

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНТИОКСИДАНТЫ КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

О. В. Поварова, Е. И. Каленикова, Е. И. Городецкая, О. С. Медведев¹

Одним из проявлений защитной реакции организма на воздействие различных факторов окружающей среды и условий жизнедеятельности (инфекции, токсические вещества, ионизирующее излучение, физическое напряжение, переохлаждение, гипоксия, эмоциональный стресс и др.) является избыточная продукция свободных радикалов. Цитотоксический эффект активных форм кислорода (АФК), используемый природой для оперативного уничтожения чужеродных микроорганизмов и собственных дефектных клеток, таит в себе опасность, поскольку неконтролируемая повышенная продукция свободных радикалов может привести к необратимым повреждениям молекул липидов, белков и нуклеиновых кислот [1, 32, 44].

Мозг человека, составляя лишь 2% от общей массы тела, утилизирует около 20 – 25 % потребляемого организмом кислорода. Учитывая высокое содержание в тканях мозга липидов, богатых ненасыщенными связями, аскорбата, проявляющего как антиоксидантные, так прооксидантные свойства, низкую активность системы антиоксидантной защиты по сравнению с другими органами, следует признать высокую вероятность развития оксидантного повреждения клеток мозга [3, 32].

При ишемии головного мозга вследствие уменьшения кровотока ограничивается поступление в ткань кислорода. Происходит нарушение работы дыхательной цепи митохондрий с повышением уровня восстановленности её компонентов. При этом резко возрастает поток свободных электронов, приводящий к образованию АФК [5, 10, 32]. В дальнейшем при углублении ишемии нарушаются все жизненно важные функции клетки, усиливаются процессы свободнорадикального окисления, развивается состояние “оксидативного” стресса [32, 34, 49] — термин, впервые предложенный Scies [3].

В основе процесса ишемического повреждения головного мозга лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, которые условно можно разделить на 3 этапа [3].

Первый этап — индукция (запуск) — представлен начальными процессами, происходящими в ткани головного мозга при снижении кровотока до уровня

20 мл/100 г ткани в 1 мин и ниже [69]. Возникает энергетический и субстратный “голод” [22, 44], нарушается ионный гомеостаз клетки [24, 67], происходит деполяризация клеточных мембран, избыточный выброс возбуждающих аминокислот (аспартата, глутамата) [6, 16, 54, 62], развитие глутаматной “эксайтотоксичности”. В результате вышеперечисленного происходит избыточное накопление ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки [62, 67].

Второй этап — амплификация (усиление повреждающего потенциала) — связан с продолжающимся внутриклеточным накоплением ионов Ca^{2+} в зоне ишемии [62], а также процессами, определяющими распространение повреждения на зону пенумбры: “распространяющаяся глутаматная эксайтотоксичность” и “распространяющаяся депрессия” (периинфарктная деполяризация) [16, 17, 44].

В последние годы появились данные о цинк-опосредованной “эксайтотоксичности”, проявляющейся в избыточном внутриклеточном накоплении ионов Zn^{2+} [44, 72], оказывающих цитотоксичное действие, аналогичное глутамату.

Следующий этап — экспрессия (конечные реакции каскада, непосредственно приводящие к гибели клетки) — характеризуется активацией клеточных ферментов, избыточным синтезом окиси азота [68], накоплением низкомолекулярных цитотоксичных соединений [10, 32, 73]. Развиваются необратимые деструктивные изменения, приводящие в конечном итоге к некротической гибели клетки.

На протяжении всех этапов происходят окислительные процессы, повышающие уровень свободных радикалов, в том числе АФК.

Существующая в организме антиоксидантная система защиты [3, 10, 32] может быть представлена в виде 3-х линий-уровней [4].

Первая линия предусматривает детоксикацию потенциально опасных АФК — супероксидного анион-радикала и перекиси водорода с участием супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, предотвращая образование гидроксильного радикала при протекании реакций Фентон и Хабера-Вайса.

