

Нові й маловідомі можливості едаравону в лікуванні мозкового інсульту та позакраніальної патології

(до першого ювілею застосування едаравону в Україні)

О.А. Галушко

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Едаравон є поглиначем вільних радикалів, який пригнічує перекисне окислення ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин головного мозку й інших органів. Едаравон переважно відомий як ефективний засіб у лікуванні ішемічного інсульту та бічного аміотрофічного склерозу.

МЕТА. Дослідити маловідомі можливості едаравону при його застосуванні в клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для вирішення поставленого завдання було здійснено пошук і аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовим словом «едаравон» і охопив англійські й українські публікації за останні 5 років (із квітня 2018 по квітень 2023 року).

РЕЗУЛЬТАТИ. Загалом ідентифікували та проаналізували 518 публікацій. Було встановлено, що едаравон сприяє покращенню клінічного перебігу й може бути корисним у лікуванні захворювань центральної нервової системи, депресії, посттравматичного стресового розладу, когнітивних дисфункцій, онкологічних та інфекційних захворювань (зокрема, коронавірусної хвороби), багатьох отруєнь тощо. Усе це диктує необхідність проведення подальших клінічних досліджень для вивчення нових і несподіваних можливостей едаравону.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: едаравон, пероксильні радикали, антиоксиданти.

New and little-known possibilities of edaravone in the treatment of cerebral stroke and extracranial pathology

(to the first anniversary of the use of edaravone in Ukraine)

O.A. Halushko

Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Edaravone is a free radical scavenger and inhibits lipid peroxidation and thus reduces oxidative damage to brain cells and other organs. Edaravone is mainly known as an effective agent in the treatment of ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis.

OBJECTIVE. To investigate the little-known possibilities of edaravone when it is used in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS. To solve the task, a search and analysis of full-text articles was conducted in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key word “edaravone” and included English-language and Ukrainian-language publications over the past 5 years (from April 2018 to April 2023).

RESULTS. A total of 518 publications were identified and analyzed. Edaravone has been found to improve the clinical course and may be useful in the treatment of central nervous system diseases, depression, post-traumatic stress disorder, cognitive dysfunction, oncological and infectious diseases (in particular, coronavirus disease), many poisonings, etc. All this dictates the need for further clinical studies to explore new and unexpected possibilities of edaravone.

KEY WORDS: edaravone, peroxy radicals, antioxidants.

Вступ

21 червня 2018 року в Україні було зареєстровано новий препарат – **Ксаврон**, активною речовиною якого є едаравон. За перші 5 років його застосування в Україні накопичилася інформація про можливості використання цього засобу у хворих із різною патологією. Крім того, в публікаціях останніх років з'явилася цікава інформація про нові й маловідомі можливості едаравону при його застосуванні в клінічній практиці. Огляду цих можливостей ми й присвячуємо публікацію.

Відомий в Японії під назвою Radicut® едаравон було розроблено та виведено на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma 2001 року. Відтоді він успішно призначається в цій країні для лікування гострого ішемічного інсульту, багато років входить до японського національного протоколу лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендації B) [1]. При цьому варто врахувати, що Японія належить до числа країн з одним із найнижчих показників смертності від інсульту у світі, а також має сувору регуляторну систему.

Едаравон є блокатором ішемічного каскаду, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [2]. Вільні радикали є одними з основних чинників судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією. Вони спричиняють перекисне окиснення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку [3]. Завдяки своїй амфільності (від дав.-гр. αμφις – обоє, φίλος – любов, дружба) едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Отже, він пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, які підтримують цей ланцюг [2].

Такий механізм дії едаравону дає змогу зменшувати зони ішемічного ушкодження та сприяє істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту при застосуванні в ранні терміни, у зв'язку з чим препарат претендує на роль емпіричної терапії для цієї категорії пацієнтів [3]. У гострій стадії ішемічного інфаркту головного мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, як-от набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейроваскулярного юніту. Саме таким чином едаравон (Ксаврон) гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу та запобігає реперфузійному ушкодженню при гострому ішемічному інсульті [2].

На сьогодні ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту та бічного аміотрофічного склерозу показано в багатьох клінічних дослідженнях [4-8]. Висвітленню інших можливостей препарату присвячено цю публікацію.

Мета – дослідити маловідомі можливості едаравону при його застосуванні в клінічній практиці.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання було здійснено пошук і аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed,

Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовим словом «едаравон» і охопив англomовні й україномовні публікації за останні 5 років (із квітня 2018 по квітень 2023 року). Статистичні результати досліджень представлено абсолютними (n) та відносними (%) величинами, статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Загалом у ході пошуку було ідентифіковано 518 публікацій. Більшість із них присвячено висвітленню позитивних результатів застосування едаравону у хворих на гострий ішемічний інсульт і бічний аміотрофічний склероз, у тому числі й низка наших попередніх публікацій [9-11].

Застосування едаравону виявилось ефективним також і при інших гострих судинних захворюваннях головного мозку, зокрема при геморагічному інсульті [12]. У нещоданьому великому метааналізі M. Qin і співавторів (2022), який охопив 38 рандомізованих контрольованих досліджень (3454 учасники з гострим **внутрішньомозковим крово- виливом**), було показано, що при застосуванні едаравону полегшився неврологічний дефіцит, покращилася повсякденна діяльність, зменшився об'єм гематоми та підвищилася відповідь на лікування (всі результати високодостовірні; $p < 0,001$) [13].

Позитивні результати застосування едаравону відзначалися також у разі **субаракноїдального крововиливу** (САК) [14]. Вважається, що окислювальний стрес відіграє вирішальну роль у різноманітному патогенезі САК, тому антиоксиданти є потенційними кандидатами для лікування мікросудинних порушень після САК. Зокрема, в дослідженні T. Futoto та співавторів (2019) було показано, що лікування едаравоном значно полегшило неврологічні розлади, набряк мозку й порушення гематоенцефалічного бар'єра у хворих на САК [15].

