

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.1:616.831-005.4

ГРНТИ 76.29.51

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).573-585

Специальность ВАК 3.3.3

Поступила в редакцию / Received 07.07.2024

Принята к публикации / Accepted 25.08.2024

Научная статья

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Осиков М. В.^{1,2}, Шеломенцев А. В.^{1,3}, Шишкова Ю. С.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

³ Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн (Челябинск, Россия)

Аннотация В статье проводится анализ данных о перспективных подходах терапии ишемического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2024 гг. Продемонстрировано, что микробиота кишечника усиливает нейропротекцию посредством нейрональных путей, подавляет воспаление, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Анализ представленных данных позволяет полагать, что микробиота кишечника может служить новой терапевтической мишенью в лечении ишемического инсульта. Авторы констатируют, что мелатонин является перспективной терапевтической молекулой в лечении ишемического инсульта. Мелатонин способен ингибировать оксидативный стресс. Мелатонин тормозит нейровоспаление в ишемизированной ткани головного мозга путем подавления пути SIRT1, ингибирования фенотипической поляризации микроглии до M2, снижения синтеза провоспалительных цитокинов. Авторы отметили, что мелатонин является активным участником нейрогенеза в зоне ишемического повреждения через активацию MT1 и MT2 рецепторов, а также прямого активирующего влияния на кальмодулинкиназу 2 типа. В анализе отражена роль стволовых клеток. Стволовые клетки, в частности нейронные клетки-предшественники человека, способны восстанавливать утраченную нервную ткань посредством высокого нейрорегенераторного потенциала, формируют синаптические связи с интактными нейронами головного мозга. Стволовые клетки костного мозга обладают выраженной миграционной способностью, что позволяет доставлять их в очаг ишемического повреждения мозга путем внутривенного введения; мезенхимальные стволовые клетки помимо высокого пролиферативного потенциала модулируют нейровоспаление посредством синтеза противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кишечная микробиота, мелатонин, стволовые клетки

Для цитирования: Осиков М. В., Шеломенцев А. В., Шишкова Ю. С. Перспективные подходы к терапии ишемического инсульта // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 573-585. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).573-585

Research Article

PROMISING APPROACHES TO ISCHEMIC STROKE THERAPY

Osikov M. V.^{1,2}, Shelomentsev A. V.^{1,3}, Shishkova Yu. S.¹

¹ South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

³ Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans (Chelyabinsk, Russia)

Abstract The article analyzes data on promising approaches to the treatment of ischemic stroke (IS) presented in peer-reviewed sources indexed in the Pubmed and Russian Science Citation Index databases for the period 2019–2024. It has been demonstrated that the intestinal microbiota enhances neuroprotection through neuronal pathways, suppresses inflammation, and the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Analysis of the presented data suggests that the intestinal microbiota can serve as a new therapeutic

target in the treatment of ischemic stroke. The authors state that melatonin is a promising therapeutic molecule in the treatment of IS. Melatonin is able to inhibit oxidative stress. Melatonin inhibits neuroinflammation in ischemic brain tissue by suppressing the SIRT1 pathway, inhibiting the phenotypic polarization of microglia to M2, and reducing the synthesis of proinflammatory cytokines. The authors noted that melatonin is an active participant in neurogenesis in the ischemic injury zone through activation of MT1 and MT2 receptors, as well as direct activating effect on calmodulin kinase type 2. The analysis reflects the role of stem cells. Stem cells, in particular human neural progenitor cells, are able to restore lost nervous tissue through high neuroregenerative potential, form synaptic connections with intact neurons of the brain. Bone marrow stem cells have a pronounced migration capacity, which allows them to be delivered to the site of ischemic brain damage by intravenous administration; mesenchymal stem cells, in addition to high proliferative potential, modulate neuroinflammation through the synthesis of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: *ischemic stroke, gut microbiota, melatonin, stem cells*

For citation: Osikov M. V., Shelomentsev A. V., Shishkova Yu. S. Promising approaches to ischemic stroke therapy // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 573-585. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).573-585

Введение

В настоящее время инсульт занимает второе место среди причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения в мире [1]. В 2019 году в Российской Федерации зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта, экономическое бремя инсульта составило более 490 млрд рублей. В течение первого года после эпизода острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) умирают 30% пациентов [2].