Вторая линия защиты начинает действовать, если образовавшийся гидроксильный радикал индуцировал окисление полиеновых липидов, которые могут быть обезврежены при помощи природного антиоксиданта — витамина Е, а также веществ, принимающих учас-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. О. С. Медведев) факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, 117192, Ломоносовский пр., 31, корп. 5.

тие в биорегенерации α -токоферола: витамина С, убихинона Q_{10} , β -каротина, а также других природных антиоксидантов (флавоноидов, гидроксипроизводных витамина К и др.).

Третья линия защиты представлена глутатионпероксидазами и глутатион-S-трансферазами, а также ферментными системами биорегенерации окисленного глутатиона. Глутатионпероксидаза обладает также способностью утилизировать перекись водорода, таким образом, участвуя и в первой линии защиты.

Выделяют 3 группы “антиоксидантных” ферментов.

Первая группа — супероксиддисмутаза (СОД) и НАДН-семигидроаскорбатоксидоредуктаза, субстратами которых являются свободные радикалы.

Вторую группу составляют каталаза, глутатионзависимые липопероксидазы, фосфолипаза A_2 , предотвращающие образование вторичных радикалов при разложении перекиси водорода и липидных гидропероксидов — гидроксильного радикала, алкоксильных и пероксильных радикалов липидов мембран.

К третьей группе относятся ферменты, необходимые для нормального функционирования основных компонентов трех вышеперечисленных линий-уровней антиоксидантной защиты, в том числе участвующие в биорегенерации витамина Е, аскорбиновой кислоты и глутатиона.

На культуре изолированных митохондрий мозга показано, что в нормальных условиях при достаточном количестве кислорода около 2 – 5 % потока свободных электронов участвуют в продукции супероксидного радикала и перекиси водорода [21]. При этом ферменты антиоксидантной защиты успешно нейтрализуют данные соединения.

В условиях ишемии, помимо дыхательной митохондриальной цепи, источниками АФК становятся окисление ксантина и гипоксантина ксантиноксидазой, образующейся из ксантиндегидрогеназы, аутоокисление моноаминов, синтез простагландинов и лейкотриенов в процессе метаболизма арахидоновой кислоты, инфильтрация нейтрофилов с последующей активацией, приводящей к “респираторному взрыву” [3, 10]. Антиоксидантная защита организма не способна полностью нейтрализовать образующийся избыток АФК. Развивается состояние оксидативного стресса, для коррекции которого необходимы лекарственные препараты, обладающие антиоксидантной активностью [3, 73].

J. McCulloch и D. Dewar предлагают выделять два подхода антиоксидантной терапии [47]. Первый направлен на восполнение антиоксидантного дефицита, например, использование пролонгированной формы аскорбиновой кислоты — дегидроаскорбиновой кислоты, легко проникающей в ЦНС и распадающейся на 2 молекулы витамина С [27]. Второй связан с ингибирующим воздействием на внутриклеточные сигнальные процессы, запускаемые АФК и производными окиси азота (NO) [10, 21, 68].

Е. И. Гусев и В. И. Скворцова относят антиоксиданты к разделу вторичной нейропротекции и разделяют их на 4 группы: 1) “ловушки” свободных радикалов; 2) блокаторы NO-синтазы; 3) селен-органическое соединение комплексного антиоксидантного действия (эбселен); 4) производные 3-гидроксипиридина [3].

Большинство из них на доклиническом этапе проявило нейропротективные свойства: уменьшали очаг поражения [28, 38, 59, 64, 78], нормализовали неврологические и биохимические параметры [25, 37, 46, 77]. В то же время, некоторые из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в исследованиях на животных, в клинике не подтвердили своей эффективности.

Так, тирилизид, антиоксидант из группы “ловушек” свободных радикалов, с успехом прошел доклинические исследования [53, 59]. При клиническом испытании была доказана безопасность применения его в различных дозах у больных с ишемическим инсультом [63]. Однако данные о клинической эффективности препарата противоречивы, в большинстве исследований не выявлено положительного влияния препарата на течение и исход инсульта [39, 40, 56, 70].

В данном обзоре перечислены антиоксиданты, успешно прошедшие доклинические испытания и уже имеющие первые положительные результаты применения у больных с ишемическим инсультом.

