикалов гидроксила. Оксидативный стресс эритроцитов и фибрина может способствовать образованию плотных тромбов, которые становятся причиной развития инсульта. Препараты-хелаторы железа могут снижать воспалительный ответ путем снижения образования АФК.¹⁹

Цитокиновый шторм, вызванный инфекцией

COVID-19, повысил уровни ангиотензина II (Анг-II), связанного с оксидативным стрессом, и коррелировал с тяжестью инфекции:

Поскольку АПФ2 является первичным рецептором инфекции COVID-19, экспрессия АПФ2 снижается и приводит к повышению уровня Анг-II и активации AT1R с помощью Анг-II, что влечет за собой гипертензию, гипертрофию, фиброз и оксидативный стресс, который становится причиной повреждения легких. В то время как активация рецептора Mas (MasR) с помощью Анг-1-7 (продукт отщепления АПФ-2 от Анг-II) приводит к эффектам, противоположным активации AT1R, таким как расширение сосудов, угнетение роста, антиоксидантное и антифибротическое влияние, и предупреждает повреждение легких. Снижение активности АПФ2 в пределах интернализации клеток и расщепления АПФ2 подавляются за счет блокаторов AT1R (БРА) Лозартан, а иАПФ проявляют защитное действие против повреждения легких.²⁰

Снижение уровня НАД⁺:

Как вирусная инфекция, так и активация РААС приводят к образованию АФК по приумножающему типу, что влечет за собой кислородный взрыв. Повышенный уровень АФК оказывает деструктивное влияние на такие клеточные макромолекулы, как липиды, белки, а особенно — нуклеиновые кислоты. Восстановление повреждения ДНК, которое вызвано оксидативным стрессом, происходит в первую очередь путем эксцизионной репарации оснований (BER). Обычно поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 (ПАРП-1), фермент эксцизионной репарации оснований ДНК, активируется повреждениями ДНК и участвует в пути BER с целью поддержания стабильности генома. В условиях активации ПАРП-1 происходит быстрое использование вещества НАД⁺ для переноса поли-АДФ-рибозы (ПАР) к ней самой и белков ядерных рецепторов и поврежденной ДНК. ПАРП-1 обладает активностью АДФ-рибозотрансферазы и функцией

противовирусного агента вследствие АДФ-рибозилиции вирусного генома (РНК) и угнетения вирусной транскрипции [и] трансляции. Чрезмерная активация ПАРП-1 возникает для компенсации гидролиза АДФ-рибозы вирусного макромолекула (NSP3) поли (АДФ-рибоза) гликогидролазы (ПАРГ), связанной с каталитическим потреблением НАД⁺, после которого наступает снижение количества АТФ, что ведет к снижению энергии и клеточной смерти.²¹

Эндотелиальная дисфункция вследствие снижения образования оксида азота (NO):-

Снижение образования NO выражено при инфекции COVID-19, поскольку распад NO вызван АФК. Снижение биодоступности NO проявляется пролиферативным, прооксидантным, провоспалительным и протромботическим ответом. В гипоксических условиях возникают образование АФК и активация HIF-1 α , что, в свою очередь, стимулирует экспрессию фермента фурина и вирусную активацию и инвазию в другие клетки, в которых не происходит экспрессия АПФ-2. Снижение NO играло роль в воспалении и эндотелиальной дисфункции, стимуляции пролиферации гладких миоцитов сосудов (VSMCs), окислении ЛПНП и экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток и белка-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1).²¹

Эдаравон (Edaravone)

В 2001 году эдаравон был одобрен в Японии для лечения острой фазы ишемического инсульта. В 2017 году препарат одобрен FDA (США) для лечения бокового амиотрофического склероза (БАС). Эдаравон — представитель класса замещенного 2-пиразолин-5-она, его химическое название — 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он. В Индии от доступен в виде прозрачного бесцветного раствора в стеклянной ампуле, в которой содержится 30 мг/20 мл воды для инъекций, для в/в введения при растворении изотоническим раствором натрия хлорида в количестве 100 мл продолжительностью 30 минут, два раза в сутки для лечения

ишемического инсульта.

