

**Journal Of Medical Science And Clinical Research**  
**(Журнал медичної науки та клінічних досліджень)**

/ЛОГОТИП/  
IGM Publication

Офіційна публікація Ай-Джи-Ем Паблікейшн (IGM Publication)

---

**Едаравон: акцептор вільних радикалів із численними плейотропними ефектами  
може виявитися революційним продуктом щодо попередження та полегшення  
цитокінового шторму, спричиненого COVID-19**

Автори

**Д-р Бутунгешвар Прадхан (Butungeshwar Pradhan) <sup>1\*</sup>, Д-р Гоурав Прадхан (Gourav Pradhan)<sup>2</sup>,  
Дебліна (Прадхан Deblina Pradhan)<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Доцент, кафедра внутрішньої медицини. Установа:-Медична школа VSSIMSAR, Бурла, Самбальпур, Одіша,  
Індія.768017

<sup>2,3</sup>Лікарня VSSIMSAR, Бурла, Самбальпур, Одіша

\*Відповідальний автор

**Д-р Бутунгешвар Прадхан (Butungeshwar Pradhan)**

**Резюме**

*Активні форми кисню (АФК) та активні форми азоту (АФА) утворюються в клітинах в результаті мітохондріального дихального ланцюга під час аеробного метаболізму та в умовах гіпоксії. Люди старшого віку хворіють на коморбідні захворювання, пов'язані зі зниженням ендогенних антиоксидантів, перебувають в стані оксидації, гіперчутливі легені з підвищеними рівнями ІЛ-6. Інфекція дихальних шляхів COVID-19 підвищує активацію легеневого епітелію, ендотеліальних клітин та макрофагів, призводить до надмірного утворення цитокінів, хемокінів та вільних радикалів, сприяє масивній секвестрації нейтрофілів в межах мікроциркуляторного русла легень, наскрізній міграції в просвіт альвеол та вивільненню різноманітних цитотоксичних прозапальних речовин та вільних радикалів у величезних масштабах, що замикає «порочне коло» за допомогою залучення додаткових запальних клітин. Надмірне утворення АФК призводить до зниження антиоксидантів, що стає причиною оксидативного стресу та запускає пошкодження оточуючих тканин у господаря. Будь-яке серйозне захворювання, пов'язане з надмірним утворенням АФК, які відіграють роль вторинного месенджера для активації ядерного фактора каппа-f (NF-kf) та фактора транскрипції активатора білка-1 (APC-1), спричинює аберантне утворення багатьох цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-а), факторів росту гемопоезу та молекул адгезії. Такі цитокіни як ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНПа, володіють центрами зв'язування NFkf і APC-1, що підтримує синтез цитокінів у порочному колі, призводячи до цитокінового шторму з втратою імунорегуляції. Таким чином АФК можуть регулювати утворення цитокінів. Едаравон – це антиоксидант широкого спектру дії, що виступає в ролі акцептора як водо-, так і жиророзчинних АФК, володіє численними плейотропними властивостями, як-от протизапальною, імуномодулюючою, антицитокіною, антиапоптотичною, антинекротичною, антифіброзною, мембраностабілізуючою, протекторною щодо легень, може бути потенційно корисним препаратом при профілактиці та лікуванні цитокінового шторму на фоні COVID-19 та ГРДС.*

**Ключові слова:** COVID-19, едаравон, цитокіновий шторм, ГРДС, антиоксидант, вільні радикали, АФК

**Вступ**

В процесі такого нормального фізіологічного процесу, як клітинне дихання, утворюється невелика кількість окислювальних активних форм кисню (АФК) та активних форм азоту (АФА). Ці вільні радикали відіграють ключову роль в активації сигнальних шляхів у клітинах тварин та рослин. Це хімічно високоактивні молекули, які можуть ушкоджувати клітинні структури. Проте існують системи захисту (акцепторні) або антиоксидантні системи, які захищають тканини від пошкоджень, спричинених АФК та АФА. Ці антиоксиданти можна поділити на ферментативні та неферментативні групи. До ферментативних антиоксидантів належать супероксиддисмутаза (СОД), каталаза та глутатіонпероксидаза. Їхніми кофакторами виступають селен, цинк, мідь та марганець для СОД і залізо для каталази. До неферментативних антиоксидантів належать вітаміни Е, С, А або  $\beta$ -каротин тощо. Вітамін Е здатний безпосередньо пригнічувати АФК, в тому числі  $O_2^-$ ,  $NO$  та  $^1O_2$ . Вітамін С у вищих дозах широко зв'язує водорозчинні АФК, в тому числі основні окисники нейтрофілів  $NO$ ,  $H_2O_2$  та гіпохлоритну кислоту. Вітамін С виступає також про-оксидантом, якщо поєднаний із залізом.<sup>1</sup> Більшість АФК утворюються в клітинах в процесі реакцій мітохондріального дихального ланцюга під час ендогенного аеробного метаболізму, в той час як в умовах гіпоксії утворюється оксид азоту (NO), який може сприяти утворенню інших АФА. Вільні радикали володіють непарною кількістю електронів, що робить їхній період життя коротким, а їх самих високоактивними. В результаті вони реагують швидко з іншими найближчими стабільними молекулами/речовинами, «викрадаючи» електрон, якого не вистачає, для набуття стабільності. Тим часом молекула, яку атакували, перетворюється на вільний радикал, втративши свій електрон, і запускає ланцюгову реакцію, призводячи до пошкодження живих

