

# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.6:615.21

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).301-314

Поступила в редакцию / Received 31.10.2024

ГРНТИ 76.29.51+76.31.29

Специальность ВАК 3.3.6.

Принята к публикации / Accepted 24.04.2025

Научная статья

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ 3-ОКСО-3-П-ТОЛИЛ-ПРОПИЛ-ХРОМЕН-4-ОНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Поздняков Д. И.<sup>1,2</sup>, Арльт А. В.<sup>1</sup>, Саркисян К. Х.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал Волгоградского государственного медицинского университета (Пятигорск, Россия)

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии  
Федерального медико-биологического агентства (Пятигорск, Россия)

**Аннотация.** Лечение острого нарушения мозгового кровообращения и, в частности, ишемического инсульта является сложной междисциплинарной задачей. Одним из направлений терапии ишемического инсульта может быть использование нейропротекторов – фармакологически активных соединений, препятствующих альтерации церебральных клеток при манифестации процесса ишемического повреждения головного мозга. Цель исследования – в условиях эксперимента проанализировать нейропротекторный потенциал 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она у лабораторных животных с ишемически-реперфузионным поражением головного мозга. Церебральную ишемию-реперфузию моделировали на крысах Wistar методом филаментной окклюзии средней мозговой артерии. Диапазон анализируемых доз для изучаемого объекта был выбран следующий: 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг. Препаратом сравнения выступал этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг. Данное исследование продемонстрировало, что при введении животным изучаемого объекта – 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг наблюдалось увеличение активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, при этом показатели групп, получавших исследуемое вещество, не отличались от таковых у крыс, которым вводили референт. Также на фоне введения изучаемого соединения и референта отмечено уменьшение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора и митохондриального пероксида водорода, в сравнении с показателями группы крыс, которым фармакокоррекцию не проводили. Полученные данные свидетельствуют о наличии у 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она нейропротекторной активности, сопоставимой с таковой у этилметилгидроксипиридина сукцината, что делает данное соединение перспективным для дальнейшего изучения как нейропротектора, применяемого в условиях ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** нейропротекторы, ишемический инсульт, ишемия-реперфузия, производные хромена.

**Для цитирования:** Поздняков Д. И., Арльт А. В., Саркисян К. Х. Нейропротекторное действие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в условиях экспериментальной ишемии-реперфузии головного мозга // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 301–314. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).301-314

Research Article

## NEUROPROTECTIVE EFFECT OF 3-OXO-3-P-TOLYL-PROPYL-CHROMANE-4-ONE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE BRAIN

Pozdnyakov D. I.<sup>1, 2</sup>, Arlt A. V.<sup>1</sup>, Sarkisayn K. Ch.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pyatigorsk medical and pharmaceutical institute –  
branch of the Volgograd state medical university (Pyatigorsk, Russia)

<sup>2</sup> Federal scientific and clinical center for medical rehabilitation and balneology  
of the Federal medical and biological agency (Pyatigorsk, Russia)

**Abstract.** The treatment of acute cerebral circulatory disorders and, in particular, ischemic stroke is a complex interdisciplinary task. One of the directions of therapy for ischemic stroke may be the use of neuroprotectors, pharmacologically active compounds that prevent the alteration of cerebral cells during the manifestation of the process of ischemic brain damage. The aim of the study was to experimentally analyze the neuroprotective potential of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromene-4-one in laboratory animals with ischemic reperfusion injury of the brain. Cerebral ischemia-reperfusion was modeled on Wistar rats by the method of filamentous occlusion of the middle cerebral artery. The range of analyzed doses for the tested object was selected as follows: 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg and 60 mg/kg. The reference was ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 50 mg/kg. This study demonstrated that when the studied object, 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromene-4-one, was administered to animals at doses of 30 mg/kg, 45 mg/kg and 60 mg/kg, an increase in the activity of the mitochondrial enzymes succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase was observed, while the indicators the groups that are receiving the test substance did not differ from those of the rats treated by the reference. Also, against the background of the administration of the studied compound and the reference agent, a decrease in the concentration of apoptosis-inducing factor and mitochondrial hydrogen peroxide was noted, in comparison with the indicators of the group of untreated rats. The obtained data indicate the presence of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromene-4-one neuroprotective activity comparable to that of ethylmethylhydroxypyridine succinate, which makes this compound promising for further study as a neuroprotector used in conditions of ischemic stroke.