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є серйозною проблемою для здоров'я в усьому світі. Механічне пошкодження при ЧМТ призводить до метаболічного й іонного дисбалансу, що зрештою спричиняє надмірне вироблення активних форм кисню та стан окислювального стресу. Вважається, що вплив на механізми патології полегшить наслідки ЧМТ. Із цією метою поглинач вільних радикалів розглядали як варіант лікування ЧМТ, оскільки було показано цитопротекторний ефект [16]. Серед антиоксидантів називають едаравон – перспективний препарат, який можна перепрофілювати для лікування ЧМТ [17]. Результати досліджень показали, що едаравон пригнічує запальні й окислювальні реакції після ЧМТ. Про це свідчило зниження рівнів глутатіонпероксидази, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) та перекису водню, а також підвищення рівнів гемеоксигенази-1, хіноноксидоредуктази-1 та супероксиддисмутази, що пом'яксувало нейрофункціональні дефіцити, апоптоз клітин і структурні пошкодження [18]. Наш клінічний досвід також свідчить про ефективність едаравону при ЧМТ [19].

У багатьох дослідженнях показано ефективність едаравону в лікуванні **когнітивних дисфункцій** на тлі різноманітних захворювань і станів.

Післяопераційна когнітивна дисфункція є ускладненням діяльності центральної нервової системи в пацієнтів після

хірургічного втручання, а едаравон може мати захисну дію щодо цієї патології. З метою вивчення впливу едаравону на післяопераційну когнітивну функцію в літніх пацієнтів, які перенесли операцію із заміни тазостегнового суглоба, було проведено дослідження N.N. Zhang і співавторів (2020). Основна група хворих отримувала внутрішньовенно едаравон у дозі 0,5 мг/кг після індукції анестезії, тоді як контрольна група – 0,9 % розчин натрію хлориду. Результати дослідження показали, що передопераційне введення едаравону може покращити післяопераційну когнітивну функцію в літніх пацієнтів, які перенесли операцію із заміни кульшового суглоба [20]. Едаравон також може зменшити рівень гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) і позитивні ділянки молекули-1 адаптера, що зв'язує іонізований кальцій (Iba-1) у ділянках гіпокампа хірургічних мишей. Це свідчить про те, що едаравон може пригнічувати спричинені хірургічним втручанням когнітивні порушення в літніх тварин, можливо, через ослаблення нейрозапалення [21].

Едаравон потенційно зменшує когнітивний дефіцит у експериментальних моделях **хвороби Альцгеймера** – руйнівного нейродегенеративного розладу, для профілактики та лікування котрого відсутні будь-які препарати, що модифікують захворювання. Едаравон має певний клінічний потенціал у лікуванні хвороби Альцгеймера завдяки впливу на кілька ключових її ланок: β -амілоїд (β), фосфорилування тау, окислювальний стрес і нейрозапалення [22]. У дослідженні L. Zhang і співавторів (2019) було доведено, що в основі захисних ефектів едаравону проти окисного пошкодження, пов'язаного з хворобою Альцгеймера, лежить активація сигнального шляху Nrf2/ARE [23]. Крім того, було показано, що пероральне застосування едаравону є перспективним, безпечним і ефективним терапевтичним засобом для лікування хвороби Альцгеймера [22].

Запалення й окислювальний стрес вважаються ключовими компонентами патогенезу **депресії**. Поглинач вільних радикалів едаравон має сильну біологічну активність, включаючи антиоксидантні, протизапальні та нейропротекторні властивості. Під час дослідження R. Dang і співавторів (2022) було створено модель депресії, зумовленої хронічним соціальним стресом, щоб дослідити, чи може едаравон виявляти антидепресивний ефект. З'ясувалося, що застосування едаравону значно покращило депресивну та тривожну поведінку, спричинену стресом. Крім того, терапія едаравоном помітно послабила втрату нейронів, активацію мікроглії, дисфункцію астроцитів, пошкодження від окислювального стресу, енергетичний метаболізм і активацію прозапальних цитокінів [24].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це проблема психічного здоров'я, що розвивається в частини людей після переживання травматичного стресу, який потенційно загрожує життю. У дослідженні K.H. Alzoubi та співавторів (2019) було продемонстровано, що едаравон запобігав індукованому стресом зниженню співвідношення відновленого/окисленого глутатіону й активності ферментів глутатіонпероксидази та каталази в гіпокампі, а також збільшенню рівнів окисленого глутатіону й реактивних речовин тіобарбітурової кислоти. Отже, едаравон зменшив окислювальний стрес і когнітивні порушення, пов'язані

з моделлю ПТСР, імовірно, шляхом підтримки антиоксидантного механізму в гіпокампі, а також підвищення рівня окисленого глутатіону та реакційноздатних речовин тіобарбітурової кислоти [25].

Відновлення клітинного мікрооточення є важливим у лікуванні нейродегенеративних захворювань для оптимального функціонування та виживання нейронів. Вважається, що окислювальний стрес є одним з основних патогенних чинників **хвороби Паркінсона**. При застосуванні едаравону в комбінації з кофеїном спостерігалось виразне зниження маркерів окисного пошкодження, а також покращення м'язової сили та когнітивних функцій порівняно з групами, які не отримували лікування. Цей ефект пояснюється здатністю едаравону поглинати вільний радикал перксоїнітрид [26].

Окремі публікації показали можливості едаравону при **хворобі Помпе**. Це метаболічна міопатія, спричинена дефіцитом кислоти α -глюкозидази. На додаток до накопичення глікогену вторинна дисрегуляція клітинних функцій, як-от автофагія й окислювальний стрес, сприяє патофізіологічним змінам за цього захворювання. Виявилось, що антиоксиданти (зокрема, едаравон) покращують активність α -глюкозидази в клітинах, оброблених rhGAA, посилюють метаболізм ферментів, а отже, можуть забезпечити підвищення ефективності терапії цього розладу [27].