Фармакокинетика и метаболизм:

Максимальная концентрация эдаравона в плазме крови (C_{max}) в конце в/в инфузии во время клинических испытаний оказалась трендом больше, чем дозопропорциональное повышение концентрации площади под кривой (AUC) и C_{max} эдаравона, однако при повторных введениях дозы не наблюдалось накопления препарата в плазме крови. Препарат на 92 % связывается с белком, в первую очередь с альбумином, а в диапазоне применения от 0,1 до 50 мкмоль/л не демонстрирует зависимости от концентрации. Средний конечный период полураспада эдаравона и его метаболитов — 4,5–6 и 2,0–2,8 часа соответственно. Препарат метаболизируется в неактивный сульфат и глюкуронид, который конъюгируется в печени и почках. Выводится преимущественно с мочой в форме конъюгата глюкуронида после того, как 70–90 % дозы возобновились в моче в виде конъюгата сульфата.²² Было вычислено, что в воде при pH 7,4 процент нейтральных и анионных форм эдаравона составляет 28,5 и 71,5 % соответственно. Примерно половина эдаравона существует в анионной форме при физиологическом уровне pH и является активной формой эдаравона. Поскольку рКа эдаравона составляет 7,0, препарат способен проникать в липидную среду, например клеточную мембрану, и поглощать пероксильные радикалы, образующиеся из липидов в результате реакций цепочки перекисного окисления. (Окисление липидов происходит в виде цепочки реакций, в которой единственный радикал может создать тысячи молекул гидропероксидов липидов, вызывая повреждение биологической мембраны.) Эдаравон поглощает как жиро-, так и водорастворимые пероксильные радикалы, проявляет спектр антиоксидантной активности, действуя в ансамбле с а-токоферолом и другими антиоксидантами, имеющимися в теле.²³

Эффективные дозы и концентрации в крови при лечении инсульта:

Концентрация эдаравона в плазме крови после

инфузии в дозе 1,5 или 3,0 мг/кг массы тела у крыс с моделью ишемии мозга составляла 5,7 и 9,9 мкмоль/л. Эффективная концентрация в исследованиях *in vitro* составляла в пределах от 1 до 10 мкмоль/л и не оказывала негативного влияния. Таким образом, эдаравон в дозе 3 мг/кг в/в болюсно или в виде инфузии в течение 30 минут является эффективной терапевтической дозой при ишемии мозга и других заболеваниях. Коррекция дозы не является необходимой у пациентов с нарушением функции почек или печеночной недостаточностью легкой или средней степени. Не известно о взаимодействии с другими лекарствами, а также не происходит угнетение ферментов цитохрома р-450, CYP2A2, CYP3B6 и CYP3A4.²³

Противовоспалительные эффекты при инсультах:

Клетки микроглии — это резидентные иммунные клетки, которые играют роль в медиации нейровоспаления при дегенеративных заболеваниях ЦНС и инсультах, они активируются для выполнения различных функций, таких как фагоцитоз токсичных клеточных остатков, образование провоспалительных цитокинов, и улучшают выживаемость нейронов путем выделения тропных факторов. При активации клеток микроглии происходит выделение провоспалительных цитокинов и цитотоксических факторов, таких как NO, ФНО- α , ИЛ-1 β и АФК. Эдаравон уменьшает размер инфаркта, улучшает неврологические показатели путем снижения продукции АФК, угнетения образования провоспалительных медиаторов (ТНФ- α , ИЛ-1 β , NO, АФК) и предупреждения повреждения в результате оксидативного стресса. Эдаравон радикальным образом снижает количество активированных клеток микроглии и подавляет положительную регуляцию экспрессии рецепторов Toll-like (TLR2) в клетках микроглии при острых инсультах. Нейропротекторный эффект эдаравона включает: 1 — нейтрализацию гидроксильных радикалов (НО), 2 — угнетение

ОН-зависимой и ОН-индуцированной системы пероксидации, 3 — угнетение как ферментативного перекисного окисления липидов, так и липооксигеназного пути. Таким образом, эдаравон может улучшить АФК-индуцированное нейрповреждение при лечении субарахноидального кровоизлияния, острого ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.²⁶ В состоянии постишемического воспаления препарат подавляет активацию нейтрофилов, а также экспрессию индуцибельной NOS (iNOS) и нейрональной NOS (nNOS). Противовоспалительные эффекты эдаравона подтверждены на неишемических моделях воспаления в экстрацеребральных органах. Эдаравон подавляет оксидативную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), однако также вызывает регресс индуцированного ЛПНП снижения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS).^{27,28,29}

Эффект стабилизатора мембран:

Эдаравон располагается на поверхности клетки и/или у поверхности липосомальной мембраны и захватывает пероксильные радикалы как в водной, так и в липидной фазе. Он подавляет образование таких АФК, как пероксид водорода, и гидроксильных радикалов в нейтрофилах человека путем нейтрализации их воздействия без угнетения функции нейтрофилов.³⁰

Влияние на заболевания, которые не являются неврологическими (плейотропные эффекты):

Кроме влияния на последствия инсульта, эдаравон предупреждает окислительное повреждение в случаях различных заболеваний, которые не относятся к группе неврологических. Эдаравон захватывает свободные радикалы, а также оказывает антиапоптотическое, антицитокинное влияние при различных заболеваниях, поскольку он может проникать во многие поврежденные болезнью органы и демонстрирует протекторное влияние на сердце, легкие, кишечный тракт, печень,

поджелудочную железу, почки, мочевой пузырь и яички. Таким образом, эдаравон следует рассматривать в качестве варианта лечения заболеваний, отличных от инсульта, сосредотачиваясь на его плейотропных воздействиях.^{31, 32, 33, 34, 35}

Антицитокинные эффекты:

Эдаравон подавляет плазменный белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1), улучшает фракцию выброса ЛЖ и снижает госпитализацию вследствие сердечной недостаточности с ОИМ. Также он снижает образование ФНО- α , обусловленное повреждением вследствие ишемии/реперфузии, оказывает протекторное влияние на сердечную функцию и уменьшает размер инфаркта у крыс. На модели легочного повреждения, индуцированного липополисахаридами, проведенного на мышах, препарат предупреждает повреждение легких и ослабляет образование клеток воспаления и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО- α , кератиноцит-производный хемокин и воспалительный белок макрофагов-2 (MIP-2) в БАЛ.³⁶ Эдаравон подавляет активацию фосфолипазы A2 и синтез фактора активации тромбоцитов, а также устраняет отек легких и экстравазацию лейкоцитов. После повреждения печени вследствие ишемии/реперфузии у крыс эдаравон подавляет экспрессию цитокинов и хемокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-8, белок-хемоаттрактант моноцитов-2 (MCP-2), воспалительный белок макрофагов (MIP-1 α , MIP-1 β) и снижает экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) мРНК. Также препарат подавляет повреждение печени, индуцированное эндотоксином, путем подавления экспрессии воспалительных цитокинов и хемокинов, а также рекрутинг воспалительных клеток. Эдаравон демонстрирует протекторное влияние при ишемических инсультах и воспалительных заболеваниях сердца, сосудов и головного мозга в экспериментальных исследованиях.³⁷

Влияние на острый панкреатит (ОП),

индуцированный ишемией/реперфузией:

Эдаравон уменьшает повреждение поджелудочной железы и кишечного тракта после ОП у мышей. Наблюдалось снижение показателей гистологических изменений, апоптоза, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α в сочетании с блокировкой активации TLR-4 и NF- κ B. ³⁸ Препарат подавляет активацию NF- κ B при повреждении легких, индуцированном липополисахаридами, у мышей. ³⁹ TLR-4 может осуществлять положительную регуляцию экспрессии белков, кодирующих синтез медиаторов воспаления путем получения сигнала от лиганда и белковых молекул некротизированных клеток, и может проникать во внеклеточную жидкость и распознаваться как эндогенный лиганд рецептором TLR-4 с целью запуска иммунного ответа и асептического воспалительного ответа. Эдаравон ограничивает путь TLR-4-NF- κ B и восстанавливает вызванные повреждения поджелудочной железы и кишечного тракта путем регуляции сигнального пути TLR-4-NF- κ B.⁴⁰

Эффект на почки, которые предварительно подверглись ишемическому воздействию:

Эдаравон значительно снижает концентрацию креатинина и азота мочевины крови в сыворотке, а также устраняет признаки гистологического поражения почечной ткани, снижает экспрессию TUNEL-позитивных клеток и промотора Bax (маркера апоптоза). АФК в основном образуются в клетках канальцев и вызывают перекисное окисление липидов, являющееся системой продукции свободных радикалов, которое тесно связано с повреждением тканей, индуцированным ишемией/реперфузией. Эдаравон предупреждает снижение СОД в клетках канальцев и перекисидацию липидов, осуществляет положительную регуляцию антиапоптотического белка Bcl-2 и негативную регуляцию проапоптотического белка Bax, таким образом предупреждая повреждения вследствие оксидативного стресса и повреждения в результате ишемии/реперфузии, индуцированных апоптозом.⁴¹