**Keywords:** *neuroprotectors, ischemic stroke, ischemia-reperfusion, chromone derivatives.*

**For citation:** Pozdnyakov D. I., Arlt A. V., Sarkisayn K. Ch. Neuroprotective effect of 3-oxo-3-p-tolyl-propyl-chromane-4-one in conditions of experimental ischemia-reperfusion of the brain // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 301–314. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).301-314

### Введение

Инсульт представляет собой ангионеврологическое заболевание с высокой частотой летальности и инвалидизации. В развитых и развивающихся странах инсульт занимает второе место по количеству регистрируемых смертельных случаев, при этом на долю ишемического инсульта приходится 87% всех отмечаемых эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения [1]. Весомая эпидемиологическая составляющая инсульта (прежде всего ишемического) актуализирует совершенствование как уже имеющихся тактик лечения данного заболевания, так и разработку новых стратегий терапии. В зависимости от наличия противопоказаний, результатов нейровизуализации и клинических критериев пациенты с ишемическим инсультом получают внутривенную тромболитическую терапию или подвергаются процедуре эндоваскулярной тромбэктомии. Также возможно сочетанное применение данных методов [2]. Однако, данные терапевтические стратегии не лишены недостатков, к которым относят малое «терапевтическое окно» и зависимость применимости методов от результатов

нейровизуализации. Исследователи подчёркивают [3], что несмотря на расширение временных рамок применения тромболитических средств и широкого внедрения в практическую деятельность тромбоэкстракционных методов, многие пациенты с ишемическим инсультом не успевают получить должного лечения. В связи с этим неоднократно предпринимаются попытки увеличить эффективность проводимого лечения посредством использования средств адъювантной терапии, к числу которых можно отнести нейропротекторы. В отличие от тромболитиков, действие нейропротекторных средств сосредоточено на устранении патофизиологических реакций, активируемых в мозговой ткани после прекращения тока крови, например, глутаматно-кальциевой эксайтотоксичности, окислительного стресса, нейровоспаления, митохондриальной дисфункции. За последнее десятилетие на изучении нейропротекторов было сфокусировано обширное количество исследований. Например, в исследовании [4] продемонстрировано, что высокой нейропротекторной активностью обладает неринетид – новый антагонист NMDA рецепторов глутаминовой кислоты, дополнительно активирующий нитрооксидергическую систему. Нейропротекторные свойства также были установлены для эдаравона. Эдаравон представляет собой гетероциклическую молекулу с сопряженными ненасыщенными химическими связями, благодаря чему достигается высокая радикал-связывающая активность и подавляется окислительный стресс. В настоящее время эдаравон находится на стадии клинических испытаний, в которых исследуется эффективность его использования в комбинации с другим антиоксидантом – дексборнеолом, у пациентов с ишемическим инсультом [5]. Солвателид является еще одним примером активно изучаемого нейропротекторного соединения. Согласно данным [6], первичный механизм действия солвателида связан с активацией эндотелиновых рецепторов типа В, что обеспечивает подавление окислительного стресса и, соответственно, нейропротекцию. В дальнейшем был продемонстрирован поливалентный характер действия солвателида и установлено его положительное влияние на изменение митохондриальной функции и митохондриальный биогенез [7]. Восстановление функциональной активности митохондрий также является основой механизма действия эламепретида – митохондриально-ориентированного тетрапептида, применение которого в условиях доклинических моделей инсульта способствовало улучшению реакций митохондриальной динамики [8]. Также к нейропротекторным средствам можно отнести миноциклин, церебролизин, мочевую кислоту [9], этилметилгидроксипиридина сукцинат [10]. Как видно, к числу нейропротекторов относятся средства различной химической структуры, действие которых сосредоточено на различных элементах «ишемического каскада», затрагивая в большей степени изменение митохондриальной функции и окислительного стресса. Потенциально эффективными нейропротекторами могут быть производные хромона. В ранее проведенных исследованиях фармакологически активные соединения,

имеющие скаффолд хромона, оказывали выраженное антиоксидантное действие, подавляли реакции апоптоза, нормализовали биоэнергетику клеток [11]. Вышеперечисленное определяет актуальность изучения нейропротекторного действия производных хромона.

*Цель исследования* – оценить нейропротекторное действие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в условиях ишемически-реперфузионного поражения головного мозга в эксперименте.

### Материалы и методы

В данном экспериментальном исследовании в качестве биологической модели использовали 70 половозрелых крыс самцов Wistar. Масса тела лабораторных животных находилась в пределах 0,18–0,2 кг. Животных получали из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская область) и на 14 дней изолировали в карантинном помещении при следующих условиях содержания: количество особей в одной клетке – 5, температура воздуха  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ , относительная влажность воздуха  $60\pm 5\%$ , суточный цикл – 12 часов день/12 часов ночь, доступ к корму и воде – *ad libitum*. После 14 дней карантина животных включали в основное исследование. На время эксперимента условия содержания крыс не изменялись. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармакологического института (протокол № 8 от 07.07.2023) и проводилось в соответствии с положениями Директивы ЕС 2010/63 [12]. В данной работе использована экспериментальная модель ишемии-реперфузии без краниэктомии, описанная в [13]. Ишемию головного мозга моделировали у наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно) животных. У крыс выделяли правую общую сонную артерию до места ее бифуркации на наружную и внутреннюю сонную артерию. Далее общую сонную артерию пережимали гемостатическим зажимом и через наружную сонную артерию, место бифуркации общей сонной артерии во внутреннюю сонную артерию вводили силиконизированный филамент (USP 4/0) на глубину 20 мм. Введение филамента вызывало прекращение тока крови в бассейне средней мозговой артерии. Филамент удаляли через 60 мин, после чего рану зашивали и обрабатывали антисептиком, в качестве которого использовали 10% раствор повидон-йода [13].

