

# Влияние некоторых флавоноидов на изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга

Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.М. Червонная, В.М. Руковицина, М.В. Ларский

## Influence of certain flavonoids on changes in the activity of tricarboxylic acid cycle enzymes in experimental brain ischemia

D.I. Pozdnyakov, S.L. Adjiakhmetova, N.M. Chervonnaya, V.M. Rukovitsina, M.V. Larskiy

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Ставропольский край, г. Пятигорск*

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, митохондрии, флавоноиды, фармакологическая активность

### Резюме

Влияние некоторых флавоноидов на изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга

*Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.М. Червонная, В.М. Руковицина, М.В. Ларский*

В работе изучено влияние 9 флавоноидов на изменение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы, а также концентрации АТФ и величины зоны некроза головного мозга у крыс в условиях экспериментальной фокальной церебральной ишемии.

Исследование выполнено на 240 крысах-самцах Wistar, которым моделировали ишемическое повреждение головного мозга по модифицированному методу Tamura. Изучаемые соединения и препарат сравнения (этилметилгидроксипиридина сукцинат) вводили в дозе 100 мг/кг через 30 мин. после воспроизведения ишемии и далее однократно в сутки на протяжении 3-х дней, после чего у крыс оценивали изменение активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы, концентрации АТФ в супернатанте головного мозга, а также величину зоны инфаркта мозга.

В результате было установлено, что наиболее выраженное влияние на изменение изучаемых показателей оказало введение гесперидина, хризина, малидина и куркумина на фоне применения которых активность цитратсинтазы превосходила показатели группы крыс, получавших рефе-

*Поздняков Дмитрий Игоревич, к.ф.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru*

*Аджиахметова С.Л. кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.*

*Червонная Н.М. кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.*

*Руковицина В.М. кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.*

*Ларский М.В. кафедра фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.*

рентный препарат при сопоставимом влиянии на изменение остальных изучаемых параметров. При этом, в условиях применения диосмина, хризантемина, теафлавина, глицетеина и гиперозида также отмечена нормализация исследуемых показателей, но наблюдаемые изменения носили менее выраженный характер.

Таким образом, установлено, что изучаемые флавоноиды в дозе 100 мг/кг per os обладали церебропротекторным действием, вероятно, за счет восстановления активности метаболических ферментов – цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, митохондрии, флавоноиды, фармакологическая активность.

## Abstract

### Influence of certain flavonoids on changes in the activity of tricarboxylic acid cycle enzymes in experimental brain ischemia

*D.I. Pozdnyakov, S.L. Adjiakmetova, N.M. Chervonnaya, V.M. Rukovitsina, M.V. Larskiy*

The study investigated the effect of 9 flavonoids on changes in the activity of citrate synthase and succinate dehydrogenase, as well as the concentration of ATP and the size of the brain necrosis zone in rats under experimental focal cerebral ischemia.

The study was performed on 240 male Wistar rats that were modeled for ischemic brain damage using the modified Tamura method. The test compounds and the reference drug (Ethylmethylhydroxypyridine succinate) were administered at a dose of 100 mg/kg 30 minutes after ischemia reproduction and then once a day for 3 days, after which the rats were evaluated for changes in the activity of citrate synthase, succinate dehydrogenase, the concentration of ATP in the brain supernatant, as well as the size of the brain infarction zone.

In the result, it was found that the most pronounced effect on the change of the studied parameters had the administration of hesperidin, chrisin, maladin and curcumin, against which the activity citrate synthase exceeded the performance of the group of rats treated by reference drug with a comparable impact on the rest of the studied parameters. At the same time, under the conditions of diosmin, chrysanthemim, theaflavin, glycetein and hyperoside application also showed normalization of the studied parameters, but the observed changes were less pronounced.

Thus, it was found that the use of certain flavonoids at a dose of 100 mg / kg per os had a cerebroprotective effect, probably due to the restoration of the activity of metabolic enzymes – citrate synthase and succinate dehydrogenase.