Выводы

Эдаравон — это антиоксидант широкого спектра действия, акцептор АФК и АФА как в водной среде, так и в среде липидов. Кроме противоинсультного эффекта, он обладает многочисленным плейотропным воздействием, включая противовоспалительное, антицитокиновое, иммуномодулирующее, антиапоптотическое, антинекротическое, антифибротическое, мембраностабилизирующее действие, защищает легочный сурфактант и многочисленные органы от повреждения вследствие ишемии/реперфузии. Таким образом, он выступает в роли наиболее вспомогательного препарата в предупреждении и лечении цитокинового шторма, вызванного COVID-19, острого повреждения легких / ОРДС. Однако перед началом антиоксидантной терапии нам следует определить надлежащие временные точки для вмешательства в каждый из процессов заболевания. Антиоксидантная терапия доставляет все больше трудностей тогда, когда воспалительный процесс и нанесенное повреждение становятся необратимыми со временем. Инфекция COVID-19 классически начинается с фазы вирусной репликации с высокой вирусной нагрузкой, когда наиболее вероятно есть положительный эффект от противовирусных препаратов, в то время как переходная и третья фазы проявляются высокими уровнями цитокинов с низкой вирусной нагрузкой и аномальным иммунным ответом, во время которых эффект на большинство повреждений у хозяина состоит в результате применения противовоспалительной терапии, например стероидов и т. п. Дексаметазон и антицитокиновый препарат тоцилизумаб и т. п. Терапия эдаравоном, начатая в ранней фазе и/или во второй переходной фазе, может предупредить прогрессирование до цитокинового шторма у пациентов из группы высокого риска, а также устраняет проявления цитокинового шторма при ОРДС в третьей фазе заболевания. Он может снижать потребность в вентиляции и/или продолжительность

вентиляции и смертность. Таким образом, он может применяться в качестве вспомогательной терапии при лечении тяжелой инфекции COVID-19. Эффективность эдаравона очевидна при лечении отравления паракватом (состояние чрезвычайно выраженного кислородного взрыва, вызванного повреждением свободными радикалами, которые приводит к острому повреждению почек, ОРДС и/или полиорганной недостаточности со схожими по патофизиологии процессами, происходящими во время цитокинового шторма при COVID-19 и ОРДС как следствие этого) при условии начала в первые 24 часа с момента отравления до момента развития осложнений, продемонстрированы очень низкие показатели заболеваемости и смертности при легких и средней тяжести отравлениях. (Не опубликованы недавние личные наблюдения 7 случаев легкой и средней тяжести отравлений, в результате не возникло ни одного осложнения при ранней терапии с использованием эдаравона, по сравнению с > 98 % случаев развития осложнений с высокими показателями заболеваемости и смертности в ретроспективных наблюдениях, при которых проводили лечение комбинацией антиоксидантов, в том числе в/в N-ацетилцистеином и стероидами и т. п.) Таким образом, нам необходимо исследовать широкий спектр антиоксидантных свойств эдаравона в качестве монотерапии либо в комбинации с другими антиоксидантами с целью синергетического эффекта, а не только в качестве монопрепарата. Следует рассмотреть проведение большого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по подбору дозы при ранней терапии эдаравоном для лечения пациентов с COVID-19 из группы высокого риска для того, чтобы узнать, предупреждает ли эдаравон цитокиновый шторм, ОРДС и/или снижает потребность в вентиляции, продолжительность вентиляции и смертность.

Благодарность

Мы искренне благодарны членам наших семей в

это время карантина вследствие пандемии коронавируса за их сотрудничество и поощрение к проведению данной работы ради благополучия пациентов с COVID-19. У нас нет никакого конфликта интересов.

