

УДК 615.322.015.4:616.831-001

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114545-554>

## Церебропротекторное действие нового аналога халкона при экспериментальной черепно-мозговой травме. Фокус на митохондриальный биогенез и нейровоспаление

Д. И. Поздняков<sup>✉</sup>, К. К. Арустамян, В. М. Руковицина

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Поздняков Дмитрий Игоревич, [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** На сегодняшний день лечение черепно-мозговых травм требует комплексного подхода, который включает в том числе и использование средств, обладающих церебропротекторной активностью. Как правило, действие церебропротекторов сосредоточено на отдельных патофизиологических механизмах повреждения головного мозга, например, митохондриальной дисфункции.

**Цель.** Изучить влияние нового аналога халкона на изменение процессов митохондриального биогенеза и нейровоспаления у крыс с экспериментальной черепно-мозговой травмой.

**Материалы и методы.** В работе использовали крыс линии Wistar, которым моделировали черепно-мозговую травму путем однократного воздействия груза свободного падения на теменную область черепа. Исследуемое соединение и препарат сравнения — холина альфосцерат вводили на протяжении 7 дней после нанесения травмы, перорально, в дозах 50 мг/кг и 150 мг/кг соответственно. Поведенческие реакции у животных оценивали в тесте «открытое поле». Интенсивность нейровоспаления определяли по изменению концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в мозговой ткани. Маркерами митохондриального биогенеза служило изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы.

**Результаты.** В ходе работы было установлено, что применение нового аналога халкона в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы способствует повышению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности у крыс, а также уменьшает уровень тревожности. На фоне введения изучаемого соединения наблюдалось уменьшение интенсивности реакций нейровоспаления, о чем свидетельствует снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  на 58,8% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 на 55,0% ( $p < 0,05$ ) и ФНО- $\alpha$  на 50,7% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с не лечеными животными. Активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы при применении исследуемого аналога халкона повысилась на 63,6% ( $p < 0,05$ ) и 27,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что активность ферментативных маркеров митохондриального биогенеза у крыс, получавших аналог халкона, была выше, чем у животных, которым вводили холина альфосцерат.

**Выводы.** Проведенное исследование показало перспективность дальнейшего изучения нового аналога халкона, как комплексного церебропротекторного средства для терапии последствий черепно-мозговой травмы.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; халконы; церебропротекторы; митохондриальный биогенез; нейровоспаление

### Для цитирования:

Поздняков Д. И., Арустамян К. К., Руковицина В. М. Церебропротекторное действие нового аналога халкона при экспериментальной черепно-мозговой травме. Фокус на митохондриальный биогенез и нейровоспаление // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 4. С. 545–554. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114545-554>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114545-554>

## Cerebroprotective Effect of New Chalcone Analogue in Experimental Traumatic Brain Injury. Focus of Mitochondrial Biogenesis and Neuroinflammation

Dmitriy I. Pozdnyakov<sup>✉</sup>, Karina K. Arustamyan, Viktoriya M. Rukovitsina

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

Corresponding author: Dmitriy I. Pozdnyakov, [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Currently, the treatment of traumatic brain injuries requires a comprehensive approach which includes, among other things, the use of drugs possessing cerebroprotective activity. As a rule, the action of cerebral protectors is concentrated on separate pathophysiological mechanisms of brain damage, for example, the mitochondrial dysfunction.

**AIM:** To study the effect of a new chalcone analogue on changes in the processes of mitochondrial biogenesis and neuroinflammation in rats with experimental traumatic brain injury.

**MATERIALS AND METHODS:** In the work, rats of Wistar line were used in whom a traumatic brain injury was modeled by a single exposure of the parietal region of the skull to a freely falling weight. The studied compound and the comparison drug, choline alfoscerate, were introduced orally within 7 days after injury, at doses of 50 mg/kg and 150 mg/kg, respectively. The behavioral reactions of the animals were evaluated in the 'open field' test. The intensity of neuroinflammation was determined by changes in the concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the brain tissue. The markers of mitochondrial biogenesis were changes in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase.