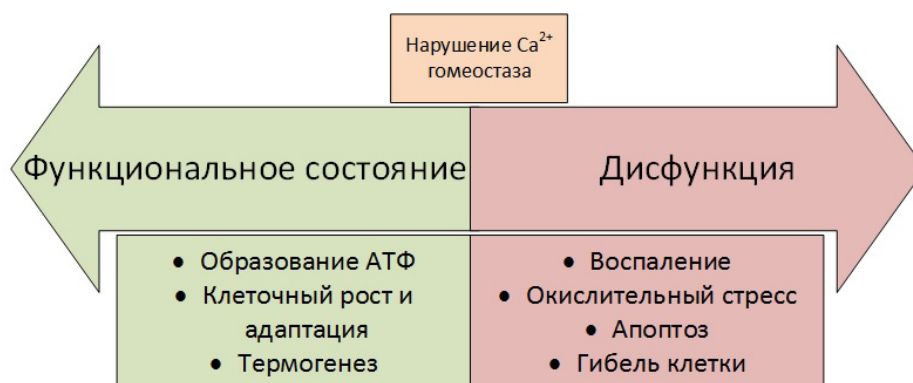
Keywords: brain ischemia, mitochondria, flavonoids, pharmacological activity

## Введение

Митохондрии представляют собой двумембранные органеллы, присутствующие практически во всех эукариотических клетках. Основная роль митохондрий сводится к обеспечению клетки макроэнергетическими соединениями, которые образуются в ходе реакция переноса электронов по митохондриальной дыхательной цепи при участии восстановительных эквивалентов НАДН и ФАДН с созданием протонного градиента в межмембранном матриксе митохондрий [1]. При этом, поскольку внутренняя мембрана митохондрий не проницаема для большинства ионов и малых молекул, образующийся протонный градиент поддерживает мембранный потенциал, необходимый для образования АТФ из АДФ. Описанные выше реакции, объединяющие реакции цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования (ОХРНОС) представляют собой респирометрическую функцию митохондрий – направленную на поддержание клеточной биоэнергетики [2]. Однако, за последнее

десятилетие растущий интерес к митохондриальной медицине позволил установить, что функциональная активность митохондрий несколько шире, чем представлялось ранее. Митохондрии являются одними из главных регуляторов кальциевого гомеостаза, реакций апоптоза и образования активных радикалов кислорода [3]. Кроме того, митохондрии участвуют в процессах биосинтеза белка, постстрессорных адаптивных реакциях, термогенезе (рис.1) [4].

В тоже время, являясь лабильными структурами, митохондрии подвержены влиянию ряда неблагоприятных факторов, приводящих к развитию митохондриальной дисфункции, которая может являться, как первичным триггерным механизмом клеточного повреждения, так и вторичным патогенетическим звеном [5]. Как правило, метаболическими нарушениями, ассоциированными с митохондриальной дисфункцией подвержены высокоэнергетические органы: головной мозг, миокард, скелетные мышцы. На сегодняшний день установлено, что структурно-функциональные аномалии митохон-



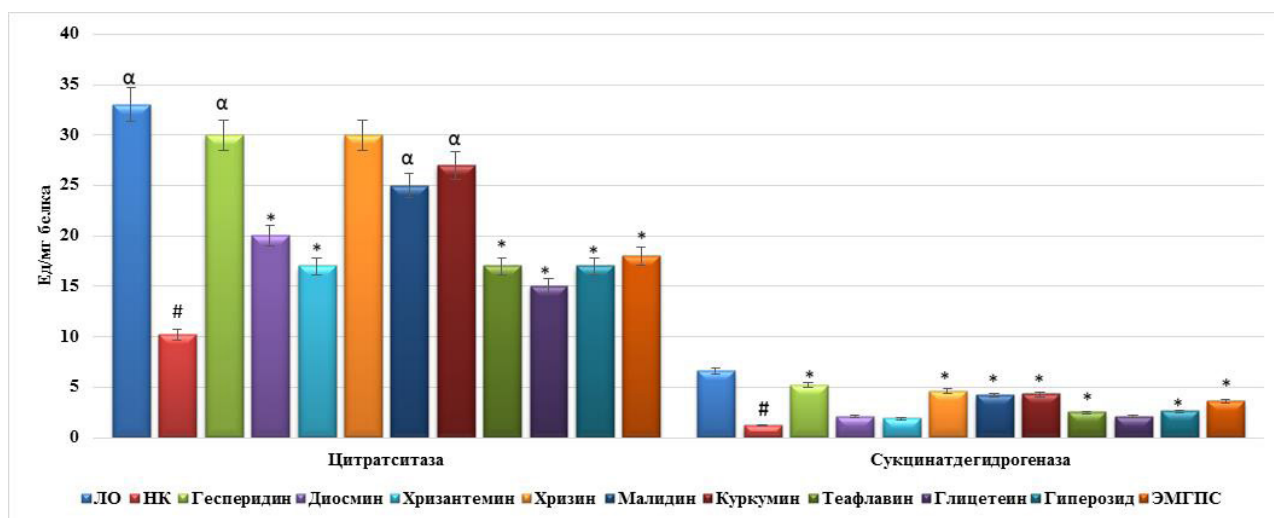
**Рис. 1. Характеристика функционального и дисфункционального состояния митохондрий**