Патогенез ишемического инсульта (ИИ) включает нейровоспаление, каскад патобиохимических реакций, таких как глутаматергическая эксайтотоксичность и окислительный стресс. Глюкозная и кислородная депривация нервной ткани приводит к дисфункции Na^+/K^+ -АТФ зависимых каналов, высвобождению потенциально токсичных концентраций возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат), активации постсинаптических рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), потенциалзависимого (L-типа) и квискалатного (Q) рецепторов. Активация рецепторного аппарата нейронов индуцирует усиленный приток Ca^{2+} внутрь клеток, приводя к деполяризации митохондрий, активации цитозольной фосфолипазы A_2 , катализу арахидоновой кислоты циклооксигеназой 2 типа и активации NADPH-оксидазы, вызывая индукцию оксидативного стресса. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) приводит к прямому окислительному повреждению липидов, активации полимераза-1 нейронов (PAR), накоплению полимеров, которые связываются с факторами индуцирующими апоптоз (AIF) и инициируют каспаза-независимый путь апоптоза нейронов. АФК, молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), способствуют фенотипической поляризации микроглии до M2, синтезу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин- 1β (IL- 1β), фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α). Провоспалительные цитокины индуцируют секрецию молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и селектины, на поверхности эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера, обеспечивая эмиграцию

нейтрофилов, моноцитов и вторичное повреждение ишемизированной нервной ткани [3-7].

Основными патогенетическими подходами терапии ИИ является реканализация, включающая внутривенный и внутриаартериальный тромболизис, тромбэкстракцию, а также нейропротекция, с целью сохранения и восстановления структуры и функции нейронов в очаге ишемического повреждения [7, 8]. Эффективность и общая безопасность данных методов лечения ограничена: реканализация имеет узкое терапевтическое окно в пределах 4-5 часов и высокий риск геморрагической трансформации очага ишемического повреждения [9]. В настоящее время известно более 100 нейропротекторов, направленных на прерывание ишемического каскада, индукцию нейрогенеза и синаптогенеза в участке ишемического повреждения, но большая часть исследований выполнена на экспериментальных животных, их применение ограничено низкой проницаемостью гематоэнцефалического барьера, отсутствием доказательной базы, скудными представлениями о фармакокинетике [7]. В последнее время при лечении ИИ внимание уделяется клеточной терапии, включая использование стволовых клеток, генно-модифицированных стволовых клеток, поляризованных клеток с выраженным регенеративным потенциалом. Данный подход обеспечивает замещение утраченной нервной ткани в подострый период ИИ посредством сверхэкспрессии и трансфекции генов факторов роста в нервной ткани, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтина (EPO) [10, 11]. Данный метод имеет ограничения, включая трудности в идентификации клеток-предшественников нейронов, низкую выживаемость клеток в зоне ишемического повреждения, недостаточную дифференцировку в нейрональные клетки и высокий риск неопластической трансформации [12, 13]. Активно изучается роль системы «микробиота-кишечник-головной мозг» в патогенезе ишемического инсульта. ИИ может приводить к дисфункции кишечника, включая нарушение перильстатики, дисбиоз и энтеропатогенный сепсис [14, 15]. Восстановление поврежденного энтерального барьера в острую стадию ИИ путем трансплантации стволовых клеток в слизистую оболочку кишечника, а также коррекция дисбиоза путем комбинированного применения диетического питания, антибиотиков, пробиотиков и трансплантации фекальной флоры предотвращает развитие эндотоксемии и вторичных инфекций, улучшает исход ИИ [16, 17]. Часть исследований сосредоточена на изучении мелатонина (MT), как потенциального эндогенного нейропротектора, обладающего высокой антиоксидантной активностью, бактериостатическим эффектом, проникающей способностью в нервную ткань за счет липофильности, а также низким риском побочных эффектов. Продemonстрировано, что MT восстанавливает целостность и функцию гематоэнцефалического барьера, подавляет нейровоспаление, влияет на

таксономический состав микробиоты кишечника, что свидетельствует о способности потенцировать эндогенные механизмы восстановления и возможности применения в терапии ИИ [18-20].

Цель работы: провести критический анализ данных о перспективных подходах терапии ИИ, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2024 гг.