**RESULTS:** In the course of the work, it was found that the use of a new chalcone analogue in conditions of experimental traumatic brain injury facilitates an increase in locomotor and exploratory activity in rats, as well as reduces the level of anxiety. With the introduction of the studied compound, a decrease in the intensity of neuroinflammation reactions was observed, as evidenced by a decrease in the content of IL-1 $\beta$  by 58.8% ( $p < 0.05$ ), IL-6 by 55.0% ( $p < 0.05$ ) and TNF- $\alpha$  by 50.7% ( $p < 0.05$ ) compared with untreated animals. The activity of succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase increased by 63.6% ( $p < 0.05$ ) and 27.6% ( $p < 0.05$ ), respectively, when using the studied chalcone analogue. To note, the activity of enzymatic markers of mitochondrial biogenesis in rats treated with chalcone analogue was higher than in animals who were introduced choline alfoscerate.

**CONCLUSIONS:** The study showed for prospects of further investigation of a new chalcone analogues as a complex cerebroprotective agent for treatment of sequelae of a traumatic brain injury.

**Keywords:** *traumatic brain injury; chalcones; cerebral protectors; mitochondrial biogenesis; neuroinflammation*

### For citation:

Pozdnyakov D. I., Arustamyan K. K., Rukovitsina V. M. Cerebroprotective Effect of New Chalcone Analogue in Experimental Traumatic Brain Injury. Focus of Mitochondrial Biogenesis and Neuroinflammation. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):545–554. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114545-554>.

## Введение

Черепно-мозговую травму (ЧМТ) определяют как комплекс контактных и внутричерепных повреждений, имеющих общую этиологию и давность развития [1]. ЧМТ представляет собой значительную проблему для современного здравоохранения, поскольку травмам головного мозга (бытовым, спортивным, профессиональным и т. д.) подвержены миллионы человек ежегодно, а период реабилитации после ЧМТ, особенно тяжелой формы, длителен и требует существенного медицинского вмешательства. Также важно, что у лиц с ЧМТ практически во всех случаях отмечаются отдаленные нейрокогнитивные и нейроповеденческие нарушения, которые в конечном счете могут привести к инвалидности [2]. Этиопатогенетически ЧМТ — гетерогенное состояние, в котором можно выделить два основных типа повреждения головного мозга: первичное и вторичное. Первичное повреждение непосредственно связано с действием травмирующего фактора и носит очаговый или диффузный характер, и, как правило, не может быть скорректировано фармакологическими методами. Вторичные механизмы поражения мозга при ЧМТ включают биохимические, клеточные и физиологические процессы, инициируемые первичным триггером, приводящие к долговременной мозговой дисфункции [3]. К числу патофизиологических механизмов вторичного повреждения мозга относят: эксайтотоксичность, нейровоспаление, апоптоз нейронов, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию. Современные исследования показывают, что именно митохондриальная дисфункция является предметом активного изучения с целью разработки новых церебропротективных стратегий лечения последствий ЧМТ [4]. В условиях вторичного травматического повреждения мозга при ЧМТ митохондрии нейронов выступают как одни из ведущих продуцентов активных форм кислорода (АФК), усугубляя тем самым окислительный стресс. Также нарушение митохондриальной функции ведет к снижению кальциевой буферной емкости ми-

