

DOI 10.31718/2077–1096.25.2.319

УДК 616.831-005.1-005.4-02-07

Лебединець П.В., Ярмиш Н.В.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Вступ. За даними ВООЗ, інсульт є третьою за значимістю причиною смерті дорослих та однією з найважливіших причин інвалідності та деменції у дорослих. Згідно з оцінками GBD, за рівнем захворюваності та смертності від інсульту Україна лишається одним із лідерів серед країн ЄС, поширеність інсульту в нашій країні становить 289,4 на 100 тис. населення. Щороку стається майже 130 000 інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку). Вони призводять до 67% усіх смертей; крім того, 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя. Метою даного дослідження став аналіз та узагальнення сучасних наукових даних про молекулярні механізми розвитку та з'ясування їх ролі у патогенезі інсульту як потенційних терапевтичних мішеней для лікування подібних розладів. *Результати.* В статті розглянути три основні механізми, відповідальні за ішемію головного мозку, а саме: ендотеліальна дисфункція, атеросклероз та нейрозапалення. Інсульт є гетерогенним та складним розладом і за причиною класифікує ішемічним або геморагічним, що ускладнює діагностику цього захворювання. Ішемічні та геморагічні інсульти проявляються неурологічними ушкодженнями, зумовленими різними патофізіологічними механізмами. Кожен етіологічний варіант інсульту має специфічні фактори ризику залежно від можливості їх первинної та вторинної профілактики. Новий напрямок дослідження молекулярних механізмів інсульту зумовлений дослідженнями мікроРНК, факторів запалення та механізмів пошкодження та збереження функцій нервових клітин, та використанням потенційних їх інгібіторів та активаторів, що дає можливість контролювати ситуацію на молекулярному рівні. Знання молекулярних причин розвитку негативних наслідків інсульту, що постійно поповнюються, обумовили нові напрямки пошуку високочутливого і ефективного, а також бюджетного для ідентифікації та прогнозування біомаркера, який надасть інформацію про ризик захворювання, діагноз, тяжкість та прогноз. *Висновки.* В останні роки дослідження спрямовані на подальше вивчення механізмів ішемічного інсульту, який має надзвичайно великий вплив на здоров'я людей та якість їхнього життя. Перехід всіх наук про життя на молекулярний рівень досліджень вимагає вивчення не тільки молекулярних причин патологічних станів, але й знання про сигнальні шляхи регуляції цих процесів на основі специфічної патофізіологічної ролі в екситотоксичності, мітохондріальній дисфункції, оксидативному стресі, нейрозапаленні та загибелі клітин. Ці дослідження потрібні для з'ясування потенційних терапевтичних мішеней проти ішемічного інсульту, які сприяли би збереженню і відновленню мозкових функцій.

Ключові слова: інсульт, специфічні фактори ризику, екзосоми, імітаторів мікроРНК, інгібітори мікроРНК.

Вступ

За даними ВООЗ, інсульт є третьою за значимістю причиною смерті дорослих та однією з найважливіших причин інвалідності та деменції у дорослих [1]. Згідно з оцінками GBD, за рівнем захворюваності та смертності від інсульту Україна лишається одним із лідерів серед країн ЄС, поширеність інсульту в нашій країні становить 289,4 на 100 тис. населення [2, 3]. Щороку стається майже 130 000 інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку). Вони призводять до 67% усіх смертей; крім того, 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [3, 4]. Смертність у перший місяць від початку інсульту — інтегральний показник невідкладної допомоги — в Україні становила приблизно 25 %, що на 8–10 % вище, ніж у багатьох інших державах-членах ЄС [5, 6]. Крім того, відмічається загальна для популяції людства тенденція до «омолодження» госпіталізованих пацієнтів з інсультом чоловічої (медіанний вік — 65 років) та жіночої статі (медіанний вік — 72 роки), і цей показник залишається незмінним під час порівняння 2021 та 2022 років [5, 6].

За даними МОЗ України, за 2023 рік кількість українських пацієнтів з інсультами збільшилась на 16%. Крім того, через війну і хронічні стреси середній вік пацієнтів з діагностованим інсультом знизився на 10-15 років. Як зазначають експерти з неврології Міністерства охорони здоров'я України, найбільша кількість мозкових інсультів зареєстровано в Києві, Дніпропетровській, Харківській та Львівській областях [4, 7, 8]. У зв'язку поточною ситуацією в Україні оновили підходи для більш якісної діагностики та лікування пацієнтів з ішемічним інсультом на державному рівні (наказ МОЗ від 20 червня 2024 р. №1070) [9, 10].

У доповіді Всесвітньої організації з боротьби з інсультом прогнозується, що число людей, які помирають від інсульту в усьому світі, зросте з приблизно 6,6 мільйона на рік сьогодні до 9,7 мільйона до 2050 року [11, 12]. Інсульти забирають життя, а серед тих, хто виживає, 75% страждають на частковий параліч, порушення мови, ковтання, зору. Усе це зумовлює чималий економічний тягар як для країни загалом, так і для кожної родини: пацієнтові, який переніс інсульт, необхідні високовартісне лікування та курс реабілітації [13].