Анализируемое соединение 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он (далее ТХ-1) вводили перорально в виде мелкодисперсной суспензии, приготовляемой *ex tempore* на воде очищенной без использования вспомогательных веществ. Выбранный для исследования диапазон анализируемых доз соединения ТХ-1 составили 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг. В данной работе в качестве препарата сравнения был выбран этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», Фармасофт, Россия), вводимый в дозе 50 мг/кг [14]. Введение изучаемого соединения и референта

производили однократно в день (в утренние часы) на протяжении 3-х суток после моделирования церебральной патологии по ишемически-реперфузионному типу. При постановке эксперимента формировались следующие экспериментальные группы животных, количество которых составляло 10 особей в каждой группе: ложнооперированные животные (далее ЛО) – группа крыс, к которым применяли все последовательные операционные манипуляции, аналогичные таковым при моделировании ишемии-реперфузии, за исключением введения филамента и окклюзии средней мозговой артерии; негативный контроль (далее НК) – группа крыс с церебральной ишемией-реперфузией, но не получавшая терапию; группа животных с модельной патологией, которой водили этилметилгидроксипиридина сукцинат (далее ЭМГПС); группы крыс с ишемией-реперфузией, которым вводили ТХ-1 в исследуемом диапазоне доз.

После окончания периода введения анализируемого соединения и референта крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией, головной мозг извлекали. Выделяли правое полушарие, которое гомогенизировали в буферной системе, имеющей следующий состав: 1 ммоль/л этиленгликольтетраацетат; 215 ммоль/л маннит; 75 ммоль/л сахарозы; 20 ммоль/л HEPES; раствор бычьего сывороточного альбумина в концентрации 7,5% и объеме 0,1% от объема конечного раствора. рН приготовленного буферного раствора составлял 7,2. Полученный гомогенат центрифугировали (1 400G/3 мин., 4°C), отбирали супернатант, который переносили в пробирки типа Эппендорф объемом 2 мл и центрифугировали повторно (13 000G/10 мин., 4°C). Полученный вторичный супернатант использовали при последующем анализе. Во вторичном супернатанте оценивали концентрацию апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), митохондриального пероксида водорода (MitoH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), митохондриальных ферментов: сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Содержание MitoH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> определяли с применением стандартного набора реактивов AmplexRed (Thermo Fischer, Германия). Концентрацию АИФ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя видоспецифичные наборы реактивов Cloud-Clone (США).

Активность анализируемых митохондриальных ферментов изучали спектрофотометрическим методом. Для оценки активности цитохром-с-оксидазы использовали тест-систему, основанную на изменении интенсивности реакции окисления двухвалентного цитохрома С (Sigma-Aldrich, Германия) при терминации 0,01М раствором цианида калия. Оптическую плотность анализируемой среды регистрировали при 500 нм. на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5800В (Россия) [15]. Каталитические свойства сукцинатдегидрогеназы определяли в реакции сукцинат-зависимого окисления дихлорфенолиндофенола в присутствии НАДН и ротенона (5 μМ). Ротенон вносился в анализируемую среду с целью блокады митохондриального комплекса I и уменьшения потребления НАДН, зависимого

от НАДН-дегидрогеназы. Оптическую плотность среды регистрировали при 600 нм на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5800В (Россия) [16].

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием прикладного программного пакета «StatPlus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385) для ОС Windows. Подчинение данных закону гауссовского распределения определяли в тесте Шапиро – Уилка. Достоверность межгрупповых различий для параметрических данных определяли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с пост-тестом Ньюмена – Кейлса. Для непараметрических данных использовали тест Краскелла – Уоллиса с пост-процессингом в тесте Данна. Отличия между экспериментальными группами считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В ходе исследования установлено, что активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в группе крыс НК была на 49,2% ( $p < 0,05$ ) и 55,6% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у ЛО животных (таблица 1). Применение соединения ТХ-1 в дозе 30 мг/кг способствовало повышению (относительно НК группы крыс) активности сукцинатдегидрогеназы на 34,8% ( $p < 0,05$ ), а цитохром-с-оксидазы – на 56,6% ( $p < 0,05$ ). Введение животным ТХ-1 в дозах 45 мг/кг и 60 мг/кг приводило к увеличению активности сукцинатдегидрогеназы в сравнении с аналогичным показателем НК группы животных на 31,8% ( $p < 0,05$ ) и 33,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно, тогда как активность цитохром-с-оксидазы повысилась на 61,5% ( $p < 0,05$ ) и 59,9% ( $p < 0,05$ ). На фоне применения референта ЭМГПС активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы была выше таковой у НК группы крыс на 58,3% ( $p < 0,05$ ) и 65,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Также стоит отметить, что активность сукцинатдегидрогеназы у животных, получавших препарат сравнения, была выше, чем у крыс, которым вводили анализируемое соединение ТХ-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг, на 17,4% ( $p < 0,05$ ), 20,1% ( $p < 0,05$ ) и 18,8% соответственно (таблица 1).