тохондрий и формированию мембранной поры переменной проницаемости (мТРР). Дальнейший ход патогенетических событий связан с выходом через мТРР митохондриальных белков, в частности, апоптоз-индуцирующего фактора и цитохрома С, которые являются молекулами-инициаторами внутреннего пути апоптоза. Кроме того, в процессе необратимого повреждения структуры митохондрий выделяется большое количество молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs—митохондриальная ДНК, кардиолипиды), активирующих процессы нейровоспаления [5]. Таким образом, учитывая многофакторную роль митохондриальной дисфункции в патогенезе ЧМТ, представляется актуальным разработка новых средств коррекции данного патологического состояния. К числу перспективных молекул-кандидатов для создания средств, оказывающих непосредственное влияние на изменение функции митохондрий, можно отнести аналоги халкона. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что применение некоторых аналогов халкона в условиях фокальной ишемии головного мозга способствует повышению интенсивности аэробных реакций метаболизма за счет стабилизации активности комплекса III митохондриальной дыхательной цепи [6]. Также следует подчеркнуть, что производные халкона обладают выраженным нейротропным потенциалом [7], что делает их перспективными для изучения на предмет возможности восстановления митохондриальной функции в условиях ЧМТ.

**Цель.** Изучение влияния нового аналога халкона на изменение процессов митохондриального биогенеза и нейровоспаления у крыс с ЧМТ.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на 40 крысах-самцах линии Wistar (половозрелые, масса тела — 200–220 г). Животные были получены из лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института и на время исследования содержались в контролируемых условиях

экспериментального вивария при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 50–60% и 12-часовой смене суточного цикла. Дизайн исследования, содержание и обращение с животными соответствовали принципам ARRIVE 2.0. В ходе проведения исследования экспериментальные группы формировались методом рандомизации по массе тела и поведенческой активности в тесте «открытое поле». Были выделены следующие группы животных: ИН — интактные животные; НК — негативный контроль (животные с ЧМТ, но без лечения); ХА — группа крыс с ЧМТ, получавшая препарат сравнения холина альфосцерат («Глиатилин», Италфармако) в дозе 150 мг/кг [8]; ХЗА7 — группа животных с ЧМТ, которой вводили исследуемое соединение 3-[(1E)-3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он под лабораторным шифром ХЗА7 в дозе 50 мг/кг (выбор дозы основан на результатах ранее проведенных исследований). Изучаемое соединение было получено на кафедре органической химии Пятигорского медицинского-фармацевтического института под руководством д.ф.н., профессора Э. Т. Оганесяна. Структура и чистота исследуемого вещества были подтверждены ЯМР-спектроскопией. Черепно-мозговую травму моделировали у крыс путем свободного падения груза массой 150 г с высоты 50 см на теменную область черепной коробки животного. Травму наносили однократно [9]. Изучаемое соединение и референс-препарат вводили перорально на протяжении 7 дней с момента нанесения травмы. По истечении указанного времени у животных оценивали изменение поведенческих реакций в тесте «открытое поле», при этом определяли локомоторную (по изменению числа пересеченных секторов) и ориентировочно-исследовательскую активность (по изменению числа стоек и «заглядываний»), а также уровень тревожности (по изменению продолжительности груминга). После оценки поведенческих изменений крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, внутривенно) и извлекали го-

ловной мозг. Далее мозг гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1 ммоль ЭГТА + 215 ммоль маннита + 75 ммоль сахарозы + 0,1% раствор БСА + 20 ммоль HEPES, с pH 7,2. Полученный гомогенат разделяли на две части. Первую аликвоту центрифугировали в режиме 10 000g в течение 10 минут и в полученном супернатанте оценивали концентрацию ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Вторую часть гомогената центрифугировали при 1100 g в течение 2-х минут. Полученный супернатант в количестве 700 мкл переносили в пробирки Эппендорфа и смешивали с 75 мкл 10% перколла и центрифугировали при 18 000 g в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 минут при 10 000g. Все процедуры проводились при температуре 4°C [10]. Во второй аликвоте оценивали изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Содержание ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных наборов *Cloudclone corp*. Регистрацию аналитического сигнала осуществляли с применением системы микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия). Активность цитохром-с-оксидазы определяли в митохондриальной фракции по изменению оптической плотности при 500 нм среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии калия цианида [11]. Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм [12]. Активность ферментов выражали в единицах действия (Ед) в пересчете на концентрацию белка в образце, которую оценивали методом Бредфорда.