Потенциальная роль оси «микробиота – кишечник – головной мозг» в терапии ИИ

Ряд многочисленных исследований подтверждает наличие тесной взаимосвязи между головным мозгом и кишечной микробиотой, которая опосредованная нейронными, нейрогуморальными и иммунными механизмами, являясь потенциальной мишенью для улучшения исходов ИИ [15, 16]. Кишечная микробиота способна оказывать влияние на очаг ишемического повреждения через активацию парасимпатической и снижение активности симпатической нервной системы посредством собственных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (SCFA). В модели культивируемых клеток кишечника продемонстрировано, что SCFA бактериального происхождения распознаются энтероэндокринными клетками, что приводит к кальций-зависимому высвобождению серотонина (5-HT) из энтероэндокринных клеток, который может связываться с рецептором серотонина 3 типа (5HT3R) окончаний блуждающего нерва, с дальнейшей передачей импульса в продолговатый мозг, усиливая синтез ацетихолина, который, связываясь с $\alpha 7$ -субъединицей никотинового рецептора, снижает фенотипическую поляризацию микроглии, проницаемость гематоэнцефалического барьера посредством экспрессии генов белков плотного соединения, таких как клаудин-5 [14, 21]. Кроме того, кишечная микробиота регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при ИИ через активацию энтеральной нервной системы посредством синтеза 5-HT, что в свою очередь приводит к усиленной экспрессии факторов роста в зоне ишемического повреждения, в частности BDNF, а также снижает синтез кортизола. В исследовании на стерильных мышах продемонстрировано, что добавление пробиотика существенно снижает концентрацию кортикостерона в крови в сравнении с контрольной группой [14, 22].

Продemonстрировано что, кишечная микробиота является ключевым регулятором иммунных клеток в патогенезе ИИ. В модели ИИ на мышах выявлено, что трансплантация фекальной микробиоты (FMT) увеличивает содержание Treg в нервной ткани, усиливает синтез IL-10, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, снижает активацию микроглии посредством ингибирования пути STAT3/NF- κ B [23]. Метаболиты кишечной микробиоты оказывают влияние на функциональное состояние нейронов очага

повреждения, микробные SCFA, в частности бутират, подавляет нейровоспаление [24]. Бутират натрия, вырабатываемый бактериями, преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), ингибирует гистондеацетилазу, снижает окислительный стресс в головном мозге, повышает уровень экспрессии нейпротектора IGF-1, снижает уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке, что в конечном итоге эффективно уменьшает площадь и интенсивность повреждения нервной ткани после ИИ [24].

Потенциальная роль мелатонина в терапии ИИ

Мелатонин (МТ) – это индоламин, синтезируемый из аминокислоты триптофана в эпифизе, кишечнике, сетчатке, коже и др. органах и тканях [20]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано плеiotропное действие МТ на организм, включая антиоксидантную защиту, противовоспалительный, антиапоптотический и др. эффекты [20]. МТ может выступать в роли нейпротектора при ИИ за счет нивелирования оксидативного стресса, нейровоспаления, увеличения выживаемости нейронов в зоне пенумбры и снижения постишемической потери нейронов в зоне повреждения через МТ-зависимые и МТ-независимые рецепторы, которые представлены как на мембране, так и в ядре нейронов [19, 25, 26].

Немногочисленные доклинические исследования продемонстрировали, что МТ обладает выраженной антиоксидантной активностью [25]. Антиоксидантные эффекты МТ опосредованы его прямым связыванием с активными формами кислорода (АФК) в клетке, потенцировании синтеза факторов антиоксидантной защиты. Метаболиты МТ, такие как циклический – 3 – гидроксимелатонин, N(1)-ацетил-N(2)-формил-5-метоксикинурамин, N1-ацетил-5-метоксикинурамин также обладают антиоксидантной активностью, что обуславливает формирование «мелатонинового антиоксидантного каскада» в зоне ишемического повреждения головного мозга [18]. Прямое связывание МТ с АФК опосредовано его индольной частью, которая обладает высокой резонансной стабильностью и очень низким барьером энергетической активации свободнорадикальных реакций, а также метоксамидными боковыми цепями, которые участвуют в формировании нового пятичленного кольца после взаимодействия МТ с АФК. Связывание МТ со свободными радикалами приводит к переносу электрона или атома водорода с МТ на АФК, вызывая детоксификацию свободнорадикального окисления. В ряде исследований продемонстрировано, что МТ усиливает экспрессию генов антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GP), через активацию ядерных рецепторов RORa, повышая концентрацию восстановленного глутатиона в нейронах, который через тиоловый остаток цистеина приводит к буферизации перекисей [27].