References

1. Serena Colafrancesco, Cristiano Alessandri, Roberta Prion et al. COVID-19 gone bad. A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity Review*. 2020, May 5.102573.
2. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggrawal BB. Oxidative stress, inflammation and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*. 2010; 49:1603-1616. Doi. 10.1016/j.freeradbiomed. 2010.09.006.
3. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends in Endocrinology and metabolism*. 2009; 20(7):332-340. Doi.10.1016/j.tem.2009.04.001.
4. Eileenn M Bulger, Ronald V Meir. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg*. 2001; 136:1201-1207.
5. Kalid A Hanaty, Magdy H Selim. Antioxidant strategies in neurocritical care. *Neurotherapeutics*. 2012; 9:44-55. doi.10.1007/s13311-011-0085-6.
6. JD Capro. Oxidative stress as an initiator of cytokine release and cell damage. *Eur Respir J*. 2003; 22. Suppl. 44.4565. Doi.10.1183/09031976.03.00000203a
7. Sahnoun Z, Jamoussi K, Zenghai KM. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspect. (Part II). *Therape*. 1998; July-Aug. 58 (4) :315- 339.
8. Perricene C, Shoenfeld Y, Gerli R. COVID-19 as part of hyperferritinemic syndrome. Implication for treatment. *Autoimmun Rev*. 2020. (in press).

9. Sung Nim Han, Simin Nikbin Meydani. Antioxidants, Cytokines and influenza infection in aged Mice and Elderly Humans. *Journal of Infectious Disease*.2000; 182 (suppl):S74-80.
10. Meydani SN, Barklund MP, Liu S et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in elderly healthy subjects. *Am J Clin Nutr*.1990; 52; 557-63
11. Sun Y, Oberly LW. Redox regulation of transcriptional activators. *Free Radic Biol Med*.1996; 21:335-348.
12. Hennes T, Peterhans E, Stocker R. Alternation in antioxidants defense in lung and liver of mice infected with influenza A virus. *J Gen Virol*.1992; 73:39-46.
13. Han SN, Meydani M, Wu D et al. Effects of long-term antioxidant supplementation in influenza infection. *J Gerontol*.2000. (In press).
14. Yang SN, Chen CS, Yiang GT, Cheng TL, Yong SB, Wu MY, Li CJ. New insight into the immune molecular regulation of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci*. 2018; 19. doi.10.3390/ijms19020588.
15. Channappanavar R, Fehr AR, Vijoy R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman J. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage response cause lethal pneumonia in SAR-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19:181-193. doi.10.1016/j.chem.2016.01.007.
16. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008; 30:8489.
17. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva JJ, Watters DJ. Ferritin function as a pro-inflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009; 49:887-900.
18. Dahan S, Katz I, Hellou T, Tietel M, Drob Y, Bry KG, et al. A fatal correlation: ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients. *Autoimmu Rev*.2020 ;(in press).
19. Chung Wei Chow, Maria Teresa Herrera Abrece, Tomoko Suzuki, Gregory P Downey. Oxidative stress and Acute Lung Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:p-427-431. doi.10.1165/ycmb.F278. www. atsjournals. org.
20. Mathew R Deshotel, Huijing Xia, Srinivas Sriramula, Eric Lazartigues, Catelin M Filipean. Angiotensin -II mediated Angiotensin converting enzyme type-2 internalization and degradation through an Angiotensin-II type 1 receptor dependent mechanism. *Hypertension*. 2014; 64: 13681375. [https:// doi.10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743).
21. Shirin K Laleh, S Maryam BO, Ilianz R, Mine M, Mehrdad Z, Azahar S-jazi, Nagar K, Mohammad SD, Parisa S, Hosen K. The molecular story of COVID-19. NAD⁺ depletion addresses all questions in this infection. Preprints (www.priprint.org) posted on 23 March 2020. doi.10.20944/preprints 202003.0346.v1.
22. Martin Pasphe Cruz. Edaravone (Radicava). A novel neuroprotective agent for the treatment of Amyotrophic lateral sclerosis. *P.T*.2018; 43(1):25-28.
23. Kazutoshi Wantanabe, Masahiko Tanaka, Satoshi Yuki, Manabu Hirai, Yorihiro Yamamoto. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J Clin Biochem Nutr*.2018 Jan; 62 (1): 20-38. Published online 2017 Nov 11. doi.10.3164/jcbrn.17-62.
24. Reyes YA, Shimoyama J, Akamatsu H, Sunameri M. MCI-186 (edaravone) , a free radical scavenger , attenuates ischemia-reperfusion injury and activation of phospholipase A(2) ,in an isolated rat lung