Данные, полученные в ходе исследования, статистически обрабатывали. Статистический анализ выполнен в программном пакете Statistica 6.0. (Stat Soft, США). Нормальность распределения данных проверяли в тесте Шапиро–Уилка. Однородность дисперсий оценивали в те-

сте Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом ANOVA с пост-обработкой Ньюмена–Кейлса (при нормальном распределении данных) или пост-обработкой Краскела–Уоллиса (при распределении данных, отличных от нормального) при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

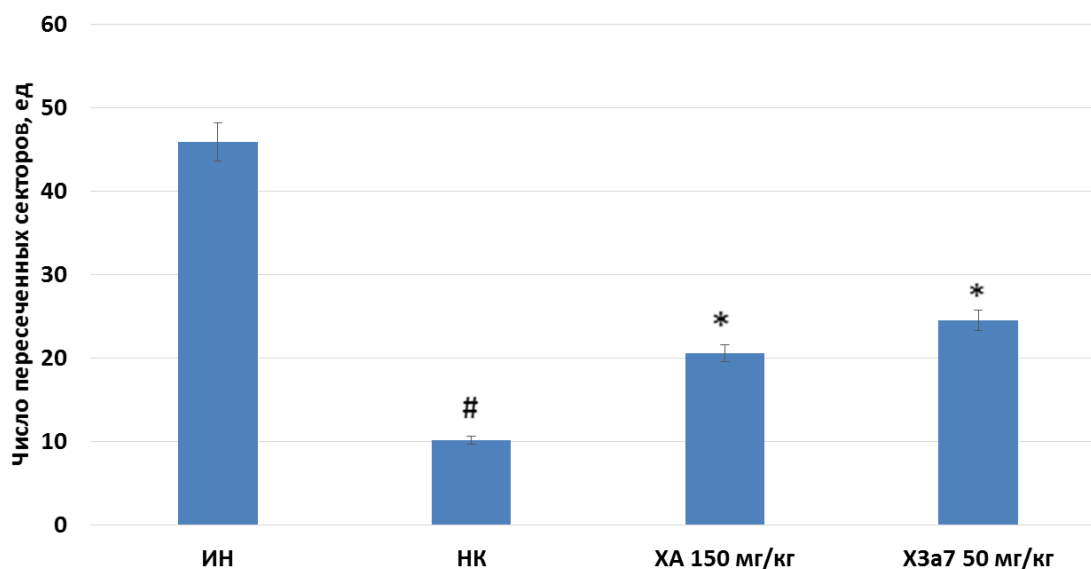
### Результаты

В результате исследования было установлено, что у НК группы животных в условиях экспериментальной ЧМТ уровень локомоторной активности уменьшился на 77,8% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичным показателем интактных крыс (рис. 1). Также у животных, не получавших терапию, отмечено уменьшение ориентировочно-исследовательской активности, выражаемое в снижении количества стоек и «заглядываний» на 90,7% ( $p < 0,05$ ) и 93,4% ( $p < 0,05$ ) относительно ИН крыс (рис. 2). Уровень тревожности животных НК группы был выше такового у интактных крыс в 17,2 раза ( $p < 0,05$ ).