дрий являются неотъемлемой частью патогенеза ишемического повреждения головного мозга [6] и некоторых нейродегенеративных заболеваний [7]. При этом, ранним прогностически неблагоприятным фактором развития митохондриальных нарушений может являться сниженная активность цитратсинтазы – фермента цикла трикарбоновых кислот, лимитирующего ход окислительно-восстановительных реакций цикла Кребса и являющегося мерой окислительной способности митохондрий [8]. Кроме того, оптимальная митохондриальная функция напрямую зависит от активности сукцинатдегидрогеназы – мембраносвязанного ферментативного комплекса, который участвует в реакциях, как электронного транспорта в дыхательной цепи, так цикла трикарбоновых кислот [9]. Также цитратсинтаза и сукцинатдегидрогеназа представляют собой перспективные фармакотерапевтические мишени для митохондрио-позитивных соединений. В работе Ferro A, et.al., 2017 показано, что «биохимическое шунтирование» митохондриального комплекса I и повышение активности сукцинатдегидрогеназы препятствовало разобщению реакций окислительного фосфорилирования [10]. В тоже время, флавоноиды

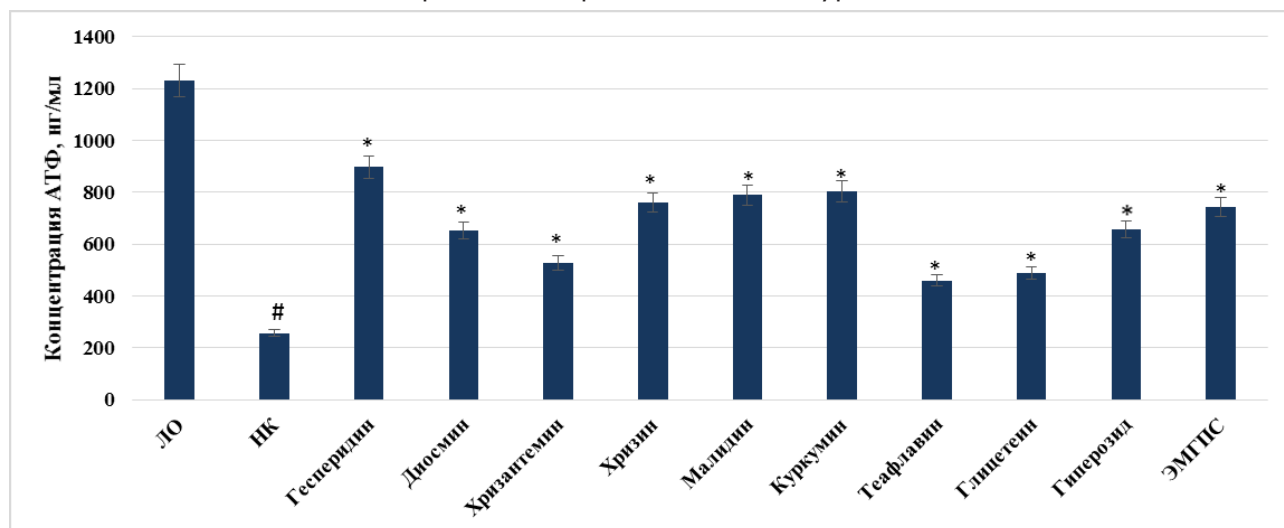
– соединения полифенольной структуры с обширным спектром биологической активности могут являться перспективными корректорами митохондриальных нарушений [11]. В связи с этим, цель исследования состояла в оценке влияния некоторых соединений флавоноидного ряда на изменение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы в головном мозге у крыс в условиях церебральной ишемии.