У НК группы животных концентрация АИФ (рисунок 1) превосходила аналогичный показатель ЛО группы крыс в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). На фоне применения соединения ТХ-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг отмечено уменьшение содержания АИФ в мозговой ткани у животных с церебральной ишемией-реперфузией по отношению к НК группе крыс на 23,4% ( $p < 0,05$ ), 29,6% ( $p < 0,05$ ) и 25,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Введение животным ЭМГПС способствовало снижению концентрации АИФ на 27,1% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Влияние 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы у крыс с церебральной ишемией-реперфузией

Группа	Сукцинатдегидрогеназа, ЕД/мг белка/мин	Цитохром-с-оксидаза, ЕД/мг белка/мин
ЛО	2,6±0,28	4,1±0,25
НК	1,32±0,22#	1,82±0,25#
ТХ-1, 15 мг/кг	1,41±0,2 α	2,31±0,19 α
ТХ-1, 30 мг/кг	1,78±0,29* α	2,85±0,12* α
ТХ-1, 45 мг/кг	1,74±0,13* α	2,94±0,24* α
ТХ-1, 60 мг/кг	1,76±0,17* α	2,91±0,22* α
ЭМГПС	2,09±0,24*	3,02±0,22*

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; ТХ-1 – животные, получавшие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он; ЭМГПС – животные, получавшие этилметилгидроксипиридина сукцинат; # – достоверно в сравнении с ЛО животными (ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса,  $p < 0,05$ ); \* – достоверно в сравнении с НК группой (ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса,  $p < 0,05$ ); α – достоверно относительно группы крыс, получавших ЭМГПС (ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса,  $p < 0,05$ ).

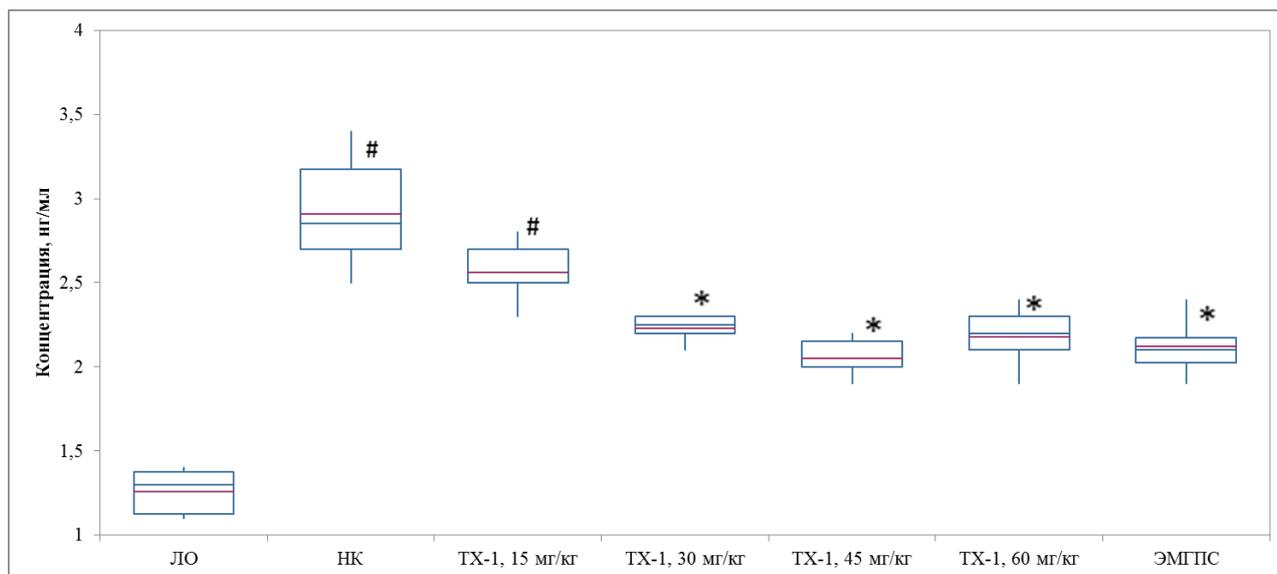


Рисунок 1. Влияние 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора в мозговой ткани у крыс с церебральной ишемией-реперфузией

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; ТХ-1 – животные, получавшие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он; ЭМГПС – животные, получавшие этилметилгидроксипиридина сукцинат; boxplot красная линия – среднее значение, boxplot синяя линия – медианное значение; # – достоверно в сравнении с ЛО животными ( $p < 0,05$ , тест Краскелла-Уоллиса, пост-тест Данна); \* – достоверно в сравнении с НК группой ( $p < 0,05$ , тест Краскелла-Уоллиса, пост-тест Данна).