клітин.<sup>2,3</sup> Ферментативні та неферментативні антиоксидантні системи тісно пов'язані між собою. Як вітамін С, так і глутатіон залучені до метаболізму  $\alpha$ -токоферолу. Комплекс взаємодій цих різних антиоксидантних систем із вузьким спектром активності можуть вказувати на те, що успішні стратегії лікування залежатимуть скоріше від використання комбінації різних антиоксидантів, аніж застосування одного із них.<sup>4,5</sup>

**Редокс-/окисний статус легень:**

Редокс-середовище рідини, що вистилає легені, є важливим фактором, що визначає вроджений і набутий імунітет легень. Легеня в нормі володіє надзвичайно високими рівнями функцій позаклітинних антиоксидантів для підтримки позаклітинного простору у край відновленому стані та сприяння підтримці імунної відповіді. Баланс антиоксидантів та окисників є достатнім у здоровій легені. В окисному стані імунна система є гіперреактивною. Підвищення рівня окисників або зниження антиоксидантів можуть порушити цю рівновагу, що прийнято називати «окисним статусом», який пов'язаний із різноманітними порушеннями легень та сприяє приєднанню патогенів або антигенів до ефекторних клітин, що призводить до гіперреактивності вродженого імунітету та посиленого виділення окисників, таких як супероксид та NO, що спричинює активацію ядерного фактора каппа  $\beta$  (NK-k $\beta$ ) і посилення продукції цитокінів, в тому числі ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіну-1 $\beta$ , (ІЛ-1 $\beta$ ), ІЛ-12. Створення значним чином відновленого середовища шляхом додавання антиоксидантів пригнічує всі описані вище первинні реакції вродженого імунітету.<sup>6</sup>

**Редокс-/окисний статус в умовах критично тяжкого захворювання:**

Оксидативний стрес бере участь у проявах критичних захворювань, включаючи ішемію та синдром реперфузії, а також системне запалення.

Надмірне утворення АФК може призвести до неконтрольованого пошкодження оточуючих тканин у господаря. АФК безпосереднім чином пошкоджують клітини клітинних білків та нуклеїнових кислот, а також шляхом запуску перекисного окислення ліпідів, результатом якого є пошкодження клітинної мембрани.<sup>4</sup> АФК також відіграє роль вторинного месенджера у внутрішньоклітинних сигнальних шляхах клітин запалення. Зокрема, активація фактора NF- $\kappa$ B, спричинена пероксидом водню. NF- $\kappa$ B перебуває в цитоплазмі у вигляді неактивного комплексу, з'єданого з його інгібітором I- $\kappa$ B. За умови стимуляції різноманітними агентами, в тому числі цитокінами, вірусами, АФК, мітогенами, відбувається дисоціація комплексу NF- $\kappa$ B- I- $\kappa$ B і транслокація фактора NF- $\kappa$ B у ядро із його високою афінністю приєднання до специфічних локусів у промоторній ділянці таргетного гена, що стимулює його транскрипцію.<sup>7</sup> NF- $\kappa$ B бере участь в регуляції численних прозапальних генів, включаючи багато цитокінів (ФНП- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-2), фактори росту гемопоезу, як-от гранулоцитарний

макрофаговий колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), молекули адгезії клітин-1 (CAM-1), напр., молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), молекула адгезії лейкоцитів на поверхні ендотеліальних клітин-1 (ELAM-1), молекула адгезії судин-1 (VCAM-1) та синтази оксиду азоту (і NO). Вторинний месенджер, фактор транскрипції білок активації-1 (APC-1), що також, вочевидь, регулюється змінами редокс-статусу клітини, може впливати на утворення прозапальних цитокінів та розвиток системного запалення і в результаті призвести до пошкодження кінцевих органів, що проявляється розвитком гострого пошкодження легень/ГРДС або синдромом поліорганної недостатності. Окрім того, ішемія/реперфузія може призводити до значного утворення АФК шляхом підвищення активності ксантиноксидази та підвищеного утворення гіпоксантину внаслідок повторної