В последние годы в литературе появились данные о нейропротективном действии селенорганического комплексного соединения эбселена [28, 51].

Впервые сведения о данном веществе с глутатионпероксидазоподобной активностью появились еще в 80-е годы [50]. Эбселен ингибирует перекисное окисление фосфолипидов мембран [42, 52], тормозит активность провоспалительных ферментов, в том числе, липоксигеназы в каскаде арахидоновой кислоты [57], протеинкиназы С [14], ингибирует индуцибельную NO-синтазу [36, 61]. Эбселен защищает от действия пероксинитрита [15], глутаматной “эксайтотоксичности” [54], снижает уровень интерлейкина-6 [25], замедляет процессы апоптоза в ишемизированной ткани за счет ингибирования выброса цитохрома С [51]. Имеются данные о наличии у эбселена сходства с ферментами дегидроаскорбатредуктазой и тиолтрансферазой [31].

Эбселен проявлял нейропротективную активность как на моделях транзиторной [28, 51], так и постоянной фокальной ишемии мозга [65].

В пилотном клиническом исследовании у пациентов с ишемическим инсультом установлено, что применение эбселена в первые 24 ч заболевания достоверно улучшает функциональное восстановление больных [74].

Отечественный антиоксидант нового поколения мексидол (соль эмоксипина и янтарной кислоты) является ингибитором перекисного окисления липидов, пептидов, повышает активность антиоксидантных

ферментов, в частности, супероксиддисмутазы, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидилинозита), модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, альдоредуктазы, стабилизирует биологические мембраны. Препарат увеличивает концентрацию восстановленной формы глутатиона, предупреждает снижение активности глутатион-зависимых ферментов. Отмечено позитивное влияние мексидола на состояние мембранных структур клеток: уменьшение вязкости и увеличение текучести липидного бислоя мембраны; модуляция активности мембраносвязанных ферментов, ионных каналов, рецепторных комплексов, в том числе ГАМК-бензодиазепинового, ацетилхолинового, улучшение синаптической передачи. Препарат обладает гиполипидемической активностью, нормализует реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, вызывает обратное развитие атеросклеротических изменений в артериях, что в конечном итоге приводит к улучшению мозгового кровообращения [2].

Клинические исследования, проведенные на базе неврологической клиники Российского государственного медицинского университета, показали положительное влияние препарата на течение острого периода ишемического инсульта, подтвердили хорошую переносимость мексидола, отсутствие значительных побочных эффектов [6].

В последние годы в литературе большое внимание уделяется соединениям из группы фенил-*t*-бутил-нитронов: α -фенил-*N-t*-бутилнитрону (PBN) и его сульфопроизводным: 2-сульфо-фенил-*N-t*-бутилнитрону (S-PBN) и 2,4-дисульфо-фенил-*N-t*-бутилнитрону (NXY-059).

Данный класс соединений известен около 30 лет и широко используется в аналитической химии и биохимии в качестве “ловушек” свободных радикалов. Первый и наиболее известный из нитронов — PBN — синтезирован в 1957 г. В 80-х годах начинается активное использование данной группы препаратов в биологических системах, вначале как “ловушек” для характеристики свободнорадикальных процессов, протекающих в организме животных, позже — в качестве нейропротекторов [21].

Для этих соединений характерна большая терапевтическая широта и выраженная нейропротективная активность, что получило подтверждение на моделях фокальной ишемии мозга у различных видов животных [22, 37, 38, 77, 78].

Являясь липофильным соединением, PBN хорошо проникает через клеточную мембрану: вещество определяется в тканях мозга уже через 20 мин после его интраперитонеального введения [12, 20].

PBN метаболизируется с образованием *N-t*-бутил-гидроксиламина и бензальдегида. Биотрансформация PBN происходит под влиянием митохондриальных ферментов (оксидаз) [12]. Индуктор синтеза мик-

росомальных ферментов фенобарбитал увеличивает скорость метаболизма PBN, а ингибиторы митохондриальных ферментов метирапон и бутоксид пиперонил — замедляют. В работах, проведенных на культуре клеток фибробластов, выявлено, что цитопротективные свойства PBN связаны с внутриклеточным накоплением *N-t*-бутил-гидроксиламина — метаболита PBN [9].