## Материал и методы

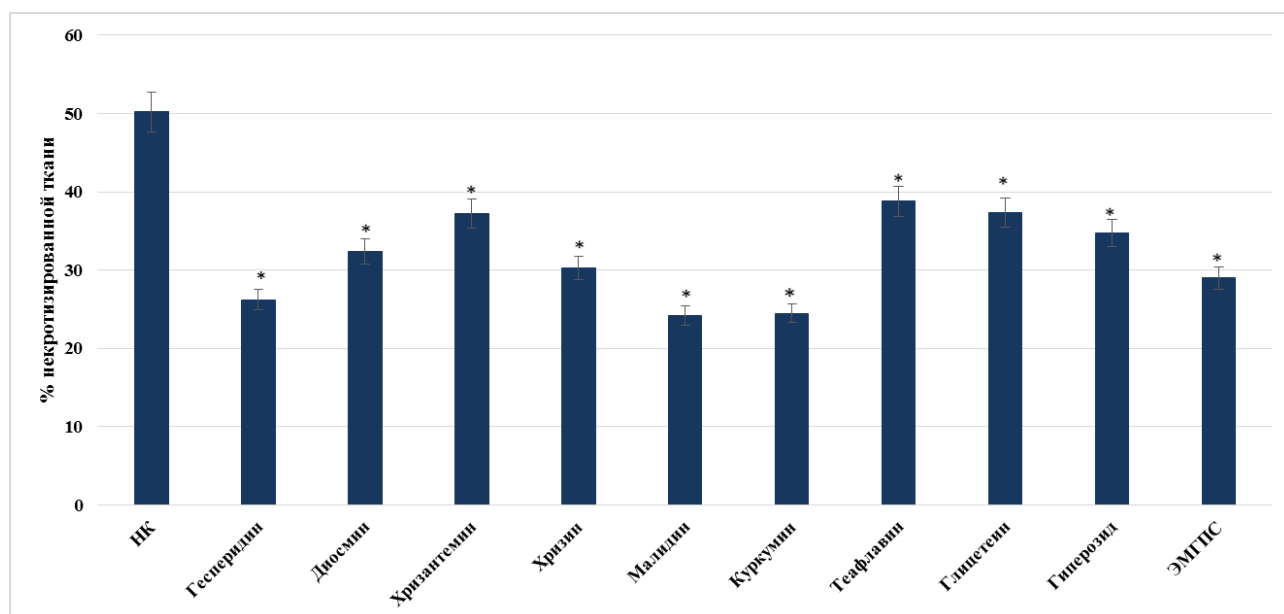
Исследование выполнено на 240 крысах-самцах линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» и содержащихся в стандартных условиях (температура воздуха –  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ; относительная влажность –  $60 \pm 5\%$  при естественной смене суточного цикла и нормальном атмосферном давлении) вивария Пятигорского медико-фармацевтического института. Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали международным нормам работы с лабораторными животными (Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on



**Примечание:** ЛО – ложнооперированные животные; НК – группа крыс негативного контроля; ЭМГПС – группа животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат; # – статистически значимо относительно ЛО группы животных ( $p < 0,05$ ; критерий Ньюмена-Кейсла); \* – статистически значимо относительно НК группы животных ( $p < 0,05$ ; критерий Ньюмена-Кейсла); α – статистически значимо относительно ЛО группы животных ( $p < 0,05$ ; критерий Ньюмена-Кейсла).



**Рис. 3.** Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение концентрации АТФ в супернатанте головного мозга у крыс в условиях церебральной ишемии.  
Примечание: условные обозначения аналогичны рис.2.