Едаравон виявився ефективним засобом для **запобігання ураженням нирок** за дії різних ушкоджувальних чинників. Відомо, що окислювальний стрес і запальна реакція відіграють важливу роль у патогенезі гострого ураження нирок, спричиненого внутрішньовенним уведенням контрасту. Попереднє лікування щурів едаравоном нормалізувало функцію нирок і захищало нирки від окисного **пошкодження контрастом**. Окрім того, едаравон частково зменшив ниркові гістопатологічні зміни в нефронах [28]. У дослідженні Z.Y. Fu та співавторів (2020) було показано, що ефект захисту нирок від ушкодження за гострої ішемії було отримано при проведенні серцево-легеневої реанімації [29].

Потенційно корисним едаравон є для системного або місцевого лікування реперфузійного ушкодження нирок унаслідок **тривалої ішемії кінцівок**. Зокрема, в експериментальному дослідженні було показано, що рівень TNF- α в плазмі знизився, а гістологічне пошкодження нирок зменшилося. Крім того, в мишей, уражених реперфузійним пошкодженням після ішемії (протягом 4 годин), експресія маркера апоптозу каспази 3/7 була значно інгібована в скелетних м'язах задніх кінцівок [30]. У дослідженні I. Ince та співавторів (2020) було показано, що едаравон полегшив ушкодження нирок, зумовлене ішемією / реперфузією нижніх кінцівок. Тому, на думку авторів, його можна використовувати для полегшення гострої ішемії / реперфузійного ушкодження під час операцій на аорті та периферичних судинах [31].

Серед ендокринних захворювань **автоімунний тиреоїдит** є одним із найпоширеніших із-поміж усіх патологічних станів у популяції. Він характеризується клітинною імунною відповіддю з інфільтрацією T-, B-клітин до щитоподібної залози з подальшим гіпотиреозом унаслідок руйнування фолікулів щитоподібної залози та фіброзним заміщенням

паренхіматозної тканини. Результати показали, що едаравон залежно від дози знижував ступінь тяжкості тиреоїдиту та рівні T3 і T4 [32].

Препарат знайшов своє досить широке застосування в онкології. Зокрема, едаравон є м'яким антипроліферативним засобом, але було виявлено, що він значно посилює протипухлинну й антиметастатичну активність іринотекану на моделі раку товстої кишки. Після лікування едаравоном спостерігалось значне поліпшення неврологічних симптомів у пацієнтів із карциномою носоглотки після променевої терапії. Препарат можна використовувати для обмеження радіаційно-індукованого ураження головного мозку або ротового мукозиту [33].

Також едаравон є ефективним для запобігання розвитку ускладнень хіміотерапії. Зокрема, він продемонстрував захисні властивості при пошкодженні яєчників цисплатином [34]. Окрім того, едаравон виявився ефективним для профілактики гострого ураження нирок у пацієнтів, які проходять хіміотерапію на основі цисплатину [35]. Препарат може зменшити ниркову дисфункцію, спричинену цисплатином, нейротоксичність циклофосфаміду, кардіотоксичність доксорубіцину та геміпарез і моторну афазію при лікуванні метотрекساتом [33, 36]. У дослідженні K. Yoneda та співавторів (2021) показано також, що застосування едаравону зменшує алопецію у хворих, які отримують хіміотерапію циклофосфамідом. Це певною мірою сприяло покращенню якості життя хворих на рак [37].

Дослідження показали, що надмірна кількість вільних радикалів відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні **судомного синдрому** та що новий екзогенний поглинач вільних радикалів едаравон має певний нейропротекторний вплив на пошкодження нейронів, спричинене судомами. Результати досліджень надають експериментальні докази того, що едаравон запобігає денітрозилуванню й активації прокаспази-3 і може стати ефективним терапевтичним агентом за епілепсії [38]. У дослідженні S. Kurt і N. Aygün (2021) було показано, що застосування едаравону мало протисудомну дію на індуковану пеніциліном вогнищеву епілептичну активність. При цьому едаравон чинив протисудомну дію навіть у низьких дозах [39].

Судомні напади є характерною ознакою **еклампсії**. Еклампсія – невідкладне акушерське захворювання, що часто спостерігається у вагітних або жінок у післяпологовому періоді. K. Masai та співавтори (2019) описують випадок післяпологової еклампсії з генералізованим тоніко-клонічним нападом у 23-річної здорової жінки. У комплексі лікування пацієнтка отримувала едаравон. Відзначалося, що клінічний перебіг був без ускладнень і жінка повністю одужала без неврологічних ускладнень [40].

Лікування антиоксидантами (зокрема, едаравоном) матиме сприятливий ефект під час неонатального **сепсису**, потенційно перериваючи прооксидантні шляхи та запобігаючи підтримці шкідливих окисно-відновних циклів, на які не може безпосередньо вплинути лікування антибіотиками [41].

Едаравон є ефективним і перспективним засобом у разі багатьох **отруєнь і передозувань**. Відомо, що **отруєння миш'яком** спричиняє значні порушення навчання та пам'яті,

а також поведінку, схожу на тривогу. M.K. Arora та співавтори (2023) показали, що тривале лікування едаравоном (10 мг/кг) суттєво полегшувало індуковані миш'яком поведінкові порушення й нейрохімічні аномалії, що може бути пов'язано з пригніченням окислювально-нітрозативного стресу та покращенням холінергічних і мітохондріальних функцій [42].

Нейротоксичність у разі **отруєння кадмієм** добре відома в людей та експериментальних тварин. Однак ефективного лікування його токсичності не існує. Натомість у дослідженні S.R. Fan і співавторів (2021) було показано, що едаравон захищав мишей від індукованої кадмієм токсичності та зменшував окислювальний стрес і запальні реакції. Крім того, застосування едаравону запобігало запальній активації мікроглії й астроцитів і супроводжувалося відновленням нейронального маркерного білка MAP2, що вказувало на відновлення функції нейронів [43].