В тоже время у животных, получавших холина альфосцерат, наблюдалось по-

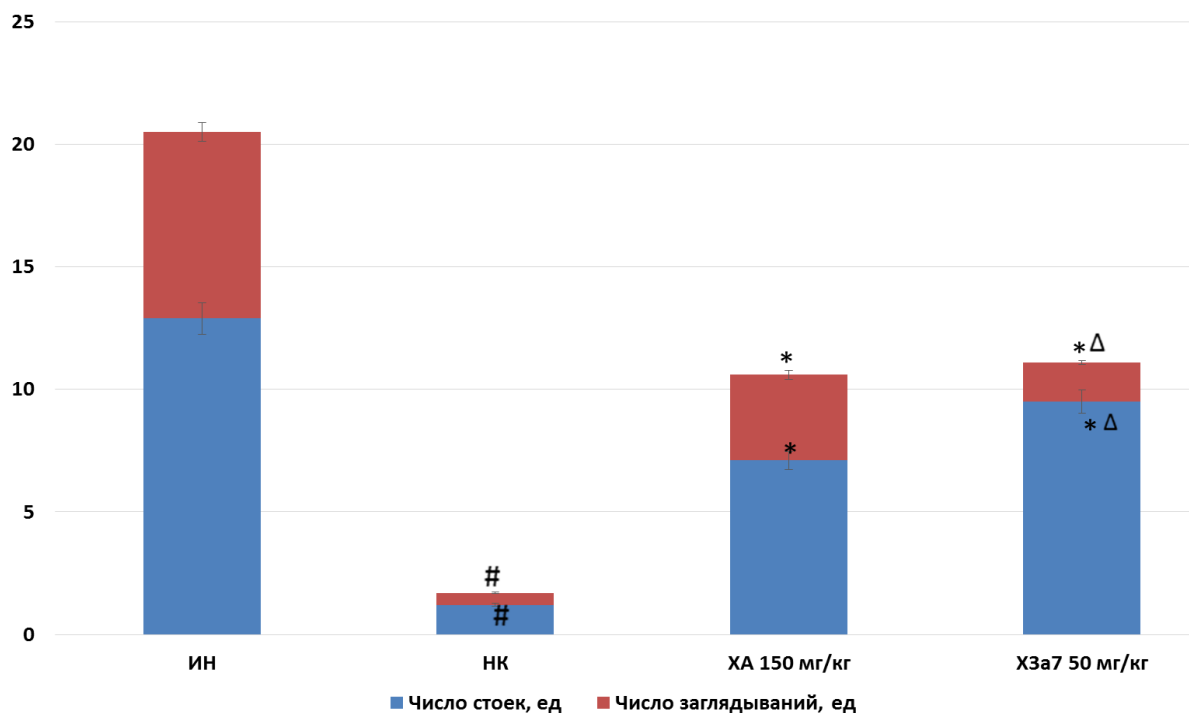
вышение локомоторной (в 2,1 раза ( $p < 0,05$ )) и ориентировочно-исследовательской активности (стойки — в 5,9 раза ( $p < 0,05$ ), «заглядываний» — в 7,0 раз ( $p < 0,05$ )) по отношению к НК группе крыс. Также на фоне введения животным холина альфосцерата отмечено уменьшение уровня тревожности — на 72,7% ( $p < 0,05$ ).

При применении исследуемого соединения ХЗА7 наблюдалось увеличение локомоторной активности крыс в сравнении с НК группой животных в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), а также повышение количества стоек и «заглядываний» в 7,9 ( $p < 0,05$ ) и 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. В то же время число стоек у животных, получавших ХЗА7, увеличилось на 33,8% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе крыс, получавших холина альфосцерат, тогда как количество «заглядываний», напротив, уменьшилось на 54,3% ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что у крыс, которым вводили исследуемое соединение, уровень тревожности был ниже аналогичного у НК группы животных на 90,9% ( $p < 0,05$ ) и на 66,1% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с крысами, получавшими референс-препарат.