Производные PBN — S-PBN, NXY-059 — не обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и, как “ловушки” свободных радикалов, уступают PBN [45]. С другой стороны, как нейропротекторы они равноэффективны, что показано на моделях фокальной ишемии головного мозга у грызунов [38, 41, 64, 76, 78] и приматов [46, 77]. Авторы высказывают предположение, что данные препараты оказывают антиоксидантное действие на уровне мембран эндотелиальных клеток сосудов головного мозга.

Способность PBN действовать в качестве “ловушки” свободных радикалов — гидроксильного радикала [66], супероксидного анион-радикала, алкоксильного радикала [71] — рассматривается как одно из звеньев нейропротективного действия данного соединения.

В то же время в работе Gido G. и соавт. [23] ставится под сомнение этот факт. На модели фокальной ишемии головного мозга (с последующей реперфузией) у крыс мониторировали уровни гидроксильного радикала в зоне ишемии с помощью метода микродиализа. Продукцию гидроксильных радикалов оценивали по содержанию продукта окисления салицилата натрия — 3,4-дигидроксibenзойной кислоты (3,4-ДГБК) в микродиализных пробах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Не выявив статистически значимых различий в динамике концентраций 3,4-ДГБК между контрольными и получавшими PBN животными, авторы делают вывод, что нейропротекция со стороны PBN определяется не столько его свойством “ловушки”, сколько другими его качествами [19].

В патогенезе ишемического повреждения пусковую роль играет нарушение функции дыхательной цепи митохондрий, развитие “митохондриальной дисфункции” [4, 20], энергетический “голод”. В работах Kuroda [37], Folbergrova [22], T. Yoshimoto [77] отмечается нормализация этих изменений под влиянием PBN и его производного NXY-059. По мнению G. Gido [24], эти свойства PBN могут способствовать нормализации ионного гомеостаза организма, предупреждать гиперкалиемию.

Имеются данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии PBN на провоспалительные факторы, в частности, фактор NF- κ B [26, 35], COX-2 [35], ингибировании глутаматной “эксайтотоксичности” [19], блокаде Ca²⁺-каналов [8]. Препарат оказывает влияние на систему холинергической передачи путем обратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы [48].

В процессе острой церебральной ишемии гибель нейронов определяется не только процессами некроза,

но и апоптоза [7, 10]. Имеются экспериментально подтвержденные данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии PBN на функцию каспазы-3 и выброс цитохрома C, являющихся биохимическими маркерами апоптоза [36]. В последние годы появляются данные о том, что нейропротективное действие PBN связано с ингибированием процессов сигнальной трансдукции, воздействием на процессы генной индукции [10, 20].

Остается неясной и роль NO в механизме нейропротективного действия PBN. С одной стороны, PBN как нитросоединение представляет экзогенный источник окиси азота — конечного продукта его метаболизма [11, 58]. В то же время, имеются данные, свидетельствующие об отрицательном влиянии PBN на эндогенную продукцию NO путем ингибирования индуцибельной NO-синтазы [35, 49]. Усиление локального мозгового кровотока под влиянием PBN наблюдали у крыс, несмотря на снижение системного АД [29]. Этот эффект ослаблялся при введении неселективного ингибитора NO-синтазы — L-NG-нитроаргинина. В то же время, во время локальной ишемии головного мозга крысы PBN и его производные не влияли на уровень локального кровотока в перинфарктной зоне [78], но при реперфузии способствовали удлинению фазы постишемической гиперемии [60].