**Рис. 4.** Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение зоны инфаркта головного мозга у крыс в условиях церебральной ишемии  
Примечание: условные обозначения аналогичны рис.2.

the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010). Фокальную ишемию головного мозга у крыс моделировали по модифицированному методу Tamura путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, интраперитонеально) [12]. При постановке эксперимента было сформировано 12 равных групп животных (n=20 каждая группа, у 10 животных из группы определяли величину зоны некроза головного мозга, у оставшихся крыс оценивали изменение активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и концентрации АТФ). Первая группа крыс – ложнооперированные животные (ЛО), к которым

применялись все последовательные операционные манипуляции за исключением коагуляции артерии; вторая группа – крысы группы негативного контроля (НК) с воспроизведенной ишемией, но лишённые фармакологической поддержки; группа животных получавших референтный препарат (этилметилгидроксипиридина сукцинат «Мексидол», Россия) и группы животных, которым вводили исследуемые соединения: гесперидин, диосмин, хризантемин, хризин, малидин, куркумин, теафлавин, глицетеин и гиперозид. Изучаемые объекты были получены от Hunan Warrant Pharmaceutical (КНР). Препарат сравнения и исследуемые соединения вводились per os в дозе 100 мг/кг через 30 мин. после модели-

рования ишемии и далее на протяжении 72 часов (однократно в день) [13]. Изучаемые вещества вводились в виде тонкодисперсной водной суспензии. Далее по истечении указанного времени животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией, вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг, который гомогенизировали в охлажденном PBS с pH 7,4. Полученный гомогенат центрифугировали при 10000g в течении 5 мин. с получением супернатанта, в котором оценивали активность цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и содержание АТФ. Активность цитратсинтазы определяли по методу Shepherd & Garland, 1969 основанном на спектрофотометрическом определении окрашенных продуктов распада 5,5'-ди-тиобис-(2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата [14]. Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали по методике, предложенной Fischer, et al, 1985 в реакции восстановления 2,6-дихлориндофенола в присутствии феназин метосульфата и сукцината [15]. Полученные результаты активности сукцинатдегидрогеназы и цитратсинтазы выражали в ЕД/на мг белка, определяемого по методу Бредфорда. Концентрацию АТФ определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием видоспецифичных реактивов производства Cloud Clone corp (США). Ход анализа строго соответствовал инструкции производителя. Регистрацию оптической плотности и расчет содержания АТФ осуществляли на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австрия). Величину зоны инфаркта мозга оценивали трифенилтетразолиевым методом, основанном на разнице экстинкций (между интактным и ишемизированным полушариями) хлороформного экстракта гомогената головного мозга, содержащего восстановленный формазан [16].

Полученные результаты статистически обрабатывали, данные выражали в виде  $M \pm SEM$ . Сравнение средних осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализ с пост-тестом Ньюмена-Кейсла (для нормального распределения) или Краскелла-Уоллиса (для распределения данных отличного от нормального). Проверку нормальности распределения осуществляли с применением критерия Шапиро-Уилка. В работе использован программный пакет статистического анализа «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США).

## Результаты

В ходе проведения исследования установлено, что у животных НК группы в сравнении с ЛО крысами наблюдалось уменьшение активности цитратсинтазы (рис.2) – в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) и сукцинатдегидрогеназы – в 5,4 раза ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось снижением концентрации АТФ в головном мозге животных НК группы в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к аналогичному показателю ЛО группы крыс (рис.3). При этом, следует отметить, что зона цере-

брального некроза у животных, лишенных фармакологической поддержки составляла  $50,2 \pm 2,651\%$  (рис.4).

При введении животным этилметилгидроксипиридина сукцината отмечено увеличение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы (рис.2) по отношению к НК группе крыс на 76,1% ( $p < 0,05$ ) и в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, что в свою очередь сопровождалось увеличением концентрации АТФ (рис.3) в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что у животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, величина зоны инфаркта мозга (рис.4) снизилась относительно аналогичного показателя НК группы крыс на 42,2% ( $p < 0,05$ ).