Мета дослідження

Аналіз та узагальнення сучасних наукових даних про молекулярні механізми та з'ясування їх ролі у патогенезі інсульту як нові терапевтичні мішені.

Матеріал та методи

Пошук літератури здійснювався у таких науко-метричних базах даних: PubMed, APA PsycNet, ResearchGate, ScienceDirect, Frontiers in Psychiatry, Elsevier. Після аналізу знайденої інформації по критеріям включення та виключення в кінцевий огляд було віднесено 52 джерела.

Результати

За запропонованими організаціями AHA/ASA (англ. American Heart Association, American Stroke Association) у 2019 р. оновленим визначенням, інсульт розглядається як «будь-які об'єктивні ознаки клітинної смерті головного мозку, спинного мозку або сітківки судинного походження, визначені на основі даних патоморфологічного дослідження або променевої візуалізації, незалежно від наявності клінічних проявів» [14]. Інсульт є гетерогенним та складним розладом і може бути ішемічним (80% випадків) або геморагічним (близько 20%). Геморагічний інсульт - це неврологічна дисфункція, яка викликається розривом кровоносної судини, що призводить до накопичення згустків у мозку або у внутрішньомозковому просторі або в субарахноїдальному просторі. Інсульти, спричинені цими чинниками, мають вищий рівень захворюваності [15]. Ішемічний інсульт виникає через недостатнє або відсутнє кровопостачання мозку, спричинене атеросклерозом, що вражає велику сонну або мозкову артерію, та емболією серцевого генезу. Зокрема, зростає кількість інсультів, спричинених фібриляцією передсердь, як було помічено, які вважаються більш інвалідизуючими, ніж інші види інсультів [16]. Ішемічний інсульт є більш поширеним, ніж геморагічний інсульт, згідно з проведеними дослідженнями інших авторів [6, 10, 17]. Ішемічні та геморагічні інсульти проявляються неврологічними ушкодженнями, зумовленими різними патофізіологічними механізмами.

Кожен етіологічний варіант інсульту має специфічні фактори ризику, що традиційно можна розділити на модифіковані та немодифіковані залежно від можливості їх первинної та вторинної профілактики. За результатами Європейської організації з лікування інсульту (ESO), було виділено десять основних факторів ризику, що грають роль у виникненні 90 % випадків інсультів: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, фібриляція передсердь, паління, вживання алкоголю, цукровий діабет, стрес, ожиріння та недостатня фізична активність, захворювання серця та неправильне харчування [4, 18].

Артеріальна гіпертензія, фібриляція перед-

сердь, безсимптомний стеноз сонних артерій, вроджені та набуті вади клапанів серця пов'язані зі змінами структури та функцій ендотелію дрібних судин, з підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру та порушенням мікроциркуляції головного мозку, зі змінами серцевого ритму та патологічним збудженням стінок лівого передсердя, що призводить до застою крові із подальшим формуванням тромбу та розвитком кардіоемболічного інсульту, є факторами підвищення ризику виникнення емболії або тромбозу мозкових судин [20]. У сучасній науковій літературі існує думка, що порушення толерантності до глюкози збільшує ризик ішемії головного мозку у 2–6 разів та створює інші незалежні фактори ризику: гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння та атеросклероз. Крім того, прогноз для хворих на діабет після інсульту гірший, ніж для людей без діабету, включаючи вищий рівень важкої інвалідності та повільніше відновлення [21–23]. Підвищення рівня загального холестеролу на кожен 1 ммоль/л збільшує ризик ішемічного інсульту на 25 % [24]. Результати метааналізу показали, що об'єднаний ризик інсульту становив 0,93 для групи з недостатньою вагою. Вищий ІМТ (група з надмірною вагою або ожирінням) був пов'язаний із підвищеним відносним ризиком, який становив 1,25; для ІМТ більше 32 — 2,37. Ризик інсульту позитивно корелював з ІМТ, і зв'язок був сильнішим у чоловіків та з розвитком ішемічного інсульту [25]. Правильне харчування із достатньою кількістю фруктів та овочів, регулярна фізична активність мають превентивний вплив від ішемічного пошкодження головного мозку. Споживання алкоголю, тютюнопаління та стрес збільшують вірогідність розвитку ішемічного інсульту навіть у молодому віці. Окрім основних, у сучасній науковій літературі описані інші фактори ризику інсульту: замінна гормональна терапія, застосування оральних контрацептивів, мігрень, гіпергомоцистеїнемія, васкуліти, синдром апное уві сні, гіперурікемія, інфекційні агенти (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*) та інші [6, 25].