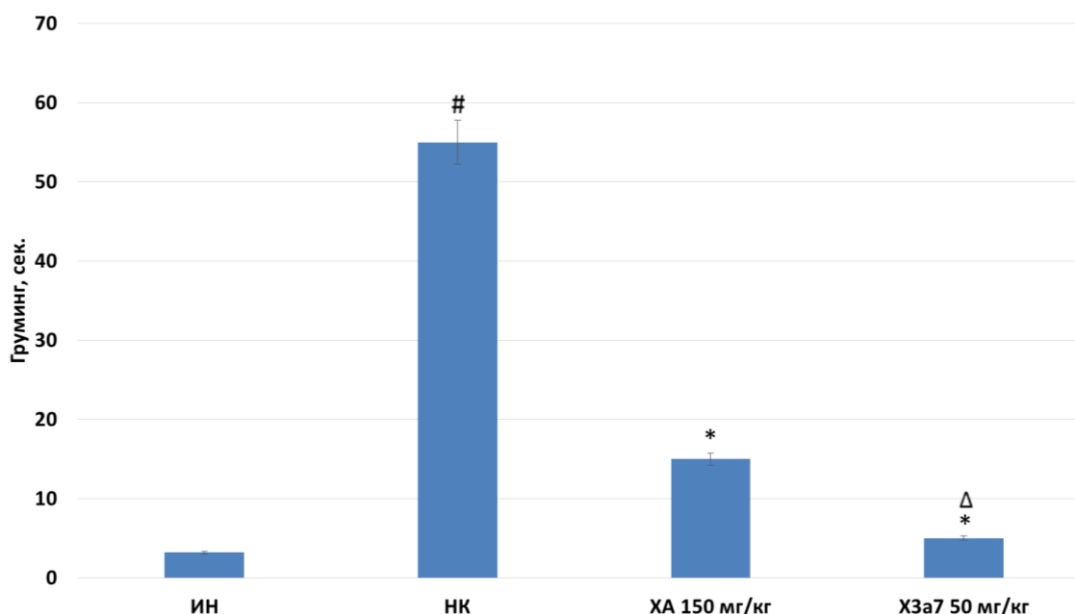
**Рис. 1.** Влияние исследуемого соединения ХЗА7 и препарата сравнения на изменение локомоторной активности животных в тесте «открытое поле» в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы.

*Примечание:* ИН — интактные животные; НК — негативный контроль; ХА — холинальфосцерат; ХЗА7 — 3-[(1E)-3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он; # — статистически значимо относительно интактных животных (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ); \* — статистически значимо относительно негативного контроля группы крыс (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Влияние исследуемого соединения Х3А7 и препарата сравнения на изменение ориентировочно-исследовательской активности животных в тесте «открытое поле» в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы.

*Примечание:* ИН — интактные животные; НК — негативный контроль; ХА — холинальфосцерат; Х3А7 — 3-[(1E)-3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он; # — статистически значимо относительно ИН животных (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ); \* — статистически значимо относительно НК группы крыс (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ); Δ — статистически значимо относительно животных, получавших холина альфосцерат (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.** Влияние исследуемого соединения Х3А7 и препарата сравнения на изменение уровня тревожности животных в тесте «открытое поле» в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы.

*Примечание:* # — статистически значимо относительно интактных животных (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ); \* — статистически значимо относительно негативного контроля группы крыс (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ); Δ — статистически значимо относительно животных, получавших холина альфосцерат (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ).

В ходе анализа изменений реакций нейровоспаления у животных с ЧМТ было установлено, что у НК группы крыс концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  превосходила аналогичные показатели интактных животных в 7,2 ( $p < 0,05$ ); 11,1 ( $p < 0,05$ ) и 17,0 ( $p < 0,05$ ) раз соответственно (табл. 1). Также у НК группы крыс отмечено снижение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в сравнении с ИН группой крыс на 52,2% ( $p < 0,05$ ) и 43,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На фоне применения холина альфосцерата наблюдалось уменьшение (относительно не леченных животных) концентрации ИЛ-1 $\beta$  на 45,5% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 на 34,9% ( $p < 0,05$ ) и ФНО- $\alpha$  на 58,8% ( $p < 0,05$ ), в то время как актив-

ность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы статистически значимо в сравнении с НК группой крыс не изменилась. Введение изучаемого соединения ХЗА7 способствовало снижению содержания провоспалительных цитокинов в ткани мозга, в частности, содержание ИЛ-1 $\beta$  уменьшилось на 58,8% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 на 55,0% ( $p < 0,05$ ) и ФНО- $\alpha$  на 50,7% ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что у животных, получавших соединение ХЗА7, активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы была выше аналогичной у НК группы крыс на 63,6% ( $p < 0,05$ ) и 27,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а также крыс, которым вводили холина альфосцерат на 38,5% ( $p < 0,05$ ) и 19,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1).