експозиції їх обох.<sup>6</sup>

### **Місце легень у синдромі системної запальної відповіді (ССЗВ):**

Будь-яке тяжке порушення (сепсис, шок, травма, гострий панкреатит тощо) може призвести до активації гострої запальної відповіді на системному рівні. Одним із найперших проявів є активація легеневого ендотелію та макрофагів (альвеолярних та інтерстиціальних), підвищена експресія молекул адгезії та синтез цитокінів і хемокінів, що стимулюють масивну секвестрацію нейтрофілів у легенево-мікроциркуляторному руслі. Ці клітини мігрують через ендотелій та епітелій в альвеолярний простір та є джерелом вивільнення різноманітних цитокінів і прозапальних речовин, в тому числі протеолітичних ферментів, АФК, активних форм азоту, катіонних білків, медіаторів ліпідного походження та додаткових запальних цитокінів. Це замикає порочне коло шляхом залучення додаткових запальних клітин, які, в свою чергу, продукують більше цитотоксичних медіаторів і призводять до глибокого ушкодження альвеоло-капілярної мембрани, що веде до дихальної недостатності, а саме гострого ушкодження легень/ГРДС. Джерелом АФК/АФА в цьому контексті також виступають мігруючі та осілі лейкоцити (нейтрофіли, моноцити і макрофаги), клітини паренхіми (ендотеліоцити та епітеліоцити, фібробласти) і циркулюючі оксиданти, які продукують фермент ксантиноксидазу. В лейкоцитах експресуються дві ферментативні системи – (i) НАДФ-оксидаза, (ii) синтаза оксиду азоту (NOS), які продукують значну кількість АФК. Насамкінець, вдихувані газові оксиданти, як-от високі концентрації кисню, які застосовуються при механічній вентиляції, спричинюють утворення АФК<sup>8</sup>

### **Імуносенесценція:**

Вікові порушення регуляції імунної відповіді є фактором вищої частоти інфекційних захворювань у людей літнього віку внаслідок дисбалансу продукції цитокінів клітинами

Tx<sub>1</sub>/Tx<sub>2</sub> та підвищеного утворення таких прозапальних цитокінів, як ІЛ-6. Синтез багатьох цитокінів бере участь у змінах клітинної окисної/антиоксидантної рівноваги. Інфекція вірусу грипу А може спричинити підвищення ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ , GMCSF, інтерферону- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ). Проте ІЛ-6 залишається підвищеним впродовж всього періоду інфекції. Альвеолярні макрофаги відіграють значну роль у ініціації імунної відповіді під час ранньої стадії інфекції. Епітеліоцити легень і мононуклеари периферичної крові (PVMCs) підвищують вироблення ІФН- $\alpha$ . У людей літнього віку активність Tx<sub>1</sub> знижена разом зі зниженим утворенням ІЛ-2 та ІФН- $\alpha$ , в той час як активність Tx<sub>2</sub> підвищена разом із підвищеним утворенням ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1Ra. Постійно підвищені рівні ІЛ-6 можуть вказувати на наявність вікового захворювання, наприклад, гіпертензії, діабету, гострого порушення мозкового кровообігу, ІХС, серцевої недостатності, ХОЗЛ, ХХН тощо.<sup>9</sup> Такі антиоксиданти, як вітаміни Е, С,  $\beta$ -каротин і глутатіон сприяють виробленню ІФН. Додаткове застосування глутатіону підтримує внутрішньоклітинний редокс-баланс; клітинний захист проти оксидативного стресу значно підвищує вироблення ІЛ-2 та знижує ФНП- $\alpha$ . Додатковий прийом вітаміну Е підвищує продукцію ІЛ-2 і знижує вироблення ІЛ-6 у тварин та людей.<sup>10</sup>

#### **Антиоксидант регулює продукцію цитокінів:**

Існує два можливих механізми: перший шляхом впливу на фактор транскрипції NF- $\kappa$ B та APC-1, що регулюється редокс-статусом. Багато цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ ) володіють ділянками зв'язування NF- $\kappa$ B та APC-1 в ділянках промотера та енансера генів, що їх кодує. Відновлення/окислення можуть або позитивним або негативним чином регулювати функції зв'язування чи трансактивації ДНК (або обидві) транскрипційно активатор-залежним або клітиннозалежним чином. Вітамін Е або його похідні пригнічують NF- $\kappa$ B у Т-клітинах людини