В модели ИИ на мышах продемонстрировано, что МТ ограничивает нейровоспаление в очаге повреждения посредством подавления фенотипической

поляризации микроглии до M2 путем ингибирования пути SIRT1 и STAT3 [28]. В другом исследовании показано, что МТ снижает секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) путем подавления синтеза NF-κB через ингибирование пути PI3K-Akt [29]. Данные доклинических исследований позволяют рассматривать МТ как нейротрофический фактор, способный принимать участие в процессах нейропластичности головного мозга: в исследовании на новорожденных мышцах установлено, что МТ стимулирует пролиферацию и усиливает выживаемость клеток-предшественников нейронов в зубчатой извилине гиппокампа [30]. В другом исследовании показано, что МТ усиливал пролиферацию нейронов в субвентрикулярной зоне взрослых мышей после ИИ [18]. Ряд исследований отражают активное участие МТ в дендритеогенезе, а также аксоногенезе: в исследовании на мышцах линии Balb/C введение МТ внутрибрюшинно на протяжении 14 дней после ИИ увеличивало количество и объем супрапиримидных и инфрапиримидных мшистых волокон гранулярных нейронов в зубчатой извилине. Нейротрофический механизм МТ опосредован MT1 и MT2 рецепторами, что приводит к их демиризации и фосфорилированию внутриклеточных доменов, активируя тем самым белок Galpha, вызывая усиленный синтез инозитолатрифосфата и диацилглицерина, которые активируют факторы транскрипции, участвующие в пролиферации и дифференцировке нейронов [18; 26; 30]. В другом исследовании продемонстрировано, что МТ благодаря липофильности может проникать через цитоплазматическую мембрану клетки, связываясь и формируя комплекс с кальмодулином нейронов, который активирует кальмодулинкиназу 2 типа (CaMKII), приводя к активации факторов транскрипции дендритеогенеза [1, 31].

Потенциальная роль стволовых клеток в терапии ИИ

Терапия ИИ на основе стволовых клеток обладает выраженным потенциалом нейропротекции и нейрорегенерации. Стволовые клетки, предназначенные для лечения ИИ, можно разделить на три подтипа: нейронные клетки-предшественники человека (hNPC), стволовые клетки костного мозга (BMSC) и мезенхимальные стволовые клетки (MCS). В последние годы наиболее актуальным является изучение hNPC, получаемых из переднего мозга плода человека с дальнейшим культивированием в условиях *invitro*, так как они обладают наибольшей нейрорегенераторной способностью [10]. В модели ИИ на крысах показано, что трансплантированные hNPC в очаг ишемического повреждения головного мозга способны дифференцироваться в нейроны, олигодентроциты, астроциты, формируя зрелую нервную ткань. С помощью электрофизиологических методов удалось установить, что hNPC формируют синаптические связи с нервной тканью хозяина, что способствовало восстановлению неврологического дефицита [10, 32]. В клиническом исследовании отмечено улучшение показателей неврологического

дефицита по шкалам NIHSS, Эшворта и индекса Бартелеау пациентов через 6 месяцев после перенесенного ИИ в условиях стереотаксической имплантации в очаг повреждения клеток линии CTX0E03, выращенных на основе hNPC, что свидетельствует о перспективности данного метода лечения в поздний период ИИ. В доклинических исследованиях широко изучалась нейропротективная роль BMSC в лечении ИИ [33]. Продemonстрировано, что помимо свойств нейропротекции и нейрорегенерации BMSC обладают высоким миграционным потенциалом. В модели ИИ на крысах в течение 72 ч после индукции острой ишемии головного мозга путем внутривенной инъекции вводилась культура клеток BMSC, что приводило к уменьшению площади очага ишемического повреждения, при этом восстановление неврологического дефицита было минимальным. В другом исследовании продемонстрировано, что MCS способны синтезировать противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IFN- β , которые в свою очередь подавляют фенотипическую поляризацию микроглии до M2, снижая синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6), снижая интенсивность нейровоспаления в очаге повреждения [34].