Содержание MitoH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (рисунок 2) в ткани головного мозга у животных НК группы было выше такового у ЛО крыс в 2,9 раза (p<0,05). В то же время у животных, получавших исследуемое соединение TX-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг, наблюдалось снижение концентрации MitoH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> по отношению к животным НК группы на 35,9% (p<0,05), 34,8% (p<0,05) и 36,7% (p<0,05) соответственно. На фоне применения ЭМГПС отмечено снижение содержания (p<0,05) MitoH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в мозговой ткани у крыс с церебральной ишемией-реперфузией на 34,4% (p<0,05) относительно НК группы животных.

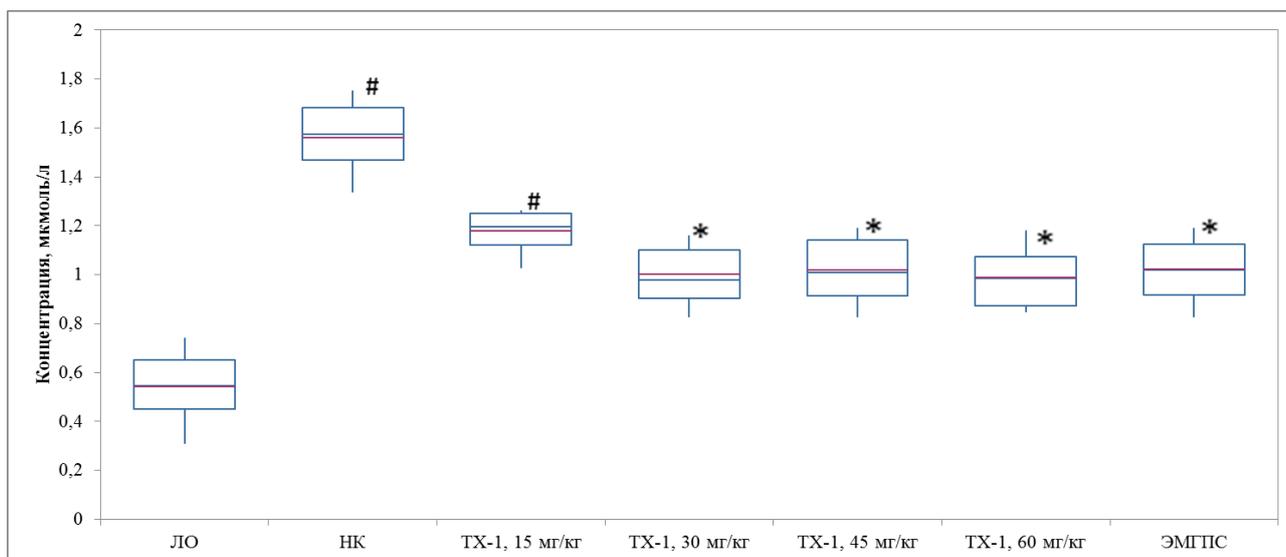


Рисунок 2. Влияние 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение концентрации митохондриального пероксида водорода в мозговой ткани у крыс с церебральной ишемией-реперфузией

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; TX-1 – животные, получавшие 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-он; ЭМГПС – животные, получавшие этилметилгидроксипиридина сукцинат; boxplot красная линия – среднее значение, boxplot синяя линия – медианное значение; # – достоверно в сравнении с ЛО животными (p<0,05, ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса); \* – достоверно в сравнении с НК группой (p<0,05, ANOVA пост-тест Ньюмена-Кейлса).

### Обсуждение результатов

Нейропротекция представляет собой одной из направлений вспомогательной терапии ишемического инсульта, а также некоторых нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона. Несмотря на достаточно обширное число исследований, посвященных изучению нейропротекторных свойств соединений различного строения, трансляционный успех данной группы веществ остается весьма скромным. В то же время недостаточная клиническая эффективность нейропротекторов не только не уменьшает исследовательский интерес к ним, но и побуждает научное сообщество к разработке новых соединений-нейропротекторов [17]. Несмотря

на то, что «защита» клеток, располагающихся в области ишемической пенумбры, является основной для действия нейропротекторов, механизмы, за счет которых достигается данный эффект, могут быть различны. Учитывая спектр нейротропной активности производных хромона, в настоящем исследовании оценивалось влияние соединения ТХ-1 на изменение митохондриальной функции у крыс с ишемией-реперфузией. Было продемонстрировано, что введение животным ТХ-1 приводило к повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы – двух ферментативных биомаркеров митохондриального биогенеза. Увеличение активности данных ферментов может свидетельствовать о восстановлении баланса взаимосвязанных процессов митофагии и биогенеза митохондрий, в результате чего из области ишемической полутени элиминируются дефектные митохондрии, склонные к генерации активных форм кислорода и рилингу про-апоптотических молекул [18]. Данное предположение может подтверждаться уменьшением концентрации АИФ – одного из ключевых индукторов внутреннего (митохондриального) пути апоптоза и  $\text{MitoH}_2\text{O}_2$ .