Юркат, а також [пригнічення відбувається] іншими антиоксидантами іншим чином в інших клітинах. Таким чином, антиоксиданти відіграють імуномодулюючу роль.<sup>11</sup> Другий можливий механізм відбувається шляхом синтезу PGE<sub>2</sub>: PGE<sub>2</sub> пригнічує ранню стадію активації Т-клітин і знижує вироблення ІЛ-2, модулює секрецію цитокінів клітинами Tx<sub>1</sub>/Tx<sub>2</sub> внаслідок його впливу на ІЛ-12, який підвищує відповідь Tx<sub>2</sub> через стимуляцію диференціації наївних Т-клітин в популяцію Tx<sub>1</sub>-клітин, здатних виробляти ІФН- $\gamma$  у великих кількостях. Вітамін Е інгібує активність циклооксигенази та знижує вироблення PGE<sub>2</sub>, синтез якого підвищений внаслідок вікових змін, а також активність ЦОГ у старих мишей. АФК утворюються також фагоцитами після вірусної інфекції, оскільки сам вірус може змінювати редокс-статус клітин, безпосередньо залучених у вироблення АФК, та знижує загальну концентрацію антиоксидантів, таких як глутатіон, вітаміни С і Е у легенях на ранній стадії інфекції, пов'язаний із підвищеною продукцією окисників. Додатковий прийом антиоксиданта вітаміну Е у високих дозах підвищує активність НК (втричі) та знижує вірусне навантаження та рівень ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  в легенях і підвищує синтез цитокінів ІЛ-2 та ІФН- $\gamma$  клітинами Tx<sub>1</sub> у старих мишей.<sup>13</sup>

#### **Патогенез цитокінового шторму та гострого пошкодження легень/ГРДС, спричинених COVID-19:**

Після того, як коронавірус потрапляє в дихальні шляхи та інфікує епітеліоцити дихального тракту через рецептори АПФ2, дендритні клітини фагоцитують клітини, інфіковані вірусом та презентують антигени Т-клітинам. Ефекторні Т-клітини функціонують шляхом знищення інфікованих клітин, а цитотоксичні CD<sub>8</sub><sup>+</sup> Т-клітини виробляють та вивільняють прозапальні цитокіни, що індукують апоптоз клітин. Як патоген, так і апоптоз інфікованої клітини запускають та посилюють імунну відповідь. Відбувається патологічна активація продукції

цитокінів і надмірне залучення імунокомпетентних клітин у легені, а неконтрольоване пошкодження епітеліоцитів запускає порочне коло інфекції, пов'язане із гострим пошкодженням легень/ГРДС.<sup>14</sup> На ранній стадії вірусної інфекції дендритні клітини та епітеліоцити активують та відбувається експресія кластера прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІФН- $\alpha/\beta$ , ФНП- $\alpha$  та хемокінів СС мотиву (ССЛ-3, ССЛ-5, ССЛ-2) та білка індукованого інтерфероном-10 (ІР-10) тощо. Надмірне утворення цих цитокінів, хемокінів та АФК відіграє роль у розвитку ускладнень захворювання. У деяких пацієнтів наявні високі рівні ІЛ-10, який секретується клітинами-хелперами Тх<sub>2</sub>, маркер протилежної протизапальної відповіді, пов'язаної з негативною регуляцією функцій нейтрофілів та макрофагів, яка називається «імуниім паралічем», також присутнє пригнічення імуної відповіді за рахунок гіпоальбумінемії, лімфопенії, нейтропенії та зниження відносної кількості CD8<sup>+</sup> Т-клітин, що вказує на імуносупресію, і пацієнти можуть моменти після цитокінового шторму. Посилення імуної відповіді стимулює апоптоз клітин або некроз уражених клітин, що й надалі підтримує запалення, після чого підвищується проникність кровоносних судин та аномальне накопичення моноцитів запалення, макрофагів та нейтрофілів у альвеолах легень. Порочне коло загострює ситуацію, оскільки відбувається втрата регуляції імуної відповіді, а цитокіновий шторм і надалі активується, що призводить до катастрофічних наслідків. Таким чином відбувається надмірне запалення із пригніченням імуної системи, а активований цитокіновий шторм істотним чином відіграє роль у патогенезі інфекції COVID-19<sup>15</sup> Також високі рівні циркулюючого сироваткового феритину при цитокіновому штормі може бути відображенням гострої фази відповіді та відігравати критичну роль у запаленні та утворенні АФК.<sup>16</sup> Феритин, внутрішньоклітинне депо заліза, складається з