Заключение

Таким образом, микробиота кишечника может служить новой терапевтической мишенью в лечении ИИ, усиливать нейропротекцию посредством нейрональных путей, представленных блуждающим нервом и холинергической системой головного мозга, подавлять воспаление, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; посредством серотонина кишечная микробиота индуцирует синтез факторов роста, а также иммунные и метаболические пути, включая Treg, синтез про- и противовоспалительных цитокинов, включая SCFA, в частности бутират. МТ является перспективной терапевтической молекулой в лечении ИИ, способный ингибировать оксидативный стресс посредством прямого или посредством своих метаболитов связывания АФК, усиления экспрессии генов антиоксидантных ферментов. МТ подавляет нейровоспаление в ишемизированной ткани головного мозга путем подавления пути SIRT1, ингибирования фенотипической поляризации микроглии до M2, снижения синтеза провоспалительных цитокинов. МТ является активным участником нейрогенеза в зоне ишемического повреждения через активацию MT1 и MT2 рецепторов, а также прямого активирующего влияния на кальмодулинкиназу 2 типа. Стволовые клетки hNPC способны восстанавливать утраченную нервную ткань посредством высокого нейрорегенераторного потенциала, формируют синаптические связи с интактными нейронами головного мозга; BMSC обладают выраженной миграционной способностью, что позволяет доставлять их в очаг ишемического повреждения путем внутривенного введения; MCS помимо высокого пролиферативного потенциала модулируют нейровоспаление посредством синтеза противовоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *International Journal of Stroke*. 2022. 17 (1). 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
2. Игнатъева В. И., Вознюк И. А., Шамалов Н. А., Резник А. В., Виницкий А. А., Деркач Е. В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023. 123 (8. 2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
3. An H., Zhou B., Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021. 41 (12). 3157-3170. DOI: 10.1177/0271678X211046992
4. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke // *Heliyon*. 2023. 9 (2). e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986
5. Candelario-Jalil E., Dijkhuizen R. M., Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities // *Stroke*. 2022. 53 (5). 1473-1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036946
6. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *Journal of Neuroinflammation*. 2019. 16 (1). 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2
7. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies // *Experimental Neurology*. 2021. 335 (2). 113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518
8. Kharitonova T. V., Melo T. P., Andersen G., Egido J. A., Castillo J., Wahlgren N. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis // *Stroke*. 2013. 44 (9). 2513-2528. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000048
9. Barthels D., Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018. 1866 (4). 165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012
10. Zhou G., Wang Y., Gao S., Fu X., Cao Y., Peng Y., Zhuang J., Hu J., Shao A., Wang L. Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 646927. DOI: 10.3389/fcell.2021.646927
11. Damasceno P. K. F., de Santana T. A., Santos G. C., Orge I. D., Silva D. N., Albuquerque J. F., Golinelli G., Grisendi G., Pinelli M., Ribeiro dos Santos R., Dominici M., Soares M. B. P. Genetic engineering as a strategy to improve the therapeutic efficacy of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine // *Frontiers in cell and development biology*. 2020. 8. 737-750. DOI: 10.3389/fcell.2020.00737
12. Go V., Bowley B. G. E., Pessina M. A., Zhang Z. G., Chopp M., Finklestein S. P., Rosene D. L., Medalla M., Buller B., Moore T. L. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells reduce microglial-mediated neuroinflammation after cortical injury in aged Rhesus monkeys // *Geroscience*. 2020. 42 (1). 1-17. DOI: 10.1007/s11357-019-00115-w
13. Rascón-Ramírez F. J., Esteban-García N., Barcia J. A., Trondin A., Nombela C., Sánchez-Sánchez-Rojas L. Are We Ready for Cell Therapy to Treat Stroke?

- // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 621645. DOI: 10.3389/fcell.2021.621645
14. Honarpisheh P, Bryan R. M., McCullough L. D. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome // *Circulation Research*. 2022. 130 (8). 1112-1144. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319983
 15. Yuan B., Lu X.J., Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention // *Frontiers in Immunology*. 2020. 12. 800796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796
 16. Long J., Wang J., Li Y., Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead // *Frontiers in Nutrition*. 2022. 9. 008514. DOI: 10.3389/fnut.2022.1008514
 17. Wang J., Liu X., Li Q. Interventional strategies for ischemic stroke based on the modulation of the gut microbiota // *Frontiers in Neuroscience*. 2023. 17. 1158057. DOI: 10.3389/fnins.2023.1158057
 18. Kılıç E., Çağlayan B., Caglar Beker M. Physiological and pharmacological roles of melatonin in the pathophysiological components of cellular injury after ischemic stroke // *Turkic Journal of Medical Sciences*. 2020. 50 (SI-2). 1655-1664. DOI: 10.3906/sag-2008-32
 19. Liu L., Cao Q., Gao W., Li B., Xia Z., Zhao B. Melatonin protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic mice by ameliorating mitochondrial impairments: involvement of the Akt-SIRT3-SOD2 signaling pathway // *Aging (Albany NY)*. 2021. 13 (12). 16105-16123. DOI: 10.18632/aging.203137
 20. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation // *Medicine Research Reviews*. 2020. 40 (8). 606-632. DOI: 10.1002/med.21628
 21. Fülling C., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus... // *Neuron*. 2019. 101 (6). 998-1002. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.008
 22. Obata Y., Castaño Á., Boeing S., Bon-Frauches A. C., Fung C., Fallesen T., de Agüero M. G., Yilmaz B., Lopes R., Huseynova A., Horswell S., Maradana M. R., Boesmans W., Berghe P. V., Murray A. J., Stockinger B., Macpherson A. J. Vassilis Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology // *Nature*. 2020. 578 (7794). 284-289. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8
 23. Rusch J. A., Layden B. T., Dugas L. R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. 14. 1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689
 24. Zhang Y., Yang H., Li S., Li W, Wang Y. Consumption of coffee and tea and risk of developing stroke, dementia, and poststroke dementia: A cohort study in the UK Biobank. *PLOS // Medicine*. 2021. 18 (11). e1003830. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003830
 25. Ling L., Alattar A., Tan Z., Shah F.A., Ali T., Alshaman R., Koh P.O., Li S. A Potent Antioxidant Endogenous Neurohormone Melatonin, Rescued MCAO by Attenuating Oxidative Stress-Associated Neuroinflammation // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. 21. 1220. DOI: 10.3389/fphar.2020.01220
 26. Suofu Y., Jauhari A., Nirmala E. S., Mullins W. A., Wang X., Li F., Carlisle D. L., Friedlander R. M. Neuronal melatonin type 1 receptor overexpression promotes M2 microglia polarization in cerebral ischemia/reperfusion-induced injury // *Neuroscience Letters*. 2023. 795. 137043. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.137043

27. Tozihi M., Shademan B., Yousefi H., Avci C. B., Nourazarian A., Dehghan G. Melatonin: a promising neuroprotective agent for cerebral ischemia-reperfusion injury // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023. 15. 1227513. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1227513
28. Liu Z. J., Ran Y. Y., Qie S. Y., Gong W. J., Gao F. H., Ding Z. T., Xi J. N. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2019. 25 (12). 1353-1362. DOI: 10.1111/cns.13261
29. Merlo S., Luaces J. P., Spampinato S. F., Toro-Urrego N., Caruso G. I., D'Amico F., Capani F., Sortino M. A. SIRT1 mediates melatonin's effects on microglial activation in hypoxia: in vitro and in vivo evidence // *Biomolecules*. 2020. 10 (3). 364. DOI: 10.3390/biom10030364
30. Sadanandan N., Cozene B., Cho J., Park Y. J., Saft M., Gonzales-Portillo B., Borlongan C. V. Melatonin-A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia // *Antioxidants (Basel)*. 2020. (8). 672. DOI: 10.3390/antiox9080672
31. Wongprayoon P., Govitrapong P. Melatonin receptor as a drug target for neuroprotection // *Current Molecular Pharmacology*. 2020. 14 (2). 150-164. DOI: 10.2174/1874467213666200421160835
32. Spellicy S. E., Stice, S. L. Tissue and stem cell sourced extracellular vesicle communications with microglia // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020. 17 (2). 357-368. DOI: 10.1007/s12015-020-10011-y
33. Hatakeyama M., Ninomiya I., Otsu Y., Omae K., Kimura Y., Onodera O., Fukushima M., Shimohata T., Kanazawa M. Cell therapies under clinical trials and polarized cell therapies in pre-clinical studies to treat ischemic stroke and neurological diseases: a literature review // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21 (17). 6194. DOI: 10.3390/ijms21176194
34. Sotomayor-Sobrino M. A., Ochoa-Aguila, A., Méndez-Cuest L. A., Gómez-Acevedo C. Neuroimmunological interactions in stroke // *Neurologia*. 2019. 34 (5). 326-335. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.08.003