До немодифікованих факторів ризику ішемічного інсульту належать вік, стать, етнічність, транзиторна ішемія та спадковість. Американські дослідники Roy-O'Reilly M. та McCullough L. D. вважають, що вік і стать мають комплексний та інтерактивний вплив на ризик та патофізіологію інсультів. Деякі модифіковані фактори ризику напряду залежать від статі людини або є специфічними для певного віку. До 55 років серед чоловіків та жінок частота захворювання приблизно однакова, в період 55–75 років у загальній статистиці переважає чоловіча стать, а після 85 років кількість жінок, що перенесли інсульт, зростає. Чисельні дослідження повідомили, що чоловіки краще відповідають на лікування і мають нижчі показники смертності, порівняно до жінок [28]. Схильність жінок до захворювання у

репродуктивному віці може бути пов'язана із прийомом оральних контрацептивів, вагітністю та раннім післяпологовим періодом, що супроводжуються ризиком тромбозів. Захворюваність на ішемічний інсульт збільшується у жінок в період менопаузи і, як наслідок, зниження жіночих статевих гормонів [29].

Старіння — найсильніший немодифікований фактор ризику інсультів, і більшість випадків трапляється у віці після 65 років. Дослідження, проведене у 8 різних європейських країнах, виявило, що ризик інсульту збільшується з кожним роком на 10 % у жінок та на 9 % у чоловіків, а після 55 років він подвоюється кожні десять років незалежно від статі [27]. Частота виникнення інсульту у чоловіків становить приблизно 62,8 на 100 000, тоді як у жінок цей показник становить 59 на 100 000. Жінки старше 75 років страждають від інсульту частіше, ніж чоловіки того ж віку. Хоча ймовірність інсульту прямо пропорційна віку, і майже три чверті всіх інсультів трапляються у пацієнтів віком понад 64 роки [27].

Спадкова схильність до інсульту доведена у багатьох геномних дослідженнях, найбільше з яких MEGASTROKE [29]. Виявлено 32 локуси ризику. Більшість з них характерна для окремих підтипів інсульту, хоча деякі однакові локуси були виявлені у пацієнтів з різними підтипами інсультів. Наприклад, гени *EDNRA*, *TSPAN2* та *LINC01492* характерні тільки для АТІ, гени *NKX2-5* та *PITX2* — тільки для КЕІ, в той час як ген *SH2B3* є спільним для АТІ та ЛІ, а ген *ABO* — для АТІ та КЕІ. Цікаво, що виявлені гени були також пов'язані зі схильністю до таких факторів ризику ішемічного інсульту, як ішемічна хвороба серця (*SWAP70* та *LPA*), фібриляція шлуночків (*PRRX* та *CAV1-CAV2*), венозна тромбоемболія (*F11*), холестерол ліпопротеїнів низької щільності (*LPA*) [30]. Наявність інсульту в анамнезі батьків або сім'ї підвищує ймовірність інсульту: у людини розвивається цей неврологічний розлад. Інсульту може сприяти рідкісна одиночна генна мутація, в якій інсульт є первинним клінічним проявом, наприклад, церебральна аутосомна домінантна артеріопатія. Інсульт може бути одним із багатьох наслідків багатьох синдромів через генетичну мутацію, таку як серповидноклітинна анемія. Деякі загальні генетичні варіанти пов'язані з підвищеним ризиком інсульту, таким як генетичний поліморфізм 9p21 [31]. Дослідження інсульту, залежного від зміни генома, показало високу спадковість (близько 40%) для захворювань великих кровоносних судин і низьку спадковість (16,7%) при ураженнях дрібних судин. Останні дані свідчать про те, що вивчення спадковості покращить розуміння підтипів інсульту, покращення ведення пацієнтів і можливості більш раннім і ефективнішим прогнозам [30, 32].

Одним із факторів ризику є етнічна приналежність: розповсюдженість типів інсульту значно відрізняється серед осіб різних національностей

та рас. Наприклад, у Сполучених Штатах ризик захворювання вищий серед іспаномовних та чорношкірих людей, порівняно до латиноамериканців та європеоїдів, про що свідчать численні дослідження [33]. Для обох рас, у віці від 45 до 64 років, жінки мали менший ризик інсульту, ніж чоловіки, і не було статевої різниці у віці 75 років і старше; проте статеві відмінності можна спостерігати у віці від 65 до 74 років залежно від раси. Таким чином, зв'язок факторів ризику з ризиком інсульту відрізнявся залежно від расово-статевої групи [27, 33].

Соціально-економічні відмінності: існує сильний зворотний зв'язок між інсультом і соціально-економічним статусом, пов'язаний з недостатнім перебуванням в стаціонарі і постінсультним лікуванням серед малозабезпеченого населення. Однак, дослідження, проведене в Австрії, довело відсутність різниці у проведенні тромболізу, фізіотерапії або допомоги при інсульті при вторинній атаці за соціально-економічним статусом. Так само у шотландській системі охорони здоров'я базові методи лікування, такі як тромболізис, надавалися незалежно від економічного стану пацієнтів. Інша картина продемонстрована для населення Сполучених штатів та Китаю [32, 34].