Ефективним едаравон виявився також при **отруєнні гербіцидами**. Паракват – широко використовуваний в Індії гербіцид, який має летальні наслідки навіть за мінімального споживання. Рівень смертності від цього отруєння є високим, однак існує недостатня кількість доказових рекомендацій щодо лікування цієї токсичності. При цих ураженнях традиційно використовуються імунодепресанти й антиоксиданти, однак едаравон також був ефективним у профілактиці ураження нирок і печінки при отруєнні паракватом [44].

Деякі **отруєння алюмінієм** можуть бути дуже небезпечними й навіть смертельними через їхню серйозну токсичність для серця. Відповідно до результатів дослідження N. Rahimi Kakavandi та співавторів (2022), типові симптоми, спричинені отруєнням фосфідом алюмінію, як-от аномалії електрокардіограми, зниження артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, SV, EF% і CO, значно покращилися при застосуванні едаравону в дозах 30 і 45 мг/кг. Подібним чином едаравон значно покращив активність комплексів I та IV, апоптоз і некроз, рівні активних форм кисню, тропоніну I та лактату (p < 0,05). Крім того, після лікування едаравоном збільшився середній час виживання хворих, що можна пояснити захисною дією препарату проти різноманітних основних механізмів серцевої токсичності, спричиненої фосфідом алюмінію [45].

Інгаляційне ураження легень часто призводить до захворюваності та смертності під час пожеж. H. Guo та співавтори (2021) показали, що після одночасного застосування едаравону й дексаметазону рівні малонового діальдегіду та мієлопероксидази в легеневій тканині знижувалися, а глутатіонпероксидази й супероксиддисмутазу – підвищувалися. Результати аналізу газів крові та запальних цитокінів, а також гістопатологічні дані показали, що едаравон у поєднанні з дексаметазоном мав очевидний захисний ефект щодо проникнення диму та пошкодження тканин [46].

Ще одним захворюванням з ураженням легень, за якого було продемонстровано ефективність едаравону, стала **коронавірусна хвороба – 2019 (COVID-19)**. Цитокіновий шторм є найпомітнішою ознакою в пацієнтів із COVID-19, який стимулює вільний радикальний шторм, обидва з яких зумовлюють гіперактивну імунну відповідь під час вірусної інфекції. Завдяки своїм протизапальним властивостям

і здатності поглинати радикали едаравон може покращити перебіг і результати лікування в тяжких випадках COVID-19. Зокрема, застосування едаравону може зменшити потребу в штучній вентиляції легень і тривалість інтубації в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії [47]. Як зазначають S.E. Reznik і співавтори (2020), едаравон, якщо його вводити своєчасно, зменшує пошкодження органів, клінічні ускладнення та смертність у тяжких випадках COVID-19 [48].

Цікавим напрямом застосування едаравону в хірургії є лікування ран. T.M. Tamer і співавтори (2018) розробили новий матеріал для **загоєння ран**, що складається з хітозану та гіалуронану, підсиленого едаравоном. Макроскопічні й мікроскопічні дослідження показали чудове загоєння ран, оброблених сумішшю з едаравоном, на 21-й день після операції порівняно з травмами, обробленими ватно-марлевими серветками [49].

Едаравон може бути корисним навіть у **стоматології**. Атрофія слинних залоз і, як наслідок, гіпосалівація є серйозною проблемою в клінічній стоматології, оскільки слина

регулює середовище ротової порожнини. При введенні едаравону спостерігалось підвищення активності амілази, основного білка слини, та кількості секреторних гранул, що містять амілазу. Це робить едаравон перспективним засобом для профілактики дисфункції слинних залоз [50].

Висновки

- Едаравон є поглиначем вільних радикалів, який пригнічує перекисне окислення ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин головного мозку й інших органів.
- Завдяки блокаді ішемічного каскаду едаравон сприяє покращенню клінічного перебігу захворювань центральної нервової системи, а також може бути корисним у лікуванні депресії, ПТСР, когнітивних дисфункцій, онкологічних та інфекційних захворювань (зокрема, COVID-19), багатьох отруєнь тощо. Усе це диктує необхідність проведення подальших клінічних досліджень для вивчення нових і несподіваних можливостей едаравону.

Література

1. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M.G., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35 (5): 402-418.
2. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018; 62 (1): 20-38. doi: 10.3164/jcbn.17-62.
3. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Трищинська М.А. *Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії*. – К.: Книга-плюс, 2020. – 304 с.
4. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.* 2019; 19 (3): 185-193. doi: 10.1080/14737175.2019.1581610.
5. Kaste M., Murayama S., Ford G.A., Dippel D.W., Walters M.R., Tatlisumak T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36: 196-204.
6. Oskarsson B., Gendron T.F., Staff N.P. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93 (11): 1617-1628. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.007.
7. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту. *Кокранівська база даних систематичних оглядів*, 2011. – Вип. 12. – Стаття №: CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
8. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y., Kobayashi K., Sakai K., Inoue T., et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients a preliminary study. *J. Neurol. Sci.* 2012; 313: 132-136.
9. Галушко О.А. Перший досвід застосування нового поглинача вільних радикалів Ксаврон у хворих на ішемічний інсульт. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 3 (98): 63-67.
10. Лоскутов О.А., Галушко О.А. Спосіб профілактики і лікування ушкоджень головного мозку у хворих на гострий ішемічний інсульт. *Інформаційний лист*. – К., 2019. – 4 с.
11. Vdovychenko Y.P., Loskutov O.A., Halushko O.A., Trishchynska M.A., Dziuba D.O., Povietkina T.M., Vitiuk A.D. Acute ischemic stroke in women: efficacy of the free radical scavenger edaravone. *Wiad. Lek.* 2021; 74 (1): 72-76. PMID: 33851591.
12. Галушко О.А. Застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону у хворих на геморагічний інсульт. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 1: 28-36.
13. Qin M., Feng L., Yang C., et al. Edaravone use in acute intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 935198. Published 2022 Aug 12. doi: 10.3389/fphar.2022.935198.
14. Галушко О.А., Заграничний Т.С. Застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив (аналітичний огляд). *Медицина невідкладних станів*. 2021; 17 (7): 20-24.
15. Fumoto T., Naraoka M., Katagai T., Li Y., Shimamura N., Ohkuma H. The role of oxidative stress in microvascular disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2019; 10 (6): 684-694. doi: 10.1007/s12975-018-0685-0.