двох субодиниць Н і L, а їхнє співвідношення може відрізнятися залежно від типу тканини та фізіологічного статусу клітини. Н-феритин, як видається, може володіти імуномодулюючою дією та проявляти прозапальну активність шляхом стимуляції експресії різних медіаторів запалення, в тому числі ІЛ-1 $\beta$ .<sup>17</sup> Рівні сироваткового феритину корелюють з тяжкістю хвороби при інфекції COVID-19.<sup>18</sup> Як тільки феритин вивільнився, він втрачає частину внутрішнього вмісту заліза, спричинюючи підвищення до екстремально високих рівнів у сироватці «вільного заліза», а надлишок вільного заліза спричинює виражений стан тенденції до коагуляції та є здатним посприяти виробленню радикалів гідроксилу. Оксидативний стрес еритроцитів та фібрину може сприяти утворенню щільних тромбів, які стають причиною розвитку інсульту. Препарати-хелатори заліза можуть знижувати запальну відповідь шляхом зниження утворення АФК.<sup>19</sup>

### **Цитокіновий шторм, спричинений інфекцією COVID-19, підвищив рівні ангіотензину II (Анг-II), пов'язаного з оксидативним стресом, та корелював із тяжкістю інфекції:**

Оскільки АПФ2 є первинним рецептором інфекції COVID-19, експресія АПФ2 знижується, що призводить до підвищення рівня Анг-II та активації АТ1R за допомогою Анг-II, що веде до гіпертензії, гіпертрофії, фіброзу та оксидативного стресу, що стає причиною пошкодження легень. В той час як активація рецептора Mas (MasR) за допомогою Анг-1-7 (продукт відщеплення АПФ-2 від Анг-II) призводить до ефектів, протилежних активації АТ1R, як-от розширення судин, пригнічення росту, антиоксидантний та антифібротичний впливи і попереджує пошкодження легень. Зниження активності АПФ2 в межах інтерналізації клітин і розщеплення АПФ2 пригнічуються за рахунок блокаторів АТ1R (БРА) Лозартан, а іАПФ проявляють захисну дію проти пошкодження легень<sup>20</sup>

### **Зниження рівня НАД<sup>+</sup>:**

Як вірусна інфекція, так і активація РААС призводять до утворення АФК за примножуючим типом, що веде до кисневого вибуху. Підвищений рівень АФК чинить деструктивний вплив на такі клітинні макромолекули, як ліпіди, білки, а особливо – нуклеїнові кислоти. Відновлення пошкодження ДНК, викликане оксидативним стресом, відбувається першочергово шляхом ексцизійної репарації основ (BER). Зазвичай полі(АДФ-рибозо)полімераза-1 (ПАРП-1), фермент ексцизійної репарації основ ДНК, активується пошкодженнями ДНК і бере участь у шляху BER з метою підтримки стабільності геному. За умов активації ПАРП-1 відбувається швидке використання речовини НАД<sup>+</sup> для перенесення полі-АДФ-рибози (ПАР) до неї самої та білків ядерних рецепторів і пошкодженої ДНК. ПАРП-1 володіє активністю АДФ-рибозотрансферази та функцією противірусного агента внаслідок АДФ-рибозилізації вірусного геному (РНК) та пригнічення вірусної транскрипції [та] трансляції. Надмірна активація ПАРП-1 виникає задля компенсації гідролізації АДФ-рибози вірусного макромолекулу (NSP3) полі(АДФ-рибозо)глікогідролази (ПАРГ), що пов'язана з каталітичним споживанням НАД<sup>+</sup>, після якого настає зниження кількості АТФ, що веде до зниження енергії та клітинної смерті.<sup>21</sup>

#### **Ендотеліальна дисфункція внаслідок зниження утворення оксиду азоту (NO):-**

Зниження утворення NO виражене при інфекції COVID-19, оскільки розпад NO спричинений АФК. Зниження біодоступності NO проявляється проліферативною, прооксидантною, прозапальною та протромботичною відповіддю. За гіпоксичних умов виникає утворення АФК та активація NIF-1 $\alpha$ , що в свою чергу стимулює експресію ферменту фурину та вірусну активацію й інвазію в інші клітини, в яких не відбувається експресія АПФ-2. Зниження NO відіграло роль в запаленні й ендотеліальній дисфункції, стимуляції проліферації гладких м'язів судин

(VSMCs), окисненні ЛПНЩ та експресії молекул адгезії судинних клітин та білка-хемоатрактанта моноцитів-1 (MCP-1).<sup>21</sup>

#### **Едаравон (Edaravone)**

В 2001 році едаравон був схвалений в Японії для лікування гострої фази ішемічного інсульту. У 2017 році препарат схвалено FDA (США) для лікування бокового аміотрофічного склерозу (БАС). Едаравон – представник класу заміщеного 2-піразолін-5-ону, його хімічна назва 3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он. В Індії від доступний у вигляді прозорого безбарвного розчину в скляній ампулі, в якій міститься 30 мг/20 мл води для ін'єкцій, для в/в введення при розчиненні ізотонічним розчином натрію хлориду в кількості 100 мл тривалістю 30 хвилин, двічі на добу для лікування ішемічного інсульту.