Имеются литературные данные, свидетельствующие об эффективном применении PBN на экспериментальных моделях различных патологических состояний: ишемии-реперфузии сердца [71], сахарного диабета [26, 30], сепсиса [49], гепатита [75]. Обнадёживающие результаты получены в процессе доклинических исследований PBN на моделях глаукомы [33], повреждения сетчатки путем длительного воздействия светом [55]. Многочисленные работы, проведенные как на клеточных культурах [13], так и на животных [18, 20, 21], свидетельствуют о способности PBN задерживать процесс старения.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование безопасности производного PBN — NXY-059 [43], включающее около 150 пациентов из 15 медицинских центров Англии, выявило хорошую переносимость как малых, так и высоких доз этого соединения и отсутствие выраженных побочных реакций.

Клинические испытания представителей фенил-*t*-бутил-нитронов только начинаются, однако, уже имеющиеся сведения о высокой эффективности, большой терапевтической широте, безопасности применения и многоплановом механизме действия позволяют рассматривать их как перспективную группу нейропротекторов.

Обзор составлен в ходе выполнения работы по проекту РФФИ (грант № 02-04-48821).

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. Т. Величковский, *Пат. физиол. и экпер. тер.*, № 4, 45 – 52 (2001).

2. Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, И. И. Горайнова, *Материалы IX Всероссийского национального конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2002).
3. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
4. В. З. Ланкин, Н. И. Тихазе, Ю. Н. Беленков, *Кардиология*, № 7, 48 – 64 (2000).
5. Л. Д. Лукьянова, *Бюл. экпер. биол.*, № 9, 244 – 254 (1997).
6. Н. В. Миронов, В. И. Шмырев, И. Н. Миронов, И. И. Горайнова, *Материалы IX Всероссийского национального конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2002).
7. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Изд-во “Семь ветров”, Волгоград (1999).
8. D. E. Anderson, X. J. Yuan, C. M. Tseng, I. J. Rubin, et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, **193**(3), 878 – 885 (1993).
9. H. Atamna, A. Paler-Martinez, and B. N. Ames, *J. Biol. Chem.*, **275**, 6741 – 6748 (2001).
10. V. Castagne, M. Gautschi, K. Lefevre, et al., *Progress in Neurobiology*, **59**(4), 397 – 423 (1999).
11. W. Chamulitrat, C. E. Parker, K. B. Tomer, and R. P. Mason, *Free Radic Res.*, **23**(1), 1 – 14 (1995).
12. G. M. Chen, T. M. Bray, and E. G. Janzen, *Free Radic Res Commun*, **14**(1), 9 – 16 (1991).
13. Q. Chen, A. Fischer, and J. D. Reagan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**(19), 4337 – 4341 (1995).
14. I. A. Cotgreave, S. K. Duddy, G. E. Kass GE, et al., *Biochem Pharmacol*, **38**(4), 649 – 656 (1992).
15. A. Daiber, M. H. Zou, M. Bashschmid, and V. Ullrich, *Biochem Pharmacol*, **59**(2), 153 – 160 (2000).
16. N. C. Danbolt, *Progress in Neurobiology*, **65**(1), 1 – 105 (2001).
17. R. M. Dijkhuizen, J. P. Beekwilder, H. B. van der Worp HB, et al., *Brain Res.*, **840**(1 – 2), 194 – 205 (1999).
18. R. Edamatsu, A. Mori, and L. Packer, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **211**(3), 847 – 849 (1995).
19. B. Ferger, P. Teiesmann, C. D. Earl, et al., *Pharmacol Biochem Behav.*, **65**(3), 425 – 431 (2000).
20. R. A. Floyd, and K. Hensley, *Ann N Y Acad Sci.*, **899**(2), 222 – 237 (2000).
21. R. A. Floyd, K. Hensley, M. J. Forster, et al., *Ann N Y Acad Sci.*, **959**(3), 321 – 329 (2002).
22. J. Folbergrova, Q. Zhao, K. Katsura, and B. Siesjo, *Proc Nat Acad Sci USA*, **92**(11), 5057 – 5061 (1995).
23. G. Gido, T. Cronberg, and T. Wieloch, *Acta Physiolog Scan.*, **168**(2), 277 – 285 (2000).
24. G. Gido, T. Kristian, and K. Siesjo, *Stroke*, **28**(1), 206 – 210 (1997).
25. S. Gladilin, H. J. Bidmon, A. Divanach, et al., *Arch Biophys.*, **380**(2), 237 – 242, (2000).
26. E. Ho, G. Chen, and T. M. Bray, *Free Radic Biol Med.*, **28**(4), 604 – 614 (2000).
27. J. Huang, D. B. Agus, C. J. Winfree, et al., *Proc Natl Acad USA.*, **98**(20), 11720 – 11724 (2001).
28. H. Imai, H. Masayasu, D. Dewar, et al., *Stroke*, **32**(9), 2149 – 2154 (2001).
29. O. Inanami, and M. Kuwabara, *Free Radic Res.*, **23**(1), 33 – 39 (1995).
30. G. Iovino, S. Kudow, and E. B. Marliiss, *Can. J. Physiol Pharmacol.*, **77**(3), 166 – 174 (1999).
31. C. H. Jung, M. P. Washburn, and W. W. Wells, *Biochem Biophys Res Commun.*, **291**(3), 550 – 553 (2002).
32. B. H. Juurlink, *Neurosci Biobehav Rev.*, **21**(2), 151 – 166 (1997).
33. M.-L. Ko, D.-N. Hu, R. Ritch, and S. C. Sharma, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **41**(10), 2967 – 2971 (2000).