Патогенез. Інсульт визначається як багатофакторний невропатологічний каскад подій, спричинений порушенням перфузії кровоносних судин головного мозку. Ішемічний інсульт викликається недостатнім постачанням у мозок крові і кисня; геморагічний інсульт викликаний кровотечею або пошкодженням кровоносних судин. Ішемічна оклюзія породжує тромботичні та емболічні стани в мозку [35]. Збільшення атеросклеротичної бляшки зрештою звужує судинний просвіт та утворює тромби, викликаючи тромботичний інсульт. В основі патогенезу ішемічного інсульту лежить два первинних патологічних процеси: гіпоксія та енергетична недостатність, викликаючи сильний стрес і передчасну загибель клітин (некроз). Виражений енергодефіцит в зоні ішемічного пошкодження супроводжується руйнуванням плазматичної мембрани, набряком органел і витоком клітинного вмісту у позаклітинний простір і втратою функції нейронів [36]. Інші ключові події, що сприяють інсульту є запалення, втрата гомеостазу, ацидоз як наслідок гіпоксії та перемикання на анаеробний шлях окиснення глюкози, підвищений внутрішньоклітинний рівень кальцію, ексайтотоксичність через гіперактивність NMDA-(N-methyl-D-aspartate) та AMPA

(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) — рецепторів, викликаючи надмірною кількістю глутамату в умовах ішемії; токсичність, опосередкована вільними радикалами; цитотоксичність, опосередкована цитокінами, шляхом інфільтрації ураженої частини мозку нейтрофілами, моноцитами і Т-клітинами; активація комплементу, порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), активація

гліальних клітин, окисний стрес та інфільтрація лейкоцитів [22, 35]. Належну роль в патогенезі ішемічного інсульту надають білкам сімейства BCL-2, ключовим регуляторам апоптозу клітин [36]. На тваринних моделях ішемічного інсульту головного мозку було виявлено, що в умовах гіпоксії відбувається фосфорилування білка Вах під дією JNK (с-Jun N-terminal) кінази та його транслокація в мітохондрії, вивільнення цитохрому с та загибель клітин у зоні пенумбри (ядра мозкового інфаркту) [38]. В свою чергу, в експериментах на дорослих щурах було показано, що в умовах ішемії антиапоптотичний білок Bcl-2 підвищує стриатальний нейрогенез шляхом регуляції експресії BMP-4 за допомогою активації сигнального шляху Wnt/ β -катеніну [39]. Останні дослідження свідчать, що члени сімейства білків BCL-2 також регулюють транспорт Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) до мітохондрій, процес аутофагії та імунні реакції у вогнищі інфаркту головного мозку [38].

Ішемічний інсульт чинить комплексний вплив на різні клітини мозку і порушує чисельні сигнальні шляхи [18]. Концепція нервово-судинної одиниці, яка включає нейрони, ендотеліальні клітини, періцити, астроцити, мікроглію та позаклітинний матрикс, розширює розуміння складного патогенезу ішемічного інсульту і створює нові терапевтичні можливості для збереження і відновлення мозкових функцій [30].

Гіпоксемія, як наслідок ішемії, також відповідає за активацію анаеробного гліколізу з підвищенням лактату та подальшим ацидозом та наслідками прооксидантного розвитку подій [16, 23]. Астроцити, мікроглія, нейрони та ендотеліальні клітини вивільняють прозапальні цитокіни, такі як некроз пухлини фактор-альфа (TNF- α), інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 та IL-18, відповідальні за загибель нейронів та гліальних клітин після ішемічного інсульту [30, 40]. Вищезазначені прозапальні цитокіни можуть активувати синтез молекул адгезії, таких як молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), молекули судинної адгезії (VCAM) і селектини (наприклад, P-селектин, E-селектин), які мають певні ефекти на ендотеліальні клітини, тромбоцити, лейкоцити [41].

Першими клітинами, що активуються після ішемічного пошкодження мозку, є клітини мікроглії. Згодом моноцити/макрофаги та нейтрофіли досягають ішемічної зони, перетинаючи ГЕБ, та взаємодіють з молекулами адгезії [42, 43]. Під час реперфузії гліальні клітини та нейрони секретують хемоатрактантний білок-1 моноцит (MCP-1/CCL2), що викликає міграцію нейтрофілів в зону інфаркту [44].

Пошкодження мозку в результаті реперфузії також посилюється вивільненням додаткових прозапальних цитокінів (тобто, TNF, IL-1, IL-6, IL-12 та IL-18) та матриксних металопротеїназ (MMP, особливо MMP-2 і MMP-9), природними клітинами-кілерами - макрофагами і нейтрофілами [42, 45]. Ці цитотоксичні агенти активують

індуцибельні шляхи NO-синтази (iNOS) і циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які порушують ендотеліальні клітини. Після ішемічного інсульту експресія MMP відповідає за порушення ГЕБ, посилення набряку мозку, геморагічної трансформації та, зрештою, смерті нейрональних і гліальних клітин [23]. Загибель нейрональних клітин запускає активацію TLR, що експресується олігодендроцитами, астроцитами та мікроглією. Ці рецептори представляють тип розпізнавання PRR, здатні розпізнавати різні PAMP і DAMP, такі як HMGB1 (High-mobility group box 1), гіалуронова кислота, інші білки теплового шоку (HSP) та мРНК [45, 46].