References

1. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M.G., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35 (5): 402-418.
2. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018; 62 (1): 20-38. doi: 10.3164/jcbn.17-62.
3. Polishchuk M.E., Halushko O.A., Gumeniuk M.I., Trishchynska M.A. *Infusion therapy in neurology and neurosurgery*. Kyiv: Book-plus, 2020. 304 p.
4. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.* 2019; 19 (3): 185-193. doi: 10.1080/14737175.2019.1581610.
5. Kaste M., Murayama S., Ford G.A., Dippel D.W., Walters M.R., Tatlisumak T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36: 196-204.
6. Oskarsson B., Gendron T.F., Staff N.P. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93 (11): 1617-1628. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.007.
7. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Edaravone for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 12. Art. No.: CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
8. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y., Kobayashi K., Sakai K., Inoue T., et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients a preliminary study. *J. Neurol. Sci.* 2012; 313: 132-136.
9. Halushko O.A. First experience of using Xavron, a free radical scavenger, in patients with acute ischemic stroke. *Emergency Medicine*. 2019; 3 (98): 51-55. doi: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165477.
10. Loskutov O.A., Halushko O.A. The method of prevention and treatment of brain damage in patients with acute ischemic stroke. *Emergency Medicine*. 2020; 16 (3): 111-112.
11. Vdovychenko Y.P., Loskutov O.A., Halushko O.A., Trishchynska M.A., Dziuba D.O., Povietkina T.M., Vitiuk A.D. Acute ischemic stroke in women: efficacy of the free radical scavenger edaravone. *Wiad. Lek.* 2021; 74 (1): 72-76. PMID: 33851591.
12. Halushko O.A. Application of a free radical scavenger edaravone in patients with hemorrhagic stroke. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 1: 28-36. doi: 10.32902/2663-0338-2021-1-28-36.
13. Qin M., Feng L., Yang C., et al. Edaravone use in acute intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 935198. Published 2022 Aug 12. doi: 10.3389/fphar.2022.935198.
14. Halushko O.A., Zahranynchnyi T.S. Application of a free radical scavenger edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage (review). *Emergency Medicine*. 2021; 17 (7): 10-14. doi: 10.22141/2224-0586.17.7.2021.244588.
15. Fumoto T., Naraoka M., Katagai T., Li Y., Shimamura N., Ohkuma H. The role of oxidative stress in microvascular disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2019; 10 (6): 684-694. doi: 10.1007/s12975-018-0685-0.