#### **Фармакокінетика і метаболізм:**

Максимальна концентрація едаравону в плазмі крові (C<sub>max</sub>) наприкінці в/в інфузії під час клінічних випробувань виявилася трендом більше, ніж дозопропорційне підвищення концентрації площі під кривою (AUC) та C<sub>max</sub> едаравону, проте при повторних введеннях дози не спостерігалось накопичення препарату в плазмі крові. Препарат на 92% зв'язується з білком, першочергово з альбуміном, а в діапазоні застосування від 0,1 до 50 мікромоль/л не демонструє залежності від концентрації. Середній кінцевий період напіврозпаду едаравону та його метаболітів – 4,5-6 та 2,0-2,8 годин відповідно. Препарат метаболізується до неактивного сульфату й глюкуроніду, який кон'югується в печінці та нирках. Виводиться переважно з сечею у формі кон'югату глюкуроніду після того, як 70–90% дози відновилися в сечі у вигляді кон'югату сульфату.<sup>22</sup> Було обчислено, що у воді при рН 7,4 відсоток нейтральних і аніонних форм едаравону становить 28,5% та 71,5% відповідно. Приблизно половина едаравону існує в аніонній формі при фізіологічному рівні рН та є активною формою едаравону. Оскільки рK<sub>a</sub> едаравону становить

7,0, препарат здатний проникати в ліпідне середовище, як-от клітинна мембрана, та поглинати пероксильні радикали, що утворюються з ліпідів у результаті реакцій ланцюга перекисного окислення. (Окислення ліпідів відбувається у вигляді ланцюга реакцій, у якому єдиний радикал може утворити тисячі молекул гідропероксидів ліпідів, спричинюючи пошкодження біологічної мембрани). Едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, проявляє спектр антиоксидантної активності, діючи в ансамблі з а-токоферолом та іншими антиоксидантами, наявними в тілі.<sup>23</sup>

#### **Ефективні дози та концентрації в крові при лікуванні інсульту:**

Концентрація едаравону в плазмі крові після інфузії в дозах 1,5 або 3,0 мг/кг маси тіла в щурів з моделлю ішемії мозку становила 5,7 та 9,9 мкмоль/л. Ефективна концентрація в дослідженнях *in vitro* становила в межах від 1 до 10 мкмоль/л та не мала негативного впливу. Таким чином, едаравон в дозі 3 мг/кг в/в болюсно або у вигляді інфузії впродовж 30 хвилин є ефективною терапевтичною дозою при ішемії мозку та інших захворюваннях. Корекція дози не є необхідною в пацієнтів з порушенням функції нирок або печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня. Невідомо про взаємодію з іншими ліками, а також не відбувається пригнічення ферментів цитохрому р-450, CYP2A2, CYP3B6 та CYP3A4.<sup>23</sup>

#### **Протизапальні ефекти при інсультах:**

Клітини мікроглії – це резидентні імунні клітини, які відіграють роль в медіації нейрозапалення при дегенеративних захворюваннях ЦНС та інсультах, вони активуються для виконання різних функцій, таких як фагоцитоз токсичних клітинних решток, утворення прозапальних цитокінів та покращують виживання нейронів шляхом виділення тропних факторів. При активації клітин мікроглії відбувається виділення прозапальних цитокінів та цитотоксичних факторів, таких як NO, ФНП- $\alpha$ ,

ІЛ-1 $\beta$  та АФК. Едаравон зменшує розмір інфаркту, покращує неврологічні показники шляхом зниження продукції АФК, пригнічення утворення прозапальних медіаторів (ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , NO, АФК) і попередження пошкодження внаслідок оксидативного стресу. Едаравон радикальним чином знижує кількість активованих клітин мікроглії та пригнічує позитивну регуляцію експресії рецепторів Toll-like (TLR2) в клітинах мікроглії при гострих інсультах. Нейропротекторний ефект едаравону включає: 1 - нейтралізацію гідроксильних радикалів (НО), 2 - пригнічення ОН-залежної та ОН-індукованої системи пероксидації, 4 - пригнічення як неферментативного перекисного окислення ліпідів, так і ліпооксигеназного шляху. Таким чином, едаравон може покращити АФК-індуковане нейропошкодження при лікуванні субарахноїдального крововиливу, гострого ішемічного інсульту й внутрішньочерепного крововиливу.<sup>26</sup> В стані постішемічного запалення препарат пригнічує активацію нейтрофілів, а також експресію індукбельної NOS (iNOS) та нейрональної NOS (nNOS). Протизапальні ефекти едаравону підтверджено на неішемічних моделях запалення в екстрацеребральних органах. Едаравон пригнічує оксидативну модифікацію ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), проте також викликає регрес індукованого ЛПНЩ зниження експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS).<sup>27,28,29</sup>