Известно, что при ишемии-реперфузии головного мозга отмечается дисрегуляция образования митохондрий в пользу их неконтролируемого деления, что связывают с нарушением функции динамин-подобного белка 1 типа (Drp1). В результате в клетках отмечается повышение содержания фрагментированных органелл, неспособных осуществлять реакции окислительного фосфорилирования, что в свою очередь усугубляет дефицит АТФ. Продолжающееся падение концентрации АТФ по достижении «точки невозврата» инициирует процессы гибели клеток по механизмам некроптоза, пиро/ферроптоза или апоптоза, увеличивая тем самым зону церебрального инфаркта [19]. Принимая во внимание значимую роль митохондриальной дисфункции в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, активно ведется разработка новых нейропротекторов, которые воздействуют на изменение митохондриальной функции. В исследовании [20] продемонстрировано, что применение производного хиназолинона Mdivi-1 подавляло реакции внутреннего пути апоптоза за счет блокады Drp1, повышая количество жизнеспособных нейронов у крыс с ишемией головного мозга [21]. Блокада митохондриального Drp1 может лежать в основе нейропротекторной активности гинкголида К.

Важно отметить наличие дозозависимого характера действия анализируемого соединения ТХ-1. Так в группе животных, которым вводили данное соединение в дозе 15 мг/кг, достоверных отличий изучаемых показателей в сравнении с НК группой крыс зафиксировано не было. В то же время введение ТХ-1 в дозах 30 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг способствовало достоверному повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы у крыс, а также снижению содержания АИФ и  $\text{MitoH}_2\text{O}_2$ . При этом увеличение дозы с 30 мг/кг до 60 мг/кг не сопровождалось повышением эффективности применения. Вероятно, это может быть связано с особенностями

фармакокинетики производных хромона, прежде всего ухудшением системной абсорбции при достижении определенного порога дозы, что было описано для некоторых структурно родственных хромонам соединением – флавоноидам, которые так же как и производные хромона, содержат в своей структуре фрагмент бенз-γ-пирона [22]. Однако, особенности фармакокинетики и дозо-зависимых эффектов производных хромона, в частности ТХ-1, требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что применение 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она в дозах 30–60 мг/кг при пероральном введении у крыс с церебральной ишемией-реперфузией сопровождается развитием нейропротекторного действия. При этом нейропротекторный эффект 3-оксо-3-п-толил-пропил-хромен-4-она может быть связан с улучшением митохондриальной функции, в частности с восстановлением баланса реакций митофагии/биогеनेза митохондрий и подавлением зависящего от митохондрий клетки апоптоза и окислительного стресса.

### Список литературы

1. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Delling F. N., Djousse L., Elkind M. S. V., Ferguson J. F., Fornage M., Khan S. S., Kissela B. M., Knutson K. L., Kwan T. W., Lackland D. T., Lewis T. T., Lichtman J. H., Longenecker C. T., Loop M. S., Lutsey P. L., Martin S. S., Matsushita K., Moran A. E., Mussolino M. E., Perak A. M., Rosamond W. D., Roth G. A., Sampson U. K. A., Satou G. M., Schroeder E. B., Shah S. H., Shay D. K., Spartano N. L., Stokes A., Tirschwell D. L., VanWagner L. B., Tsao C. W. Heart disease and stroke Statistics-2020 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2020. 141 (9). e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
2. Andone S., Bajko Z., Motataianu A., Maier S., Barcutean L., Balasa R. Neuroprotection in stroke-focus on the renin-angiotensin system: a systematic review // *International journal of molecular sciences (IJMS)*. 2022. 23 (7). 3876. DOI: 10.3390/ijms23073876
3. Haupt M., Gerner S. T., Bähr M., Doeppner T. R. Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives // *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2023. 24 (5). 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334
4. Ballarin B., Tymianski M. Discovery and development of NA-1 for the treatment of acute ischemic stroke // *Acta pharmacologica sinica*. 2018. 39 (5). 661–668. DOI: 10.1038/aps.2018.5
5. Chen W., Zhang H., Li Z., Deng Q., Wang M., Chen Y., Zhang Y. Effects of edaravone dexborneol on functional outcome and inflammatory response in patients with acute ischemic stroke // *BMC Neurology*. 2024. 24 (1). 209. DOI: 10.1186/s12883-024-03712-1
6. Leonard M. G., Briyal S., Gulati A. Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, provides long-term neuroprotection in cerebral ischemia in rats // *Brain research*. 2012. 1464.14–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.005