16. Ismail H., Shakkour Z., Tabet M., et al. Traumatic brain injury: oxidative stress and novel anti-oxidants such as mitoquinone and edaravone. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 943. Published 2020 Oct 1. doi: 10.3390/antiox9100943.
17. Shakkour Z., Issa H., Ismail H., et al. Drug repurposing: promises of edaravone target drug in traumatic brain injury. *Curr. Med. Chem.* 2021; 28 (12): 2369-2391. doi: 10.2174/0929867327666200812221022.
18. Zhang M., Teng C.H., Wu F.F., Ge L.Y., Xiao J., Zhang H.Y., Chen D.Q. Edaravone attenuates traumatic brain injury through anti-inflammatory and anti-oxidative modulation. *Exp. Ther. Med.* 2019 Jul; 18 (1): 467-474. doi: 10.3892/etm.2019.7632. PMID: 31281440; PMCID: PMC6580098.
19. Галушко О.А. Едаравон у лікуванні контузії та постконтузійного синдрому. *Infusion & Chemotherapy*. 2023; 1: 32-37. doi: 10.32902/2663-0338-2023-1-32-37.
20. Zhang N.N., Sun L., Chen W.T., Yang Y.L., Wu Y.M. Effects of edaravone on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing hip joint replacement surgery: a randomized controlled trial. *Int. J. Surg.* 2020; 80: 13-18. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.092.
21. Zhou Y., Wu X., Ye L., et al. Edaravone at high concentrations attenuates cognitive dysfunctions induced by abdominal surgery under general anesthesia in aged mice. *Metab. Brain Dis.* 2020; 35 (2): 373-383. doi: 10.1007/s11011-019-00532-y.
22. Parikh A., Kathawala K., Li J., Chen C., Shan Z., Cao X., Wang YJ, Garg S., Zhou X.F. Self-nanomicellizing solid dispersion of edaravone: part II: in vivo assessment of efficacy against behavior deficits and safety in Alzheimer's disease model. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018 Jul 9; 12: 2111-2128. doi: 10.2147/DDDT.S161944. PMID: 30022810; PMCID: PMC6042531.
23. Zhang L., Guo Y., Wang H., Zhao L., Ma Z., Li T., Liu J., Sun M., Jian Y., Yao L., Du Y., Zhang G. Edaravone reduces Aβ-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells by activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Life Sci.* 2019 Mar 15; 221: 259-266. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.025. PMID: 30769116.
24. Dang R., Wang M., Li X., et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway. *J. Neuroinflammation*. 2022; 19 (1): 41. Published 2022 Feb 7. doi: 10.1186/s12974-022-02400-6.
25. Alzoubi K.H., Shatnawi A., Al-Qudah M.A., Alfaqih M.A. Edaravone prevents memory impairment in an animal model of post-traumatic distress. *Behav. Pharmacol.* 2019 Apr; 30 (2 and 3-Spec Issue): 201-207. doi: 10.1097/FBP.0000000000000479. PMID: 30829662.
26. Bandookwala M., Sahu A.K., Thakkar D., Sharma M., Khairnar A., Sengupta P. Edaravone-caffeine combination for the effective management of rotenone induced Parkinson's disease in rats: an evidence based affirmative from a comparative analysis of behavior and biomarker expression. *Neurosci. Lett.* 2019; 711: 134438. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134438.
27. Tarallo A., Damiano C., Strollo S., et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. *EMBO Mol. Med.* 2021; 13 (11): e14434. doi: 10.15252/emmm.202114434.
28. Alshogran O.Y., Al Tahrawi A.Y., Nusair S.D. Exploring the effects of edaravone in rats with contrast-induced acute kidney injury. *Life Sci.* 2022; 309: 121006. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121006.
29. Fu Z.Y., Wu Z.J., Zheng J.H., Li N., Lu J.Y., Chen M.H. Edaravone ameliorates renal warm ischemia-reperfusion injury by downregulating endoplasmic reticulum stress in a rat resuscitation model. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 175-183. Published 2020 Jan 15. doi: 10.2147/DDDT.S211906.
30. Yokoyama H., Tsujii M., Iino T., Nakamura T., Sudo A. Inhibitory effect of edaravone on systemic inflammation and local damage in skeletal muscles following long-term ischemia to murine hind limb. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. 2019 Sep-Dec; 27 (3): 2309499019874470. doi: 10.1177/2309499019874470. PMID: 31549573.
31. İnce İ., Akar İ., Arıcı A. Renoprotective effect of edaravone in acute limb ischemia / reperfusion injury. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020; 28 (2): 274-281. Published 2020 Apr 22. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18905.
32. Li H., Min J., Mao X., Wang X., Yang Y., Chen Y. Edaravone ameliorates experimental autoimmune thyroiditis in rats through HO-1-dependent STAT3/PI3K/Akt pathway. *Am. J. Transl. Res.* 2018 Jul 15; 10 (7): 2037-2046. PMID: 30093941; PMCID: PMC6079139.
33. Bailly C. Potential use of edaravone to reduce specific side effects of chemo-, radio- and immuno-therapy of cancers. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 77: 105967. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105967.
34. Kara O., Kaymak E., Yakan B. Protective effect of edaravone on cisplatin-induced injury in rat ovary. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022; 306 (5): 1673-1678. doi: 10.1007/s00404-022-06538-9.
35. Williams R.M., Shah J., Mercer E., et al. Kidney-targeted redox scavenger therapy prevents cisplatin-induced acute kidney injury. *Front. Pharmacol.* 2022; 12: 790913. Published 2022 Jan 3. doi: 10.3389/fphar.2021.790913.
36. Teshima K., Kume M., Kondo R., et al. Methotrexate-induced transient encephalopathy in an adolescent and young adult patient with acute lymphoblastic leukemia. *Intern. Med.* 2021; 60 (13): 2115-2118. doi: 10.2169/INTERNALMED.5937-20.
37. Yoneda K., Fujii M., Imaoka A., et al. Preventive effect of edaravone ointment on cyclophosphamide-chemotherapy induced alopecia. *Support. Care Cancer*. 2021; 29 (10): 6127-6134. doi: 10.1007/s00520-021-06189-7.
38. Hao L., Dong L., Yu Q., Shen W., Wei X. Edaravone inhibits procaspase-3 denitrosylation and activation through FasL-Trx2 pathway in KA-induced seizure. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2020; 34 (6): 662-670. doi: 10.1111/fcp.12556.
39. Kurt S., Aygun H. Anticonvulsive effects of edaravone on penicillin-induced focal onset seizure model in the conscious rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021; 35 (5): 861-869. doi: 10.1111/fcp.12651.