В условиях введения животным изучаемых соединений отмечено увеличение активности цитратсинтазы (рис.2), при этом активность данного фермента наиболее существенно возросла (по отношению к группе крыс, лишенных фармакологической поддержки) на фоне применения гесперидина (193,5% ( $p < 0,01$ )); хризина (190,2% ( $p < 0,01$ )); малидина (144,62% ( $p < 0,01$ )) и куркумина (164,2% ( $p < 0,01$ )). В тоже время у животных, получавших диосмин, хризантемин, теафлавин, глицетеин и гиперозид активность цитратсинтазы также была выше по сравнению с показателем НК группы животных на 95,7% ( $p < 0,05$ ); 66,3% ( $p < 0,05$ ); 64,5% ( $p < 0,05$ ); 46,8% ( $p < 0,05$ ) и 66,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис.2). Следует отметить, что активность цитратсинтазы на фоне введения животным гесперидина, хризина, малидина и куркумина была на 66,7% ( $p < 0,05$ ); 63,2% ( $p < 0,05$ ); 38,9% ( $p < 0,05$ ) и 50% ( $p < 0,05$ ) выше относительно группы крыс, которым вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Вместе с тем, на фоне введения крысам исследуемых соединений наблюдалось увеличение активности сукцинатдегидрогеназы, которая при введении гесперидина, хризина, малидина, куркумина, теафлавина и гиперозида превосходила аналогичный показатель НК группы животных в 4,2 ( $p < 0,05$ ); 3,7 ( $p < 0,05$ ); 3,4 ( $p < 0,05$ ); 3,5 ( $p < 0,05$ ); 2,0 ( $p < 0,05$ ) и 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что применение диосмина, хизантемина и глицетеина значимого влияния на изменение активности сукцинатдегидрогеназы у крыс не оказало (рис.2).

При применении исследуемых соединений флавоноидного ряда наблюдалось увеличение концентрации АТФ в супернатанте головного мозга животных. Так на фоне введения гесперидина, хризина, малидина, куркумина содержание АТФ было выше аналогичного параметра НК группы крыс в 3,5 ( $p < 0,05$ ); 3,0 ( $p < 0,05$ ); 3,1 ( $p < 0,05$ ) и 3,2 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. Следует отметить, что при применении диосмина, хризантемина, теафлавина, глицетеина и гиперозида концентрация АТФ также увеличилась (в сравнении с НК группой животных) в 2,5 ( $p < 0,05$ ); 2,1 ( $p < 0,05$ ); 1,8 ( $p < 0,05$ ); 1,9 ( $p < 0,05$ ) и 2,6 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. При этом содержание АТФ в супернатанте головного мозга у животных, получавших гесперидин, было на 20,9%



( $p < 0,05$ ) выше аналогичного показателя группы крыс, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат.

В итоге, данные изменения митохондриальной функции могут лежать в основе уменьшения величины зоны церебрального некроза, наблюдаемая при применении изучаемых соединений. На фоне введения гесперидина, хризина, малидина и куркумина зона инфаркта мозга уменьшилась по сравнению с таковой у НК группы животных на 47,8% ( $p < 0,05$ ); 39,6% ( $p < 0,05$ ); 51,8% ( $p < 0,05$ ) и 51,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно, что в свою очередь статистически значимо не отличалось от показателя группы животных, получавшей этилметилгидроксипиридина сукцинат. При применении диосмина, хризантемина, теафлавина, глицетеина и гиперозида величина некротического очага у крыс уменьшилась относительно НК группы животных на 35,5% ( $p < 0,05$ ); 25,9% ( $p < 0,05$ ); 22,7% ( $p < 0,05$ ); 25,7% ( $p < 0,05$ ) и 30,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис.4).