7. Ranjan A. K., Briyal S., Gulati A. Sovateltide (IRL-1620) activates neuronal differentiation and prevents mitochondrial dysfunction in adult mammalian brains following stroke // *Scientific reports*. 2020. 10 (1). 12737. DOI: 10.1038/s41598-020-69673-w
8. Nhu N. T., Xiao S. Y., Liu Y., Kumar V. B., Cui Z. Y., Lee S. D. Neuroprotective effects of a small mitochondrially-targeted tetrapeptide elamipretide in neurodegeneration // *Frontiers in integrative neuroscience*. 2022. 15. 747901. DOI: 10.3389/fnint.2021.747901
9. Liu A., Hu J., Yang T.-S., Wang C., Yang J., Huang X., Chang B., Huangfu L., Yu W., Zhang L. Neuroprotective strategies for stroke by natural products: advances and perspectives // *Current neuropharmacology*. 2023. 21 (11). 2283–2309. DOI: 10.2174/1570159X21666230717144752
10. Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. 155 (1). 63–70.
11. Поздняков Д. И. Метаболические эффекты 3-замещенных производных хромона в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии // *Наука и инновации в медицине*. 2022. 7 (3). 206–211. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-206-211
12. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях: перевод с английского / Rus-LASA, НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы. Санкт-Петербург, 2012. 48 с.
13. Longa E. Z., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats // *Stroke*. 1989. 20 (1). 84–91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84
14. Шабанова Н. Б., Геращенко А. Д., Лысенко Т. А., Воронков А. В. Антиоксидантные, антирадикальные, хелатирующие свойства мексидола и производного пиримидина PIR-4 в условиях экспериментальной церебральной ишемии мозга крыс // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021. 20 (4). 5–11. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.1
15. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.-H., Park J.-S., Manfredi G., Hu P., Lu J., Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. 282 (24). 17557–17562. DOI: 10.1074/jbc.M701056200
16. Wang H., Huwaimel B., Verma K., Miller J., Germain T. M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P. S., Trippier P. C. Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex II (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from Atpenin A<sub>5</sub> // *ChemMedChem*. 2017. 12 (13). 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196
17. Hasler G., Inta D. Emerging perspectives on neuroprotection // *Psychotherapy and psychosomatics*. 2024. 93(5). 285–291. DOI: 10.1159/000540032
18. Yang J.-L., Mukda S., Chen S.-D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke // *Redox biology*. 2018. 16. 263–275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002
19. 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
20. Li Y., Wang P., Way J., Fan R., Zuo Y., Shi M., Wu H., Zhou M., Lin J., Wu M., Feng X., Huang Z. Inhibition of Drp1 by Mdivi-1 attenuates cerebral ischemic injury

via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway after cardiac arrest // *Neuroscience*. 2015. 311. 67–74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.020

21. Zhou X., Wang H.-Y., Wu B., Cheng C.-Y., Xiao W., Wang Z.-Z., Yang Y.-Y., Li P., Yang H. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 $\beta$ -dependent increases in mitochondrial membrane permeability // *Oncotarget*. 2017. 8 (27). 44682–44693. DOI: 10.18632/oncotarget.17967

22. Mehta P., Pawar A., Mahadik K., Bothiraja C. Emerging novel drug delivery strategies for bioactive flavonol fisetin in biomedicine // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. 106. 1282–1291. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.079

## References

1. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Delling F. N., Djousse L., Elkind M. S. V., Ferguson J. F., Fornage M., Khan S. S., Kissela B. M., Knutson K. L., Kwan T. W., Lackland D. T., Lewis T. T., Lichtman J. H., Longenecker C. T., Loop M. S., Lutsey P. L., Martin S. S., Matsushita K., Moran A. E., Mussolino M. E., Perak A. M., Rosamond W. D., Roth G. A., Sampson U. K. A., Satou G. M., Schroeder E. B., Shah S. H., Shay D. K., Spartano N. L., Stokes A., Tirschwell D. L., VanWagner L. B., Tsao C. W. Heart disease and stroke Statistics-2020 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2020. 141 (9). e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757

2. Andone S., Bajko Z., Motataianu A., Maier S., Barcutean L., Balasa R. Neuroprotection in stroke-focus on the renin-angiotensin system: a systematic review // *International journal of molecular sciences (IJMS)*. 2022. 23 (7). 3876. DOI: 10.3390/ijms23073876

3. Haupt M., Gerner S. T., Bähr M., Doeppner T. R. Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives // *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2023. 24 (5). 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334

4. Ballarin B., Tymianski M. Discovery and development of NA-1 for the treatment of acute ischemic stroke // *Acta pharmacologica sinica*. 2018. 39 (5). 661–668. DOI: 10.1038/aps.2018.5