40. Ismail H., Shakkour Z., Tabet M., et al. Traumatic brain injury: oxidative stress and novel anti-oxidants such as mitoquinone and edaravone. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 943. Published 2020 Oct 1. doi: 10.3390/antiox9100943.
41. Shakkour Z., Issa H., Ismail H., et al. Drug repurposing: promises of edaravone target drug in traumatic brain injury. *Curr. Med. Chem.* 2021; 28 (12): 2369-2391. doi: 10.2174/0929867327666200812221022.
42. Zhang M., Teng C.H., Wu F.F., Ge L.Y., Xiao J., Zhang H.Y., Chen D.Q. Edaravone attenuates traumatic brain injury through anti-inflammatory and anti-oxidative modulation. *Exp. Ther. Med.* 2019 Jul; 18 (1): 467-474. doi: 10.3892/etm.2019.7632. PMID: 31281440; PMCID: PMC6580098.
43. Галушко О.А. Едаравон в лікуванні контузії та постконтузійного синдрому. *Infusion & Chemotherapy*. 2023; 1: 32-37. doi: 10.32902/2663-0338-2023-1-32-37.
44. Zhang N.N., Sun L., Chen W.T., Yang Y.L., Wu Y.M. Effects of edaravone on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing hip joint replacement surgery: a randomized controlled trial. *Int. J. Surg.* 2020; 80: 13-18. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.092.
45. Zhou Y., Wu X., Ye L., et al. Edaravone at high concentrations attenuates cognitive dysfunctions induced by abdominal surgery under general anesthesia in aged mice. *Metab. Brain Dis.* 2020; 35 (2): 373-383. doi: 10.1007/s11011-019-00532-y.
46. Parikh A., Kathawala K., Li J., Chen C., Shan Z., Cao X., Wang YJ, Garg S., Zhou X.F. Self-nanomicellizing solid dispersion of edaravone: part II: in vivo assessment of efficacy against behavior deficits and safety in Alzheimer's disease model. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018 Jul 9; 12: 2111-2128. doi: 10.2147/DDDT.S161944. PMID: 30022810; PMCID: PMC6042531.
47. Zhang L., Guo Y., Wang H., Zhao L., Ma Z., Li T., Liu J., Sun M., Jian Y., Yao L., Du Y., Zhang G. Edaravone reduces Aβ-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells by activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Life Sci.* 2019 Mar 15; 221: 259-266. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.025. PMID: 30769116.
48. Dang R., Wang M., Li X., et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway. *J. Neuroinflammation*. 2022; 19 (1): 41. Published 2022 Feb 7. doi: 10.1186/s12974-022-02400-6.
49. Alzoubi K.H., Shatnawi A., Al-Qudah M.A., Alfaqih M.A. Edaravone prevents memory impairment in an animal model of post-traumatic distress. *Behav. Pharmacol.* 2019 Apr; 30 (2 and 3-Spec Issue): 201-207. doi: 10.1097/FBP.0000000000000479. PMID: 30829662.
50. Bandookwala M., Sahu A.K., Thakkar D., Sharma M., Khairnar A., Sengupta P. Edaravone-caffeine combination for the effective management of rotenone induced Parkinson's disease in rats: an evidence based affirmative from a comparative analysis of behavior and biomarker expression. *Neurosci. Lett.* 2019; 711: 134438. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134438.
51. Tarallo A., Damiano C., Strollo S., et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. *EMBO Mol. Med.* 2021; 13 (11): e14434. doi: 10.15252/emmm.202114434.
52. Alshogran O.Y., Al Tahrawi A.Y., Nusair S.D. Exploring the effects of edaravone in rats with contrast-induced acute kidney injury. *Life Sci.* 2022; 309: 121006. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121006.
53. Fu Z.Y., Wu Z.J., Zheng J.H., Li N., Lu J.Y., Chen M.H. Edaravone ameliorates renal warm ischemia-reperfusion injury by downregulating endoplasmic reticulum stress in a rat resuscitation model. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 175-183. Published 2020 Jan 15. doi: 10.2147/DDDT.S211906.
54. Yokoyama H., Tsujii M., Iino T., Nakamura T., Sudo A. Inhibitory effect of edaravone on systemic inflammation and local damage in skeletal muscles following long-term ischemia to murine hind limb. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. 2019 Sep-Dec; 27 (3): 2309499019874470. doi: 10.1177/2309499019874470. PMID: 31549573.
55. İnce İ., Akar İ., Arıcı A. Renoprotective effect of edaravone in acute limb ischemia / reperfusion injury. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020; 28 (2): 274-281. Published 2020 Apr 22. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18905.
56. Li H., Min J., Mao X., Wang X., Yang Y., Chen Y. Edaravone ameliorates experimental autoimmune thyroiditis in rats through HO-1-dependent STAT3/PI3K/Akt pathway. *Am. J. Transl. Res.* 2018 Jul 15; 10 (7): 2037-2046. PMID: 30093941; PMCID: PMC6079139.
57. Bailly C. Potential use of edaravone to reduce specific side effects of chemo-, radio- and immuno-therapy of cancers. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 77: 105967. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105967.
58. Kara O., Kaymak E., Yakan B. Protective effect of edaravone on cisplatin-induced injury in rat ovary. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022; 306 (5): 1673-1678. doi: 10.1007/s00404-022-06538-9.
59. Williams R.M., Shah J., Mercer E., et al. Kidney-targeted redox scavenger therapy prevents cisplatin-induced acute kidney injury. *Front. Pharmacol.* 2022; 12: 790913. Published 2022 Jan 3. doi: 10.3389/fphar.2021.790913.
60. Teshima K., Kume M., Kondo R., et al. Methotrexate-induced transient encephalopathy in an adolescent and young adult patient with acute lymphoblastic leukemia. *Intern. Med.* 2021; 60 (13): 2115-2118. doi: 10.2169/INTERNALMED.5937-20.
61. Yoneda K., Fujii M., Imaoka A., et al. Preventive effect of edaravone ointment on cyclophosphamide-chemotherapy induced alopecia. *Support. Care Cancer*. 2021; 29 (10): 6127-6134. doi: 10.1007/s00520-021-06189-7.
62. Hao L., Dong L., Yu Q., Shen W., Wei X. Edaravone inhibits procaspase-3 denitrosylation and activation through FasL-Trx2 pathway in KA-induced seizure. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2020; 34 (6): 662-670. doi: 10.1111/fcp.12556.
63. Kurt S., Aygun H. Anticonvulsive effects of edaravone on penicillin-induced focal onset seizure model in the conscious rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021; 35 (5): 861-869. doi: 10.1111/fcp.12651.