Одним з перспективних напрямків пошуків біомаркерів при інсультах вважають екзосоми, позаклітинні везикули (EV) ліпідної двоварової мембрани, що походять від ендосомальних структур шляхом ендоцитоза та які вивільняються з усіх живих клітин у позаклітинне середовище [47]. Ці крихітні везикули, звільнюючись з клітин, здатні передати молекулярні сигнали іншим клітинам. Крім того, екзосоми, маючи діаметр між 30 та 150 нм, також можуть піддаватися трансцитозу, що дозволяє їм перетинати ГЕБ, отримуючи доступ до центральної нервової системи (ЦНС). Перспективність вивчення цих везикул для діагностики інсультів полягає в можливості завантажувати їх певним «вантажем». Показано, що пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт, мали екзосоми, які відрізнялися від екзосом у здорових осіб контрольної групи. Останні дослідження показують, що поглинання екзосом тканинами можна теж регулювати зовнішніми та клітинними сигналами, такими як стрес, запалення або етапи клітинного циклу. Крім того, що певні класи екзосом, які мають специфічні цільові молекули, можна довести до певного ступеня специфічності щодо конкретних тканин реципієнта [27, 48, 49].

Екзосоми збагачені протеїнами, зокрема білками тетраспаніном (CD81 і CD63), Alix (регулятор ендосомального транспорту) і білкомшапероном HSP70. Різні дослідження показали, що екзосоми несуть білки і ліпіди, також мікроРНК і мРНК. МікроРНК в екзосомах відіграють вирішальну роль у міжклітинній комунікації [47]. Біосинтез мікроРНК є складним багатоетапним механізмом, який включає кілька різних механізмів і шляхів. Класичний шлях включає транскрипцію первинної мікроРНК (прі-міРНК) з наступною обробкою ядерною ендонуклеазою для створення пре-міРНК. Після транспортування пре-мікроРНК в цитоплазму під дією фермента Dicer, вона перетворюється в зрілу мікроРНК довжиною 19-25 нуклеотидів. Крім того, існує альтернативний шлях біосинтезу мікроРНК, де деякі мікроРНК виробляються із специфічних інтронів («міртронів»), які мають розмір, необхідний для синтезу пре-міРНК, усуваючи етап дії ендонуклеази Dicer. Альтернативний шлях через міртрони додає ще один рівень складності про-

цесу та підкреслює різноманітність біогенезу мікроРНК [30]. Відомо, що одна мікроРНК може регулювати експресію сотень мРНК і, навпаки, мРНК можуть представляти різні послідовності для взаємодії з кількома мікроРНК. МікроРНК зв'язується з «доменом впізнавання», який охоплює з 2 до 8 нуклеотидів зрілої мікроРНК, що має вирішальне значення для розпізнавання мРНК-мішені [50].

Дискусія

Наукові дослідження продемонстрували, що різні типи клітин ЦНС можуть вивільняти екзосоми під час травми головного мозку і можуть грати значну роль у постінсультному ремоделюванні мозку, оскільки інформація про нейронну смерть в зоні ішемії передається через екзосоми до інших клітин мозку. Так, численні дослідження припускають, що астроцити активуються під час церебральної ішемії та виділяють екзосоми для захисту ЦНС. У звичайних умовах екзосоми астроцитів містять нейропротекторні та нейротрофічні елементи та молекули, які сприяють розростанню нейритів, відновленню синаптичної передачі та виживанню нейронів. Крім того, екзосоми, отримані з астроцитів, містять мікроРНК, такі як miR-34c і miR-361, які захищають нейрони та запобігають пошкодженню нервів після церебральної ішемії. Тап K.S. та ін. показали, що miR-25, miR-125b-2, miR-125b-627, miR-125b-27a, miR-125b-488 і miR-145 є важливими біомаркерами для діагностики та лікування інсульту. Ці мікроРНК можуть мати значення для розробки ефективних методів лікування церебральної ішемії [49]. У своєму дослідженні Li T. та співавтори аналізували мікроРНК, що циркулюють у плазмі пацієнтів з діагнозом гострий інсульт та іншим не-інсультовими патологіями. Дослідження показали кореляцію високих рівнів miR-130a в сироватці крові з сильним набряком мозку та поганим прогнозом після гострого інтрапаренхіматозного крововиливу (ICH). Автори порівняли експресію циркулюючих мікроРНК у крові та гематомі і виявили, що рівні мікроРНК-59 значно знизилися після ICH, але HsamiR-21-5p було знижено як у периферійній крові, так і в зразках гематоми після ICH [50].