**Таблица 1.** Влияние исследуемого соединения ХЗА7 и препарата сравнения на изменение концентрации маркеров нейровоспалений и митохондриального биогенеза в ткани головного мозга в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы

Показатель/Группа	Интактные животные	Негативный контроль	Холинальфосцерат, 150 мг/кг	ХЗА7, 50 мг/кг
ИЛ-1, нг/мл	2,60 $\pm$ 0,89	15,70 $\pm$ 0,22 <sup>#</sup>	10,20 $\pm$ 0,45 <sup>*</sup>	7,70 $\pm$ 0,02 <sup>*</sup>
ИЛ-6, нг/мл	1,70 $\pm$ 0,76	18,90 $\pm$ 0,96 <sup>#</sup>	12,30 $\pm$ 0,84 <sup>*</sup>	8,50 $\pm$ 0,76 <sup>*</sup>
ФНО- $\alpha$ , нг/мл	1,30 $\pm$ 0,53	22,10 $\pm$ 0,79 <sup>#</sup>	14,30 $\pm$ 0,91 <sup>*</sup>	10,90 $\pm$ 0,23 <sup>*</sup>
Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка	2,30 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,02	1,30 $\pm$ 0,04 <sup>*</sup>	1,80 $\pm$ 0,05 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
Цитохром-с-оксидаза, Ед/мг белка	5,10 $\pm$ 0,09	2,90 $\pm$ 0,03	3,10 $\pm$ 0,06 <sup>*</sup>	3,70 $\pm$ 0,07 <sup>*<math>\Delta</math></sup>

*Примечание:* <sup>#</sup> — статистически значимо относительно интактных животных (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ); <sup>\*</sup> — статистически значимо относительно негативного контроля группы крыс (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ );  <sup>$\Delta$</sup>  — статистически значимо относительно животных, получавших холина альфосцерат (тест Ньюмена–Кейлса  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Известно, что ЧМТ является полиэтиологическим заболеванием со сложным патогенезом, в котором одну из ведущих ролей играют нейровоспаление и митохондриальная дисфункция. Воспалительная реакция имеет решающее значение для удаления продуктов клеточной деструкции и восстановления структуры тканей после ЧМТ. Однако нерегулируемое воспаление может привести к дополнительным острым и хроническим повреждениям головного мозга [13]. Процессы

нейровоспаления активируются рядом молекул, объединяемых общим термином DAMPs, к числу которых относят вещества, образующиеся при пермеабиллизации и разрушении митохондрий, самым мощным активатором из которых является митохондриальная ДНК [14]. Таким образом, можно предположить, что как патогенетические механизмы ЧМТ нейровоспаление и митохондриальная дисфункция тесно взаимосвязаны и могут быть подвергнуты фармакологической коррекции. При этом, предпочтение отдается стабилизации струк-



туры и функций митохондрий, после чего опосредованно снижаются реакции воспаления ткани головного мозга [15]. Одним из важных факторов, определяющих функциональную активность митохондрий, является митохондриальный биоге-нез, об интенсивности которого можно судить по активности двух ферментативных маркеров данного процесса — сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы [16]. Известно, что сукцинатдегидрогеназа по-вышенно экспрессируется в клетках с ак-тивно образующимися митохондриями, в то время как цитохром-с-оксидаза высту-пает в качестве маркера митофагии — ли-зиса дефектных митохондрий, обеспечивая тем самым динамическое равновесие меж-ду элиминацией поврежденных митохон-дрий и синтезом новых структур [17, 18].