## Обсуждение результатов

На сегодняшний день нарушения церебральной гемодинамики по-прежнему остаются одной из главных медико-социальных проблем. Как правило, лечение ишемического инсульта сводится к двум основным фармакотерапевтическим стратегиям: тромболитическая и церебропротективная терапия. Безусловно, скорейшее применение тромболитических препаратов является первоочередным методом терапии инсульта, в то время как введение церебропротекторов в постишемическом периоде позволяет существенно уменьшить зону инфаркта мозга и, соответственно, улучшить прогностический исход заболевания [17]. Проведенное исследование показало, что применение некоторых соединений представителей класса флавоноидов уменьшало величину зоны «ишемической тени», вероятно, за счет восстановления активности метаболических ферментов – цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы [18]. Однако, уменьшение очага инфаркта мозга может быть связано и с другими видами фармакологической активности, присущей флавоноидам. Так, данный класс соединений известен, прежде всего, своими антиоксидантными свойствами, направленными на инактивацию свободных радикалов и повышение активности эндогенных ферментов антиоксидантной защиты [11]. В тоже время положительное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы может быть опосредованно, «шунтирующим» эффектом сукцинатов в отношении митохондриального комплекса I, что в свою очередь восстанавливает активность митохондриальной дыхательной цепи и реакций цикла трикарбоновых кислот [19].

## Заключение

Экспериментальная фокальная ишемия головного мозга у крыс сопровождается уменьшением активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) и в 5,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, при снижении концентрации АТФ в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ).

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината способствовало повышению активности цитратсинтазы (на 76,1% ( $p < 0,05$ )) и сукцинатдегидрогеназы (в 2,9 раза ( $p < 0,05$ )), повышению концентрации АТФ (в 2,8 раза ( $p < 0,05$ )) и снижению зоны инфаркта мозга на 42,2% ( $p < 0,05$ ).

В ряду исследуемых объектов наиболее выраженное влияние на изменение изучаемых показателей отмечено при введении гесперидина, хризина, малидина и куркумина, на фоне введения которых активность цитратсинтазы была выше, нежели в группе животных, получавших препарат сравнения на 66,7% ( $p < 0,05$ ); 63,2% ( $p < 0,05$ ); 38,9% ( $p < 0,05$ ) и 50% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

## Литература

- Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716-3726. doi:10.1172/JCI120849
- Raimundo N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory. *Trends Mol Med.* 2014;20(5):282-292. doi: 10.1016/j.molmed.2014.01.005.
- Glancy B., Willis W.T., Chess D.J., Balaban R.S. Effect of calcium on the oxidative phosphorylation cascade in skeletal muscle mitochondria. *Biochemistry.* 2013;52(16):2793-2809. doi:10.1021/bi3015983
- Cunningham S.A., Wiesinger H., Nicholls D.G. Quantification of fatty acid activation of the uncoupling protein in brown adipocytes and mitochondria from the guinea-pig. *Eur J Biochem.* 1986;157(2):415-420. doi: 10.1111/j.1432-1033.1986.tb09683.x.
- Cai Q., Tamminen P. Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1087-1103. doi:10.3233/J-AD-160726
- Ham P.B. 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017;157:92-116. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.006
- Joshi A.U., Mochly-Rosen D. Mortal engines: Mitochondrial bioenergetics and dysfunction in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* 2018;138:2-15. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.010.
- de Castro Brás L.E., Cates C.A, DeLeon-Pennell K.Y. Citrate synthase is a novel in vivo matrix metalloproteinase-9 substrate that regulates mitochondrial function in the postmyocardial infarction left ventricle. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(14):1974-1985. doi:10.1089/ars.2013.5411
- Cimen H., Han M.J., Yang Y., Tong Q., Koc H., Koc E.C. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria. *Biochemistry.* 2010;49(2):304-311. doi:10.1021/bi901627u
- Ferro A., Carbone E., Zhang J. Short-term succinic acid treatment mitigates cerebellar mitochondrial OXPHOS dysfunction, neurodegeneration and ataxia in a Purkinje-specific spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188425. doi:10.1371/journal.pone.0188425
- Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:162750. doi:10.1155/2013/162750
- Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischaemia in the rat: Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981;1(1):53-60.
- Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Эндотелиопротекторные свойства флоридина, 4-гидрокси-3,5-ди-третбутила коричной кислоты и соединения vta-10-18 при экспериментально вызванной ишемии головного мозга. *Астраханский медицинский журнал.* 2016; 11(3):58-64.
- Shepherd D., Garland P. B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. *The Biochemical Journal.* 1969; 114(3):597-610
- Fischer J. C., Ruitenbeek W., Berden J. A. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clinica Chimica*

*Acta.* 1985;153(1):23-26.