References

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *International Journal of Stroke*. 2022. 17 (1). 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
2. Ignatyeva V. I., Voznyuk I. A., Shamalov N. A., Reznik A. V., Vinitskiy A. A., Derkach E. V. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremyainsul'ta v Rossiiskoi Federatsii [Social and economic burden of stroke in Russian Federation] // *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. Special issues*. 2023. 123 (8.2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
3. An H., Zhou B., Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021. 41 (12). 3157-3170. DOI: 10.1177/0271678X211046992
4. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke // *Heliyon*. 2023. 9 (2). e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986
5. Candelario-Jalil E., Dijkhuizen R. M., Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities // *Stroke*. 2022. 53 (5). 1473-1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036946

6. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *Journal of Neuroinflammation*. 2019.16 (1).142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2
7. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies // *Experimental Neurology*. 2021. 335 (2). 113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518
8. Kharitonova T. V., Melo T. P., Andersen G., Egido J. A., Castillo J., Wahlgren N. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis // *Stroke*. 2013. 44 (9). 2513-2528. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000048
9. Barthels D., Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018. 1866 (4). 165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012
10. Zhou G., Wang Y., Gao S., Fu X., Cao Y., Peng Y., Zhuang J., Hu J., Shao A., Wang L. Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 646927. DOI: 10.3389/fcell.2021.646927
11. Damasceno P. K. F., de Santana T. A., Santos G. C., Orge I. D., Silva D. N., Albuquerque J. F., Golinelli G., Grisendi G., Pinelli M., Ribeiro dos Santos R., Dominici M., Soares M. B. P. Genetic engineering as a strategy to improve the therapeutic efficacy of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine // *Frontiers in cell and development biology*. 2020. 8. 737-750. DOI: 10.3389/fcell.2020.00737
12. Go V., Bowley B. G. E., Pessina M. A., Zhang Z. G., Chopp M., Finklestein S. P., Rosene D. L., Medalla M., Buller B., Moore T. L. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells reduce microglial-mediated neuroinflammation after cortical injury in aged Rhesus monkeys// *Geroscience*. 2020. 42 (1). 1-17. DOI: 10.1007/s11357-019-00115-w
13. Rascón-Ramírez F. J., Esteban-García N., Barcia J. A., Trondin A., Nombela C., Sánchez-Sánchez-Rojas L. Are We Ready for Cell Therapy to Treat Stroke? // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 621645. DOI: 10.3389/fcell.2021.621645
14. Honarpisheh P, Bryan R. M., McCullough L. D. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome // *Circulation Research*. 2022. 130 (8). 1112-1144. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319983
15. Yuan B., Lu X.J., Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention // *Frontiers in Immunology*. 2020. 12. 800796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796
16. Long J., Wang J., Li Y., Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead // *Frontiers in Nutrition*. 2022. 9. 008514. DOI: 10.3389/fnut.2022.1008514
17. Wang J., Liu X., Li Q. Interventional strategies for ischemic stroke based on the modulation of the gut microbiota // *Frontiers in Neuroscience*. 2023. 17. 1158057. DOI: 10.3389/fnins.2023.1158057
18. Kılıç E., Çağlayan B., Caglar Beker M. Physiological and pharmacological roles of melatonin in the pathophysiological components of cellular injury after ischemic stroke // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. 50 (SI-2). 1655-1664. DOI: 10.3906/sag-2008-32
19. Liu L., Cao Q., Gao W., Li B., Xia Z., Zhao B. Melatonin protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic mice by ameliorating mitochondrial

impairments: involvement of the Akt-SIRT3-SOD2 signaling pathway // *Aging* (Albany NY). 2021. 13 (12). 16105-16123. DOI: 10.18632/aging.203137

20. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation // *Medicine Research Reviews*. 2020. 40 (8). 606-632. DOI: 10.1002/med.21628

21. Fülling C., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus... // *Neuron*. 2019. 101 (6). 998-1002. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.008

22. Obata Y., Castaño Á., Boeing S., Bon-Frauches A. C., Fung C., Fallesen T., de Agüero M. G., Yilmaz B., Lopes R., Huseynova A., Horswell S., Maradana M. R., Boesmans W., Berghe P. V., Murray A. J., Stockinger B., Macpherson A. J. Vassilis Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology // *Nature*. 2020. 578 (7794). 284-289. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8

23. Rusch J. A., Layden B. T., Dugas L. R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. 14. 1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689

24. Zhang Y., Yang H., Li S., Li W, Wang Y. Consumption of coffee and tea and risk of developing stroke, dementia, and poststroke dementia: A cohort study in the UK Biobank. *PLOS // Medicine*. 2021. 18 (11). e1003830. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003830

25. Ling L., Alattar A., Tan Z., Shah F.A., Ali T., Alshaman R., Koh P.O., Li S. A Potent Antioxidant Endogenous Neurohormone Melatonin, Rescued MCAO by Attenuating Oxidative Stress-Associated Neuroinflammation // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. 21. 1220. DOI: 10.3389/fphar.2020.01220

26. Suofu Y., Jauhari A., Nirmala E. S., Mullins W. A., Wang X., Li F., Carlisle D. L., Friedlander R. M. Neuronal melatonin type 1 receptor overexpression promotes M2 microglia polarization in cerebral ischemia/reperfusion-induced injury // *Neuroscience Letters*. 2023. 795. 137043. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.137043

27. Tozihi M., Shademan B., Yousefi H., Avci C. B., Nourazarian A., Dehghan G. Melatonin: a promising neuroprotective agent for cerebral ischemia-reperfusion injury // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023. 15. 1227513. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1227513

28. Liu Z. J., Ran Y. Y., Qie S. Y., Gong W. J., Gao F. H., Ding Z. T., Xi J. N. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2019. 25 (12). 1353-1362. DOI: 10.1111/cns.13261

29. Merlo S., Luaces J. P., Spampinato S. F., Toro-Urrego N., Caruso G. I., D'Amico F., Capani F., Sortino M. A. SIRT1 mediates melatonin's effects on microglial activation in hypoxia: in vitro and in vivo evidence // *Biomolecules*. 2020. 10 (3). 364. DOI: 10.3390/biom10030364

30. Sadanandan N., Cozene B., Cho J., Park Y. J., Saft M., Gonzales-Portillo B., Borlongan C. V. Melatonin-A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia // *Antioxidants (Basel)*. 2020. (8). 672. DOI: 10.3390/antiox9080672

31. Wongprayoon P., Govitrapong P. Melatonin receptor as a drug target for neuroprotection // *Current Molecular Pharmacology*. 2020. 14 (2). 150-164. DOI: 10.2174/1874467213666200421160835

32. Spellicy S. E., Stice, S. L. Tissue and stem cell sourced extracellular vesicle communications with microglia // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020. 17 (2). 357-368. DOI: 10.1007/s12015-020-10011-y

33. Hatakeyama M., Ninomiya I., Otsu Y., Omae K., Kimura Y., Onodera O., Fukushima M., Shimohata T., Kanazawa M. Cell therapies under clinical trials and polarized cell therapies in pre-clinical studies to treat ischemic stroke and neurological diseases: a literature review // International Journal of Molecular Sciences. 2020. 21 (17). 6194. DOI: 10.3390/ijms21176194

34. Sotomayor-Sobrinho M. A., Ochoa-Aguila, A., Méndez-Cuest L. A., Gómez-Acevedo C. Neuroimmunological interactions in stroke // Neurologia. 2019. 34 (5). 326-335. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.08.003

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Шеломенцев Алексей Викторович – ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн (Россия, Челябинск), ORCID: 0009-0002-1710-3922, avschelomenzew18@mail.ru

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-8678-6267, shishkova_yulia@mail.ru