#### **Ефект стабілізатора мембран:**

Едаравон розташовується на поверхні клітини і/або біля поверхні ліпосомальної мембрани та захоплює пероксильні радикали як у водній, так і в ліпідній фазі. Він пригнічує утворення таких АФК, як пероксид водню та гідроксильних радикалів у нейтрофілах людини шляхом нейтралізації їхнього впливу без пригнічення функції нейтрофілів.<sup>30</sup>

#### **Вплив на захворювання, які не є неврологічними (плейотропні ефекти):**

Окрім впливу на наслідки інсульту, едаравон

попереджує окисне пошкодження у випадках різних захворювань, які не належать до групи неврологічних. Едаравон захоплює вільні радикали, а також володіє антиапоптотичним, антицитокіновим впливом при різних захворюваннях, оскільки він може проникати в багато ушкоджених хворобою органів та демонструє протекторний вплив на серце, легені, кишковий тракт, печінку, підшлункову залозу, нирки, сечовий міхур та яєчка. Таким чином, едаравон слід розглядати як варіант лікування захворювань, відмінних від інсульту, зосереджуючись на його плейотропних впливах.<sup>31, 32, 33, 34, 35</sup>

#### **Антицитокінові ефекти:**

Едаравон пригнічує плазмовий білок-хемоатрактант моноцитів-1 (MCP-1), покращує фракцію викиду ЛШ і знижує госпіталізацію внаслідок серцевої недостатності з ГІМ. Також він знижує утворення ФНП-а, зумовлене пошкодженням внаслідок ішемії/реперфузії, чинить протекторний вплив на серцеву функцію та зменшує розмір інфаркту в щурів. На моделі легеневого пошкодження, індукованого ліпополісахаридами, проведеного на мишах, препарат попереджує пошкодження легень і послаблює утворення клітин запалення й прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , кератиноцит-похідний хемокін і запальний білок макрофагів-2 (MIP-2) у БАЛ.<sup>36</sup> Едаравон пригнічує активацію фасфоліпази А2 та синтез фактора активації тромбоцитів, а також усуває набряк легень і екстравазацію лейкоцитів. Після пошкодження печінки внаслідок ішемії/реперфузії у щурів едаравон пригнічує експресію цитокінів і хемокінів, таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-8, білок-хемоатрактант моноцитів-2 (MCP-2), запальний білок макрофагів (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) і знижує експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) мРНК. Також препарат пригнічує пошкодження печінки, індуковане ендотоксином, шляхом пригнічення експресії запальних цитокінів і хемокінів, а також рекрутинг запальних клітин. Едаравон

демонструє протекторний вплив при ішемічних інсультах і запальних захворюваннях серця, судин і головного мозку в експериментальних дослідженнях.<sup>37</sup>

#### **Вплив на гострий панкреатит (ГП), індукований ішемією/реперфузією:**

Едаравон зменшує пошкодження підшлункової залози та кишкового тракту після ГП у мишей. Спостерігалось зниження показників гістологічних змін, апоптозу, ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$  та ФНП-а в поєднанні з блокуванням активації TLR-4 та NF- $\kappa$ B.<sup>38</sup> Препарат пригнічує активацію NF- $\kappa$ B при пошкодженні легень, індукованому ліпополісахаридами, у мишей.<sup>39</sup> TLR-4 може здійснювати позитивну регуляцію експресії білків, що кодуєть синтез медіаторів запалення шляхом отримання сигналу від ліганда і білкових молекул некротизованих клітин і може проникати в позаклітинну рідину й розпізнаватися як ендогенний ліганд рецептором TLR-4 з метою запуску імунної відповіді й асептичної запальної відповіді. Едаравон обмежує шлях TLR-4-NF- $\kappa$ B та відновлює спричинені пошкодження підшлункової залози й кишкового тракту шляхом регуляції сигнального шляху TLR-4-NF- $\kappa$ B.<sup>40</sup>

**Ефект на нирки, які попередньо піддалися ішемічному впливу:** Едаравон значно знижує концентрацію креатиніну й азоту сечовини крові в сироватці, а також усуває ознаки гістологічного ураження ниркової тканини, знижує експресію TUNEL-позитивних клітин і промотора Вах (маркера апоптозу). АФК здебільшого утворюються в клітинах каналців і спричинюють перекисне окислення ліпідів, що є системою продукції вільних радикалів, яке тісно пов'язане з пошкодженням тканин, індукованим ішемією/реперфузією. Едаравон попереджує зниження СОД в клітинах каналців і пероксидацію ліпідів, здійснює позитивну регуляцію антиапоптотичного білка Bcl-2 і негативну регуляцію проапоптотичного білка Вах, таким чином попереджуючи пошкодження внаслідок оксидативного стресу та пошкодження