16. Воронков А.В., Поздныков Д.И., Нигарян С.А. Церебропротективное действие некоторых фенолоксилов в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. *Фармация и фармакология.* 2019;7(6):332-339. doi:10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338
17. Bhaskar S., Stanwell P., Cordato D., Attia J., Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?. *BMC Neurol.* 2018;18(1):8. doi:10.1186/s12883-017-1007-y
18. Yang J.L., Mukda S., Chen S.D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biol.* 2018;16:263-275. doi:10.1016/j.redox.2018.03.002
19. Nowak G., Clifton G.L., Bakajsova D. Succinate ameliorates energy deficits and prevents dysfunction of complex I in injured renal proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(3):1155-1162. doi:10.1124/jpet.107.130872.
20. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716-3726. doi:10.1172/JCI120849
21. Raimundo N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory. *Trends Mol Med.* 2014;20(5):282-292. doi: 10.1016/j.molmed.2014.01.005.
22. Glancy B., Willis W.T., Chess D.J., Balaban R.S. Effect of calcium on the oxidative phosphorylation cascade in skeletal muscle mitochondria. *Biochemistry.* 2013;52(16):2793-2809. doi:10.1021/bi3015983
23. Cunningham S.A., Wiesinger H., Nicholls D.G. Quantification of fatty acid activation of the uncoupling protein in brown adipocytes and mitochondria from the guinea-pig. *Eur J Biochem.* 1986;157(2):415-420. doi: 10.1111/j.1432-1033.1986.tb09683.x.
24. Cai Q., Tammineni P. Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1087-1103. doi:10.3233/JAD-160726
25. Ham P.B. 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017;157:92-116. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.006
26. Joshi A.U., Mochly-Rosen D. Mortal engines: Mitochondrial bioenergetics and dysfunction in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* 2018;138:2-15. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.010.
27. de Castro Brás L.E., Cates C.A., DeLeon-Pennell K.Y. Citrate synthase is a novel *in vivo* matrix metalloproteinase-9 substrate that regulates mitochondrial function in the postmyocardial infarction left ventricle. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(14):1974-1985. doi:10.1089/ars.2013.5411
28. Cimen H., Han M.J., Yang Y., Tong Q., Koc H., Koc E.C. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria. *Biochemistry.* 2010;49(2):304-311. doi:10.1021/bi901627u
29. Ferro A., Carbone E., Zhang J. Short-term succinic acid treatment mitigates cerebellar mitochondrial OXPHOS dysfunction, neurodegeneration and ataxia in a Purkinje-specific spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188425. doi:10.1371/journal.pone.0188425
30. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:162750. doi:10.1155/2013/162750
31. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischaemia in the rat: Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981;1(1):53-60.
32. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. Endothelioprotective properties of flordizine, 4-hydroxy-3,5-di-*tert*-butyl cinnamic acid and VMA-10-18 compounds in experimentally induced brain ischemia. *Astrabanskij medicinskij zhurnal.* 2016; 11(3):58-64.
33. Shepherd D., Garland P. B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. *The Biochemical Journal.* 1969; 114(3):597-610
34. Fischer J. C., Ruitenbeek W., Berden J. A. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clinica Chimica Acta.* 1985;153(1):23-26.
35. Voronkov A.V., Pozdnyakov D. I., Nigaryan S. A. Cerebroprotective effect of certain phenolic acids in experimental brain ischemia. *Farmaciya i farmakologiya.* 2019;7(6):332-339. doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338
36. Bhaskar S., Stanwell P., Cordato D., Attia J., Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?. *BMC Neurol.* 2018;18(1):8. doi:10.1186/s12883-017-1007-y
37. Yang J.L., Mukda S., Chen S.D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biol.* 2018;16:263-275. doi:10.1016/j.redox.2018.03.002
38. Nowak G., Clifton G.L., Bakajsova D. Succinate ameliorates energy deficits and prevents dysfunction of complex I in injured renal proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(3):1155-1162. doi:10.1124/jpet.107.130872.