34. H. A. Kontos, *Stroke*, **32**(11), 2712 – 2716 (2001).
35. Y. Kotake, H. Sang H, T. Miyajima, and G. L. Wallis, *Biochim Biophys Acta.*, **1448**(1), 77 – 84 (1998).
36. S. Kotamraju, E. A. Konorev, J. Joseph, and B. Kalvanaraman, *J. Biol. Chem.*, **275**(43), 33585 – 33592 (2000).
37. S. Kuroda, K. Katsura, L. Hillered, et al., *Neurobiol Dis.*, **3**(2), 149 – 157 (1996).
38. S. Kuroda, R. Tsuchidate, M. L. Smith, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **19**(7), 778 – 87 (1999).
39. G. Lanzino, N. F. Kassell, N. W. Dorsch, et al., *J. Neurosurg.*, **90**(6), 1011 – 1017 (1999).
40. G. Lanzino, and N. F. Kassell, *J. Neurosurg.*, **90**(6), 1018 – 1024 (1999).
41. P. A. Lapchak, D. M. Araujo, D. Song, et al., *Stroke*, **33**(6), 1665 – 1670 (2002).
42. A. Lass, P. Witting, R. Stocker, and H. Esterbauer, *Biochim Biophys Acta.*, **1303**(2), 111 – 118 (1996).
43. K. R. Lees, A. K. Sharma, D. Barer, et al., *Stroke*, **32**(3), 675 – 680 (2001).
44. P. Lipton, *Physiol. Rev.*, **79**(4), 1431 – 1568 (1999).
45. K. R. Maples, F. Ma, and Y. K. Zhang, *Free Radic Res.*, **34**(4), 417 – 426 (2001).
46. J. W. Marshall, K. J. Duffin, A. R. Green, and R. M. Ridley, *Stroke*, **32**(1), 190 – 198 (2001).
47. J. McCulloch, and D. Dewar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(20), 10989 – 10991 (2001).
48. D. Milatovic, Z. Radic, M. Zivin, and W. D. Dettbarn, *Free Radic Biol Med.*, **28**(4), 597 – 603 (2000).
49. T. Miyajima, and Y. Kotake, *Free Radic Biol Med.*, **22**(3), 463 – 470 (1997).
50. A. Muller, E. Cadenas, P. Graf, and H. Sies, *Biochem Pharmacol.*, **33**(20), 3235 – 3239 (1984).
51. S. Namura, I. Nagata, S. Takami, et al., *Stroke*, **32**(8), 1906 – 1911 (2001).
52. N. Noguchi, N. Gotoh, and E. Niki, *Biochim Biophys Acta.*, **1213**(2), 176 – 182 (1994).
53. C. K. Park, and E. D. Hall, *Brain Res.*, **645**(1 – 2), 157 – 163 (1994).
54. L. O. Porciuncula, J. B. Rocha, C. R. Boeck, et al., *Neurosci Lett.*, **299**(3), 217 – 220 (2001).
55. I. Ranchon, S. Chen, K. Alvarez, and R. E. Anderson, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **42**(6), 1375 – 1379 (2001).
56. RANTTAS, *Stroke*, **27**(9), 1453 – 1458 (1996).
57. H. Safayhi, G. Tiegs, and A. Wendel, *Biochem Pharmacol.*, **34**(15), 2691 – 2694 (1985).