5. Chen W., Zhang H., Li Z., Deng Q., Wang M., Chen Y., Zhang Y. Effects of edaravone dexborneol on functional outcome and inflammatory response in patients with acute ischemic stroke // *BMC Neurology*. 2024. 24 (1). 209. DOI: 10.1186/s12883-024-03712-1

6. Leonard M. G., Briyal S., Gulati A. Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, provides long-term neuroprotection in cerebral ischemia in rats // *Brain research*. 2012. 1464.14–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.005

7. Ranjan A. K., Briyal S., Gulati A. Sovateltide (IRL-1620) activates neuronal differentiation and prevents mitochondrial dysfunction in adult mammalian brains following stroke // *Scientific reports*. 10 (1). 12737. DOI: 10.1038/s41598-020-69673-w

8. Nhu N. T., Xiao S. Y., Liu Y., Kumar V. B., Cui Z. Y., Lee S. D. Neuroprotective effects of a small mitochondrially-targeted tetrapeptide elamipretide in neurodegeneration // *Frontiers in integrative neuroscience*. 2022. 15. 747901. DOI: 10.3389/fnint.2021.747901

9. Liu A., Hu J., Yang T.-S., Wang C., Yang J., Huang X., Chang B., Huangfu L., Yu W., Zhang L. Neuroprotective strategies for stroke by natural products: advances and perspectives // *Current neuropharmacology*. 2023. 21 (11). 2283–2309. DOI: 10.2174/1570159X21666230717144752

10. Volchegorskij I. A., Rassohina L. M., Miroshnichenko I. Yu. Cerebroprotective effects of emoxipine, reamberin and mexidol in alloxan diabetes // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013. 155 (1). 63–70. (In Russian).
11. Pozdnyakov D. I. Metabolic effects of 3-substituted chromone derivatives in experimental chronic traumatic conditions // *Science and innovations in medicine*. 2022. 7 (3). 206–211. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-206-211 (In Russian).
12. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes: transl. from English / Rus-LASA, NP "Association of Specialists in working with laboratory animals", working group on translations and publication of thematic literature. St. Petersburg, 2012. 48 p. (In Russian).
13. Longa E. Z., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats // *Stroke*. 1989. 20 (1). 84–91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84
14. Shabanova N. B., Gerashchenko A. D., Lysenko T. A., Voronkov A. V. Antioxidant, antiradical, chelating properties of mexidol and pyrimidine derivative PIR-4 in conditions of experimental cerebral ischemia of the rat brain // *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2021. 20 (4). 5–11. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.1 (In Russian).
15. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.-H., Park J.-S., Manfredi G., Hu P., Lu J., Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // *Journal of biological chemistry*. 282 (24). 17557–17562. DOI: 10.1074/jbc.M701056200
16. Wang H., Huwaimel B., Verma K., Miller J., Germain T. M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P. S., Trippier P. C. Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex II (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from Atpenin A5 // *ChemMedChem*. 2017. 12 (13). 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196
17. Hasler G., Inta D. Emerging perspectives on neuroprotection // *Psychotherapy and psychosomatics*. 2024. 93 (5). 285–291. DOI: 10.1159/000540032
18. Yang J.-L., Mukda S., Chen S.-D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke // *Redox biology*. 2018. 16. 263–275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002
19. 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
20. Li Y., Wang P., Way J., Fan R., Zuo Y., Shi M., Wu H., Zhou M., Lin J., Wu M., Feng X., Huang Z. Inhibition of Drp1 by Mdivi-1 attenuates cerebral ischemic injury via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway after cardiac arrest // *Neuroscience*. 2015. 311. 67–74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.020
21. Zhou X., Wang H.-Y., Wu B., Cheng C.-Y., Xiao W., Wang Z.-Z., Yang Y.-Y., Li P., Yang H. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 $\beta$ -dependent increases in mitochondrial membrane permeability // *Oncotarget*. 2017. 8 (27). 44682–44693. DOI: 10.18632/oncotarget.17967
22. Mehta P., Pawar A., Mahadik K., Bothiraja C. Emerging novel drug delivery strategies for bioactive flavonol fisetin in biomedicine // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. 106. 1282–1291. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.079

### Информация об авторах

*Поздняков Дмитрий Игоревич* – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; ведущий научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства (Пятигорск, Россия), ORCID: 0000-0002-5595-8182, [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

*Арльт Аркадий Вальтерович* – кандидат фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (Пятигорск, Россия), ORCID: 0000-0001-5721-0613, [arltav@bk.ru](mailto:arltav@bk.ru)

*Саркисян Кристина Хореновна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (Пятигорск, Россия), ORCID: 0000-0002-1756-0026, [kristyfarm@rambler.ru](mailto:kristyfarm@rambler.ru)