- model after 18hr of cold preservation. *Eur J Cardiothoracic Surg.*2006; 92:304-11.doi. 29304311200610.1016 // ijcts.2005.12.0051642799.
25. Yun Yuan, Hao Zha, Parakalan Rangarajan, Eng-Ang Ling, Chupyun Wu. Antiinflammatory effects of Edaravone and scutellarin in activated microglia in experimentally induced ischemia injury in rats and in BV-2 microglia.*BMC Neuroscience.* 2014;15:125. <https://www.biomedcentral.com/1371-2202/15/125>.
 26. Jie Yang, Xiaoyang Cui, Jie Li, Canfei Zhang, Jing Zhang, Ming Lie. Edaravone for acute stroke: Metaanalysis of data from random and control trials. *Developmental Neurorehabilitation.* Early online 1-6. doi. 10.3109/ 17518423.2013.830153. <https://informahealthcare.com/pdx>.
 27. Kono H, Asakawa M, Fujii H, Maki A, Amemiya H, Yamamoto M, et al. (2003) Edaravone, a novel free radical scavenger, prevents liver injury and mortality in rats administered endotoxin. *J Pharmacol Exp Ther* 307:74-82.
 28. Nomoto N (2004) Inhibitory effect of free radical scavenger, MCI-186, in the increase of hydroxyl radical induced by iminodipropionitrile in rats. *J Neurol Sci* 219:41-44.
 29. Tanaka K, Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Mikuriya T, Takeno K, et al.(2005) Postexposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol* 522:116-121.
 30. Makawa K, Akamatsu H, Nishina K, Obara H, Niwa Y. Effects of edaravone on human neutrophil function. *Acta Anaesthesiol Scand.*2009;49:385-389.
 31. Kiyoshi Kikuchi, Nobuyuki Takeshige, Naoki Miura, Yoko Morimoto, Tkashi Ito, Salurya Tancharoen et al. Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (Radicut) in various diseases with experimental and Therapeutic Medicine. *Sept.20.2011*; <https://doi.org/10.3892/etm.2011.352>.p-3-8.
 32. T Akaol Takeyoshi, O Totsuka, K Arakawa, M Muraoka, K Kabayashi, K Konn, K Matsumoto, Y Morishita. Effects of free radical scavenger MCI-186 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *Heart Lung Transplant.* 25965871200610.1016/j.healn. 2006.03.00416890118.
 33. W Qiu, H Gul, Zhang J, Zhou D, Chen Y, Chen et al. Pretreatment with edaravone reduces lung mitochondrial damage in an infant rabbit ischemia-reperfusion model. *J Pediatr Surg.* 4320532060200810.1016/j.jpedsurg. 2008.05.-01918970940.
 34. S Tajima, M Bando, Y Ishii, T Hosono, H Yamasawa, S Ohno, T Takada, E Suzuki, F Gejyo, Y Sugiyama. Effect of edaravone, a free radical scavenger on bleomycin-induced lung injury in mice. *EUR Respir J.* 3213371343200810.1183/09031936.001644 0718614556.
 35. S Tajima, M Soda, M Bando, M Enomoto, H Yamasawa, S Ohno, T Takada, E Suzuki, F Gejyo, Y Sugiyama. Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Respirology.* 13646653200810. 1111/j.1440-1843.2008.01322.x18713088.
 36. T Asai, Y Ohno, S Minatoguchi, N Funaguchi, H Yuhgetsu, M Sawada, G Takemura, A Komada, T Fujiwara, H Fujiwara. The specific free radical scavenger edaravone suppresses bleomycin-induced acute pulmonary injury in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 342226200710.1111/j.1440-1681.2007.04528.x17201731.
 37. Kiyosi Kikuchi, Salunya T, Nobuyuki T, Munetaka T, Motohiro M, Yoshinaka M, Eiichiro T. The efficacy of edaravone (Radicut), a free radical scavenger for

- cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.*2013;14:13909-13930.doi.10.3390/ijms140713909.
38. Bingbin Wang, Wendong Lin. Edaravone protect against pancreatic and intestinal injury after acute pancreatitis via nuclear factor-kp signaling in mice. *Biol Pharm Bull.*2020; 43(3):509-515.
39. Zhang Z, Luo Z, Bi A, Yang W, An W, Dong X, Chen R, Yang S et al. Compound edaravone alleviate lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury in mice. *Eur J Pharmacol.*2017; 811:1-11.
40. Zhang XP, Zhu CM, Wu DJ, Jing X. Possible role of Toll-like receptor-4 in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010; 39:819-824.
41. Li Yan, Xia A-Xhou, Xing Shu-hua. Protective effect of edaravone against renal ischemia/reperfusion injury and compared with ischemia postconditioning in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica.*2010; 45(7):840-848.