Встановлено, що мікроРНК-21, мікроРНК-99a та мікроРНК-497 зменшують об'єм ішемії та захищають клітини нейронів від апоптозу, таким чином покращуючи неврологічні функції у щурів в моделі *in vitro* ішемічного інсульту [51]. Доведено, що надмірна експресія miR-424 і miR-let-7c-5p також може пригнічувати активацію мікроглії при церебральній ішемії. Надмірна секреція мікроРНК-126, мікроРНК-132, мікроРНК-103 і мікроРНК-367 може зменшити нейроповедінкові і нейрпатологічні зміни при геморагічному інсульті шляхом поліпшення цілісності ГЕБ та зменшення нейрозапалення та апоптозу нейронів. Нарешті, надлишок miR-210 може сприяти ангіогенезу та нейрогенезу у мозку миші та покращу-

вати відновлення пошкоджених тканин мозку [30, 51].

На теперішній час відома роль різних мікроРНК у патогенезі та зміні їх профілів при ішемічному інсульті (переважно miRНК-124, -126, -130, -181, -107, -133, -1906, та інші) та при геморагічному інсульті (miRНК-367, -223, -1256, -21-5p, та інші) [30, 52].

Терапію зі застосуванням мікроРНК розглядають у двох напрямках — використання імітаторів мікроРНК та інгібіторів мікроРНК. Імітатори мікроРНК, синтетичні короткі дволанцюгові олігонуклеотиди, можуть допомогти компенсувати втрату специфічних мікроРНК, регуляція яких знижується при інсультах, і корелюють з прогресуванням захворювання. Навпаки, інгібітори мікроРНК можуть пригнічувати надлишкову експресію мікроРНК, що сприяє стриманню розвитку захворювання. Після введення в клітини ці олігонуклеотиди розпізнаються та обробляються, вмикаючи механізм біогенезу мікроРНК. Так, в експериментальній моделі гострого ICH ін'єкція інгібітора miR-130a в правий бічний шлуночок самців щурів перед початком експерименту знижувала експресію miR-130a, при цьому зменшувалася набряк мозку та покращувалися неврологічні функції. Імітатор miR-367 може підвищувати рівень miR-367, пригнічувати запалення і зменшувати набряк мозку та неврологічне ушкодження у мишей з ICH [52].

Висновки та перспективи подальших досліджень

Оскільки традиційні фактори ризику не можуть пояснити всі випадки інсульту, патогенез інсульту залишається до кінця невідомим. Крім того, не у всіх осіб із загальними цереброваскулярними факторами ризику розвивається інсульт, тому питання патогенезу інсультів залишається у сфері уваги наукових досліджень. Важливим напрямком в клінічній медицині інсультів є пошук одночасно високочутливого і ефективного, а також бюджетного для ідентифікації та прогнозування біомаркера, який надасть інформацію про ризик захворювання, діагноз, тяжкість та прогноз. Залишається на етапі досліджень питання пошуку речовин, які сприяли би збереженню і відновленню мозкових функцій.

Особистий внесок авторів

Лебединець П.В.: а) концепція та дизайн; б) збір та узагальнення даних; в) аналіз та інтерпретація результатів; г) написання рукопису.

Ярмиш Н.В.: а) концепція та дизайн; в) аналіз та інтерпретація результатів; г) редагування рукопису.

Конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(8):819-838. doi: 10.1177/1747493020909545
2. Saiko OV. Analiz smertnosti vid mozkovykh insultiv v anhonevrolohichnomu viddilenni Viiskovo-medychnoho klinichnoho tsentru Zakhidnoho rehionu z 2013 po 2017 rik [Clinical analysis of cerebrovascular disease among militaries evacuated to Military Medical Clinical Center of the West Region from the zone of combat in the Eastern Ukraine]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2019;7(109):10-16. doi: 10.22141/2224-0713.7.109.2019.183007 (Ukrainian).
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
4. World Health Organization Regional Office for Europe: Mobile health units in war-related emergency in Ukraine to deliver primary health-care outreach services to address noncommunicable diseases: project review. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/373340>
5. Formuvannya poriadku dennoho shchodo insultu v Ukraini: analiz sytuatsii stanom na 2021 rik [Formation of the procedure for daily treatment of stroke in Ukraine: analysis of the situation in the country for 2021]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/358461> (Ukrainian).
6. Stroke rehabilitation in adults. NICE guideline; 2023. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng236
7. WHO Ukraine Public Health Situation Analysis (PHSA). April 29, 2022. Available from: http://C:/Users/nataj/Downloads/phsa_ukraine-longform-290422-en.pdf
8. Okunieva SMS, Prokopiv MM. Analiz vplyvu voienykh podii na mozkovy insuly ta chynnyky ryzyku yikhnoho rozvytku [Analysis of the influx of military influences on cerebral strokes and officials of the risk of their development]. *Ukr nevrolohichnyi zhurnal*. 2023;1-4:10-16. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-10 (Ukrainian).
9. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy [State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine]. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/ishemichnyj-insult/> (Ukrainian).
10. Shcheplov DV, Koryntchuk SV, Pastushyn OA. Klinichnyi protokol likuvannya khvorykh na ishemichnyi insult [Clinical protocol for treating patients for ischemic stroke]. *Ukrainska interventsina neiroradiolohiia ta khirurgiia*. 2021;3(37):14-56. doi: 10.26683/2786-4855-2021-3(37)-14-56 (Ukrainian).
11. Mikulík R, Caso V, Bornstein NM, Svobodová V, Pezzella FR, Grecu A, et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: methods and achievement of the ESO EAST program. *Eur Stroke J*. 2020;5(2):204-12. doi: 10.1177/2396987319897156
12. Yahya T, Jilani MH, Khan SU, Mszar R, Hassan SZ, Blaha MJ, et al. Stroke in young adults: current trends, opportunities for prevention and pathways forward. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Sep 9;3:100085. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100085
13. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. On behalf of the American Heart Association. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
15. Campbell BCV, Khatri P. *Stroke*. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):129-142. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X
16. Canadian Stroke Best Practice Recommendations Acute Stroke Management 7 the Edition, Update 2022. Available from: <https://www.strokebestpractices.ca/-/media/1-stroke-best-practices/acute-stroke-management/csbr7-acute-stroke-management-module-final-eng-2022.pdf?rev=44cca46747ed4f4c8870b8a135184>
17. Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 6;7(1):215. doi: 10.1038/s41392-022-01064-1
18. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2023 Aug;15(8):e8. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569
19. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
20. Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, Chaturvedi S, Cole JW, Cornwell WK 3rd, et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2024 Dec;55(12):e344-e424. DOI: 10.1161/STR.0000000000000475
21. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. *Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention*. 2017;120(3):472-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
22. Jiang Y, Lin L, Liu N, Wang Q, Yuan J, Li Y, et al. FGF21 Protects against Aggravated Blood-Brain Barrier Disruption after Ischemic Focal Stroke in Diabetic db/db Male Mice via Cerebrovascular PPAR Activation *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 28;21(3):824. doi: 10.3390/ijms21030824.
23. Majumder D. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Evolving Treatment Approaches. *Neurosci Insights*. 2024 Oct 22;19:26331055241292600. doi: 10.1177/26331055241292600
24. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hernandez AV, Mazidi M. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering agents and risk of stroke: a meta-analysis of observational studies (n = 355,591) and randomized controlled trials (n = 165,988). *Arch Med Sci*. 2022 Jan 19;18(4):912-929. doi: 10.5114/aoms/145970
25. Wang X, Huang Y, Chen Y, Yang T, Su W, Chen X, et al. The relationship between body mass index and stroke: a systemic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Dec;269(12):6279-6289. doi: 10.1007/s00415-022-11318-1
26. Roy-O'Reilly <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010821/> - full-view-affiliation-1 M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*. 2018;159(8):3120-3131. doi: 10.1210/en.2018-00465
27. Ospel J, Singh N, Ganesh A, Goyal M. Sex and Gender Differences in Stroke and Their Practical Implications in Acute Care. *J Stroke*. 2023;25(1):16-25. doi: 10.5853/jos.2022.04077
28. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Wakisaka Y, Ago T, et al.; Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Modification of the effects of age on clinical outcomes through management of lifestyle-related factors in patients with acute ischemic stroke. *J Neurological Sciences*. 2023 Mar 15;446:120589. doi: 10.1016/j.jns.2023.120589
29. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
30. Maida CD, Norrito RL, Rizzica S, Mazzola M, Scarantino ER, Tuttolomondo A. Molecular Pathogenesis of Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Background and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 7;25(12):6297. doi: 10.3390/ijms25126297
31. Debette S, Markus HS. Stroke Genetics: Discovery, Insight Into Mechanisms, and Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2022;130(8):1095-1111. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319950
32. Ibeh C, Marshall RS, Willey JZ. Race-ethnicity, age, and heart failure in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(8):107809. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107809
33. Howard VJ, Madsen TE, Kleindorfer DO. Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol*. 2019;76(2):179-186. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3862
34. Terenda NO, Fariion Nla, Terenda OY. Medyko-sotsialne znachennia mozkovykh insultiv ta faktory rozvytku [Medical and social significance of cerebral strokes and risk factors for their development]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2021;1(87):70-77. doi: 10.11603/1681-2786.2021.1.12150 (Ukrainian).
35. Bersano A, Gatti L. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14848. doi: 10.3390/ijms241914848
36. Nian K, Harding IC, Herman IM, Ebong EE. Blood-Brain Barrier Damage in Ischemic Stroke and Its Regulation by Endothelial Mechanotransduction. *Front Physiol*. 2020 Dec 22;11:605398. doi: 10.3389/fphys.2020.605398
37. van Putten MJAM, Fahlke C, Kafitz KW, Hofmeijer J, Rose CR. Dysregulation of Astrocyte Ion Homeostasis and Its Relevance for Stroke-Induced Brain Damage. *Int J Mol Sci*. 2021 May 26;22(11):5679. doi: 10.3390/ijms22115679
38. Bauernfried S, Hornung V. Human NLRP1: From the Shadows to Center Stage. *J Exp Med*. 2022 Jan 3;219(1):e20211405. doi: 10.1084/jem.20211405
39. Puleo MG, Miceli S, Di Chiara T, Pizzo GM, Della Corte V, Simonetta I, et al. Molecular Mechanisms of Inflammation in Ischemic Stroke Pathogenesis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Sep 21;15(10):1168. doi: 10.3390/ph15101168
40. Gasull T, Arboix A. Molecular Mechanisms and Pathophysiology of Acute Stroke: Emphasis on Biomarkers in the Different Stroke Subtypes. *Int J Mol Sci*. 2022;23:9476. doi: 10.3390/ijms23169476
41. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 15;21(20):7609. doi: 10.3390/ijms21207609