внаслідок ішемії/реперфузії, індукованих апоптозом.<sup>41</sup>

### Висновки

Едаравон – це антиоксидант широкого спектру дії, акцептор АФК та АФА як в водному середовищі, так і в середовищі ліпідів. Крім протипроцесного ефекту, він володіє численними плейотропними впливами, що включає протизапальну, антицитокінову, імуномодулюючу, антиапоптотичну, антинекротичну, антифібротичну, мембраностабілізуючу дії, захищає легеневий сурфактант і численні органи від пошкодження внаслідок ішемії/реперфузії. Таким чином, він виступає в ролі найбільш допоміжного препарату в попередженні та лікуванні цитокінового шторму, спричиненого COVID-19, гострого пошкодження легень/ГРДС. Проте перед початком антиоксидантної терапії нам слід визначити належні часові точки для втручання в кожен із процесів захворювання. Антиоксидантна терапія завдає все більше труднощів тоді, коли запальний процес та завдане пошкодження стають незворотними із часом. Інфекція COVID-19 класично починається з фази вірусної реплікації із високим вірусним навантаженням, коли найбільш імовірно є позитивний ефект від противірусних препаратів, в той час як перехідна і третя фаза проявляються високими рівнями цитокінів із низьким вірусним навантаженням і аномальною імунною відповіддю, під час яких ефект на більшість пошкоджень у господаря відбудеться внаслідок застосування протизапальної терапії, як-от стероїдів тощо. Дексаметазон і антицитокіновий препарат тоцилізумаб тощо. Терапія едаравоном, розпочата в ранній фазі і/або в другій перехідній фазі, може попередити прогресування до цитокінового шторму у пацієнтів із групи високого ризику, а також усуває прояви цитокінового шторму при ГРДМ у третій фазі захворювання. Він може знижувати потребу в вентиляції та/або тривалість вентиляції

та смертність. Таким чином, він може застосовуватися у якості допоміжної терапії при лікуванні тяжкої інфекції COVID-19. Ефективність едаравону очевидна при лікуванні отруєння паракватом (стан надзвичайно вираженого кисневого вибуху, спричиненого пошкодженням вільними радикалами, що веде до гострого пошкодження нирок, ГРДС і/або поліорганної недостатності зі схожими за патофізіологією процесами, що відбуваються під час цитокінового шторму під час COVID-19 і ГРДС як наслідок цього), за умови початку в перші 24 години з моменту отруєння, до моменту розвитку ускладнень, продемонстровані дуже низькі показники захворюваності й смертності при легких і середньої тяжкості отруєннях. (неопубліковані нещодавно особисті спостереження 7 випадків легкого і середньої тяжкості отруєнь, в результаті не виникло жодного ускладнення при ранній терапії з використанням едаравону в порівнянні з >98% випадків розвитку ускладнень із високими показниками захворюваності й смертності в ретроспективних спостереженнях, при яких проводили лікування комбінацією антиоксидантів, в тому числі в/в N-ацетилцистеїном і стероїдами тощо). Таким чином, нам слід дослідити широкий спектр антиоксидантних властивостей едаравону як монотерапії або в комбінації з іншими антиоксидантами з метою синергічного ефекту, а не тільки як монопрепарату. Слід розглянути проведення великого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з підбору дози при ранній терапії едаравоном для лікування пацієнтів із COVID-19 із групи високого ризику для того, щоб дізнатися, чи попереджує едаравон цитокіновий шторм, ГРДС і/або знижує потребу в вентиляції, тривалість вентиляції та смертність.

### Подяка

Ми щиро вдячні членам наших родин у цей час карантину внаслідок пандемії коронавірусу за

їхню співпрацю та заохочення до проведення цієї праці заради благополуччя пацієнтів із COVID-19. У нас немає жодного конфлікту інтересів.

## 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, Aggarwal 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. Hennet T, Peterhans E, Stocker R. Alternation in antioxidants defense in lung and liver of mice infected with influenza A virus. *J Gen Viraol*. 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, Meyorholz 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 kappaP-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<sup>+</sup> depletion addresses all questions in this infection. Preprints (www.priprint.org) posted on 23 March 2020. doi.10.20944/preprints202003.0346.v1.
  22. Martin Paspe 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 Cli Biochem Nutr.* 2018 Jan; 62 (1): 20-38. Published online 2017 Nov 11. doi.10.3164/jcbn.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.* 3213371343200810.1183/09031936.0016440718614556.
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.