58. K. H. Saito, H. Yoshioka, S. Kazama, R. G. Cutler, *Biol Pharm Bull (Japan)*, **21**(4), 401 – 401 (1998).
59. R. Schmid-Elsaesser, S. Zausinger, E. Hungerhuber, et al., *Neurosurgery*, **44**(1), 163 – 171 (1999).
60. J. B. Schulz, N. Panahian, Y. I. Chen, et al., *Am. J Physiol.*, **272**(4 Pt2), H1986 – 95 (1997).
61. N. Shimohachi, M. Nakamura, K. Uchimura, et al., *J. Cell. Biochem.*, **37**(4), 595 – 606 (2000).
62. B. K. Siesjo, Q. Zhao, K. Pahlmark, et al., *Ann Thorac surg.*, **59**(5), 1316 – 1320 (1995).
63. STIPAS, *Stroke*, **25**(2), 418 – 423 (1994).
64. S. G. Sydeserff, A. R. Borelli, A. R. Green, and A. J. Cross, *Br. J. Pharmacol.*, **135**(1), 103 – 112 (2002).
65. T. Takasago, E. E. Peters, D. I. Graham, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **37**(3), 412 – 422 (1997).
66. C. E. Thomas, D. F. Ohlweiler, A. A. Carr, et al., *J. Biol. Chem.*, **271**(6), 3097 – 3104 (1996).
67. K. Tibor and B. K. Siesjo, *Stroke*, **29**(3), 705 – 718 (1998).
68. F. Torrealles, S. Salman-Tabcheh, M. C. Guerin, and J. Torrealles, *Brain Res Rev.*, **30**(2), 153 – 163 (1999).
69. R. Tsuchidate., Q. P. He, M. L. Smith, and B. K. Siesjo, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **17**(10), 1066 – 1073 (1997).
70. H. B. Van Der Worp, L. J. Kappelle, A. Algra, et al., *Neurology*, **58**(1), 133 – 135 (2002).
71. N. Vrbjar, S. Zollner, R. F. Haseloff, et al., *Mol. Cell. Biochem.*, **186**(1 – 2), 107 – 115 (1998).
72. J. H. Weiss, S. L. Sensi, and J. Y. Koh, *Trends Pharmacol Sci.*, **21**(10), 395 – 401 (2000).
73. B. C. White, J. M. Sullivan, D. J. DeGarcia, et al., *J. Neurol. Sci.*, **179**(S1 – 2), 1 – 33 (2000).
74. T. Yamaguchi, K. Sano, K. Takakura, et al., *Stroke*, **29**(1), 12 – 17 (1998).
75. T. Yamashita, H. Ohshima, T. Asanuma, et al., *Free Radic Biol Med.*, **21**(6), 755 – 761 (1996).
76. Y. Yang, Q. Li, and A. Shuaib, *Experimental Neurology*, **163**(1), 39 – 45 (2000).
77. T. Yoshimoto, T. Kristian, B. Hu, et al., *Brain Res.*, **932**(1 – 2), 99 – 109 (2001).
78. Z. Zhao, M. Cheng, K. R. Maples, et al., *Brain Res.*, **909**(1 – 2), 46 – 50 (2001).

Поступила 27.09.02

ANTIOXIDANTS AS NEUROPROTECTORS AGAINST ACUTE ISCHEMIC STROKE

O. V. Povarova, E. I. Kalenikova, E. I. Gorodetskaya, and O. S. Medvedev

Pharmacology Chair, Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomonosovskii pr. 31/5, Moscow, 117192 Russia