42. Chen R, Zhang X, Gu L, Zhu H, Zhong Y, Ye Y, et al. New Insight into Neutrophils: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. *Front Immunol.* 2021 Jul 14;12:692061. doi: 10.3389/fimmu.2021.692061
43. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity from the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci.* 2020 Mar 19;14:51. doi: 10.3389/fncel.2020.00051
44. Guruswamy R, ElAli A. Complex roles of microglial cells in ischemic stroke pathobiology: New insights and future directions. *Int J Mol Sci* 2017 Feb 25;18(3):496. doi: 10.3390/ijms18030496
45. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke.* 2022 May;53(5):1473-1486. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.036946
46. Gou X, Ying J, Yue Y, Qiu X, Hu P, Qu Y, et al. The Roles of High Mobility Group Box 1 in Cerebral Ischemic Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020 Dec 15;14:600280. doi: 10.3389/fncel.2020.600280
47. Larson A, Natera-Rodriguez DE, Crane A, Larocca D, Low WC, Grande AW, et al. Emerging Roles of Exosomes in Stroke Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 13;25(12):6507. doi: 10.3390/ijms25126507
48. Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. A comprehensive review on factors influences biogenesis, functions, therapeutic and clinical implications of exosomes. *Int J Nanomed.* 2021;16:1281-1312. doi: 10.2147/IJN.S291956
49. Tan K.S., Armugam A., Sepramaniam S., Lim K.Y., et al. Expression profile of Micro-RNAs in young stroke patients. *PLoS One.* 2009; 2; 4(11): e7689. doi: 10.1371/journal.pone.0007689
50. Li T, Xu L, Shen P, Qiu J, Wang Y, Hu J, et al. The role of miRNAs in the associations between particulate matter and ischemic stroke: A nested case-control study. *Environ Pollut.* 2025 Mar 1;368:125750. doi: 10.1016/j.envpol.2025.125750
51. Finger CE, Moreno-Gonzalez I, Gutierrez A, Moruno-Manchon JF, McCullough LD. Age-related immune alterations and cerebrovascular inflammation. *Mol Psychiatry.* 2022 Feb;27(2):803-818. doi: 10.1038/s41380-021-01361-1
52. Yuan B, Shen H, Lin L, Su T, Zhong L, Yang Z. MicroRNA367 negatively regulates the inflammatory response of microglia by targeting IRAK4 in intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2015 Nov 9;12:206. doi: 10.1186/s12974-015-0424-3

Summary

MODERN ASPECTS OF THE ETIOPATHOGENESIS OF ISCHAEMIC STROKE

Lebedynets P.V., Yarmysh N.V.

Key words: stroke, specific risk factors, exosomes, microRNA mimics, microRNA inhibitors.

Introduction. According to WHO, stroke is the third leading cause of death in adults and one of the most important causes of disability and dementia in adults. According to GBD estimates, Ukraine remains one of the leaders among EU countries in terms of stroke morbidity and mortality, the prevalence of stroke in our country is 289.4 per 100 thousand population. Almost 130,000 strokes occur every year (more than a third of them in people of working age). They lead to 67% of all deaths; in addition, 20–40% of surviving patients become dependent on outside help and only about 10% return to a full life.

Objective. The aim of our study is to analyse and summarise current scientific data on molecular mechanisms of development and to clarify their role in the pathogenesis of stroke as potential therapeutic targets for the treatment of such disorders.

Results. Stroke is a heterogeneous and multifactorial condition, broadly classified into ischaemic and haemorrhagic types based on underlying cause, which presents challenges in accurate diagnosis. While both types manifest with neurological impairment, they differ significantly in their pathophysiological mechanisms. Each etiological subtype is associated with distinct risk factors, which are critical for both primary and secondary prevention strategies. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of stroke have highlighted the role of microRNAs, inflammatory mediators, and pathways involved in neuronal injury and neuroprotection. Research into the use of molecular inhibitors and activators offers promising avenues for therapeutic modulation at the cellular level. Growing insight into these molecular processes has spurred the search for highly sensitive and specific biomarkers capable of facilitating early diagnosis, risk stratification, assessment of disease severity, and outcome prediction.

Conclusions. In recent years, research has been focused on further understanding the mechanisms of ischaemic stroke, which has a huge impact on human health and quality of life. The transition of all life sciences to the molecular level of research requires the study of not only the molecular causes of pathological conditions, but also knowledge of the signalling pathways regulating these processes based on the specific pathophysiological role in excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation and cell death. These studies are needed to identify potential therapeutic targets against ischaemic stroke that would help preserve and restore brain functions.