40. Masai K., Ueda Y., Naito H., Tsukahara K., Aokage T., Fujisaki N., Yamamoto H., Nakao A. Atypical case of posterior reversible encephalopathy syndrome related to late onset postpartum eclampsia: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr; 98 (16): e15187. doi: 10.1097/MD.00000000000015187. PMID: 31008940; PMCID: PMC6494391.
41. Poggi C., Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 Aug 2; 2018: 9390140. doi: 10.1155/2018/9390140. PMID: 30174784; PMCID: PMC6098933.
42. Arora M.K., Singh D., Tomar R., Jangra A. Neuroprotective efficacy of edaravone against arsenic-induced behavioral and neurochemical deficits in rats: amelioration of cholinergic and mitochondrial functions. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2023; 22 (1): 125-136. doi: 10.2174/1871527321666220225112241.
43. Fan S.R., Ren T.T., Yun M.Y., Lan R., Qin X.Y. Edaravone attenuates cadmium-induced toxicity by inhibiting oxidative stress and inflammation in ICR mice. *Neurotoxicology*. 2021; 86: 1-9. doi: 10.1016/j.neuro.2021.06.003.
44. Sukumar C.A., Shanbhag V., Shastry A.B. Paraquat: the poison potion. *Indian J. Crit. Care Med.* 2019; 23 (Suppl. 4): S263-S266. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23306.
45. Rahimi Kakavandi N., Asadi T., Hooshangi Shayesteh M.R., et al. The electrocardiographic, hemodynamic, echocardiographic, and biochemical evaluation of treatment with edaravone on acute cardiac toxicity of aluminum phosphide. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1032941. Published 2022 Oct 5. doi: 10.3389/fphar.2022.1032941.
46. Guo H., Yang R., He J., et al. Edaravone combined with dexamethasone exhibits synergic effects on attenuating smoke-induced inhalation lung injury in rats. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 141: 111894. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111894.
47. Moslemi M., Hejazian S.M., Shaddelan M., et al. Evaluating the effect of edaravone on clinical outcome of patients with severe COVID-19 admitted to ICU: a randomized clinical trial. *Inflammopharmacology*. 2022; 30 (4): 1277-1282. doi: 10.1007/s10787-022-01001-2.
48. Reznik S.E., Tiwari A.K., Ashby C.R. Jr. Edaravone: a potential treatment for the COVID-19-induced inflammatory syndrome? *Pharmacol. Res.* 2020; 160: 105055. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105055.
49. Tamer T.M., Valachová K., Hassan M.A., Omer A.M., El-Shafeey M., Mohy Eldin M.S., Šoltés L. Chitosan/hyaluronan/edaravone membranes for anti-inflammatory wound dressing: in vitro and in vivo evaluation studies. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2018 Sep 1; 90: 227-235. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.053. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29853086.
50. Sakurai H., Yokoyama M., Katsumata-Kato O., Fujita-Yoshigaki J. Suppression of parotid acinar cell dysfunction by the free radical scavenger 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. *J. Oral. Sci.* 2019 Aug 28; 61 (3): 475-480. doi: 10.2334/josnusd.18-0405. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31378753.
40. Masai K., Ueda Y., Naito H., Tsukahara K., Aokage T., Fujisaki N., Yamamoto H., Nakao A. Atypical case of posterior reversible encephalopathy syndrome related to late onset postpartum eclampsia: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr; 98 (16): e15187. doi: 10.1097/MD.00000000000015187. PMID: 31008940; PMCID: PMC6494391.
41. Poggi C., Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 Aug 2; 2018: 9390140. doi: 10.1155/2018/9390140. PMID: 30174784; PMCID: PMC6098933.
42. Arora M.K., Singh D., Tomar R., Jangra A. Neuroprotective efficacy of edaravone against arsenic-induced behavioral and neurochemical deficits in rats: amelioration of cholinergic and mitochondrial functions. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2023; 22 (1): 125-136. doi: 10.2174/1871527321666220225112241.
43. Fan S.R., Ren T.T., Yun M.Y., Lan R., Qin X.Y. Edaravone attenuates cadmium-induced toxicity by inhibiting oxidative stress and inflammation in ICR mice. *Neurotoxicology*. 2021; 86: 1-9. doi: 10.1016/j.neuro.2021.06.003.
44. Sukumar C.A., Shanbhag V., Shastry A.B. Paraquat: the poison potion. *Indian J. Crit. Care Med.* 2019; 23 (Suppl. 4): S263-S266. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23306.
45. Rahimi Kakavandi N., Asadi T., Hooshangi Shayesteh M.R., et al. The electrocardiographic, hemodynamic, echocardiographic, and biochemical evaluation of treatment with edaravone on acute cardiac toxicity of aluminum phosphide. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1032941. Published 2022 Oct 5. doi: 10.3389/fphar.2022.1032941.
46. Guo H., Yang R., He J., et al. Edaravone combined with dexamethasone exhibits synergic effects on attenuating smoke-induced inhalation lung injury in rats. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 141: 111894. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111894.
47. Moslemi M., Hejazian S.M., Shaddelan M., et al. Evaluating the effect of edaravone on clinical outcome of patients with severe COVID-19 admitted to ICU: a randomized clinical trial. *Inflammopharmacology*. 2022; 30 (4): 1277-1282. doi: 10.1007/s10787-022-01001-2.
48. Reznik S.E., Tiwari A.K., Ashby C.R. Jr. Edaravone: a potential treatment for the COVID-19-induced inflammatory syndrome? *Pharmacol. Res.* 2020; 160: 105055. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105055.
49. Tamer T.M., Valachová K., Hassan M.A., Omer A.M., El-Shafeey M., Mohy Eldin M.S., Šoltés L. Chitosan/hyaluronan/edaravone membranes for anti-inflammatory wound dressing: in vitro and in vivo evaluation studies. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2018 Sep 1; 90: 227-235. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.053. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29853086.
50. Sakurai H., Yokoyama M., Katsumata-Kato O., Fujita-Yoshigaki J. Suppression of parotid acinar cell dysfunction by the free radical scavenger 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. *J. Oral. Sci.* 2019 Aug 28; 61 (3): 475-480. doi: 10.2334/josnusd.18-0405. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31378753.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галущко Олександр Анатолійович

Проректор з науково-педагогічної роботи та безперервного професійного медичного розвитку ПВНЗ «Київський медичний університет».

Д-р мед. наук, професор.

2, вул. Бориспільська, м. Київ, 02099, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Vice-rector for scientific and pedagogical work and extended professional medical education, Kyiv Medical University.

MD, PhD, DSc, professor.

2, Boryspilska st., Kyiv, 02099, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галущко Олександр Анатолійович

2, вул. Бориспільська, м. Київ, 02099, Україна.

E-mail: o.halushko@ukr.net