Проведенное исследование показа-ло, что применение нового аналога халко-на под шифром ХЗА7 увеличивает актив-ность как сукцинатдегидрогеназы, так и цитохром-с-оксидазы, что, вероятно, по-вышает стабильность митохондриальных структур и уменьшает количество образу-емых DAMPs, угнетая нейровоспаление. Данный факт может подтверждаться сни-жением концентрации провоспалитель-ных цитокинов в мозговой ткани у живот-ных, получавших ХЗА7. Также стоит от-метить, что у крыс на фоне введения ХЗА7, отмечалось повышение локомотор-ной и ориентировочно-исследовательской активности, а также снижение уровня тре-

возности. В то же время применение ре-ференс-препарата холина альфосцерата приводило только к уменьшению реакций нейровоспаления и не оказывало значимо-го влияния на изменение активности мар-керов митохондриального биоге-неза.

### Выводы

1. Экспериментально смоделирован-ная черепно-мозговая травма у животных приводит к интенсификации процессов нейровоспаления и угнетению митохон-дриального биоге-неза у крыс, что сопро-вождается ухудшением локомоторной, ориентировочно-исследовательской ак-тивности и увеличением уровня тревож-ности.

2. Применение холина альфосцерата уменьшает нейровоспаление и не оказы-вает влияния на митохондриальный био-ге-нез, но улучшает поведенческие реак-ции у животных.

3. Введение исследуемого соедине-ния ХЗА7 способствует как повышению митохондриального биоге-неза, так и сни-жению интенсивности нейровоспаления, стабилизируя при этом психоэмоциональ-ный фон, исследовательскую и двигатель-ную активность у животных.

4. Полученные данные могут свиде-тельствовать о комплексном характере воздействия аналога халкона ХЗА7 на па-тогенез черепно-мозговой травмы, что де-лает его перспективным церебропротек-торным средством.

### Список источников

1. Robinson C.P. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2021. Vol. 27, No. 5. P. 1278–1300. doi: [10.1212/CON.0000000000001036](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001036)
2. Pavlovic D., Pekic S., Stojanovic M., et al. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae // *Pituitary*. 2019. Vol. 22, No. 3. P. 270–282. doi: [10.1007/s11102-019-00957-9](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9)
3. Ng S.Y., Lee A.Y.W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 528. doi: [10.3389/fncel.2019.00528](https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528)
4. Ahluwalia M., Kumar M., Ahluwalia P., et al. Rescuing mitochondria in traumatic brain injury and intracerebral hemorrhages — A potential therapeutic approach // *Neurochem. Int.* 2021. Vol. 150. P. 105192. doi: [10.1016/j.neuint.2021.105192](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105192)
5. Lamade A.M., Anthonymuthu T.S., Hier Z.E., et al. Mitochondrial damage & lipid signaling in traumatic brain injury // *Exp. Neurol.* 2020. Vol. 329. P. 113307. doi: [10.1016/j.expneurol.2020.113307](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113307)
6. Руковицина В.М., Поздняков Д.И., Чиряпкин А.С., и др. Производные 3-формилхромона как модуляторы активности митохондриального комплекса III // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2020. № 4. С. 114–121.



7. Thapa P., Upadhyay S.P., Suo W.Z., et al. Chalcone and its analogs: Therapeutic and diagnostic applications in Alzheimer's disease // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 108. P. 104681. doi: [10.1016/j.bioorg.2021.104681](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104681)
8. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И., и др. Влияние производного пиримидин-4-1(Н)-она на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов у крыс в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы // *Дневник казанской медицинской школы.* 2018. № 3 (21). С. 23–27.
9. Воронков А.В., Калашникова С.А., Хури Е.И., и др. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 5. С. 75. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25242>. Ссылка активна на 22.11.2022.
10. Connolly N.M.C., Theurey P., Adam-Vizi V, et al. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases // *Cell Death Differ.* 2018. Vol. 25, No. 3. P. 542–572. doi: [10.1038/s41418-017-0020-4](https://doi.org/10.1038/s41418-017-0020-4)
11. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.-H., et al. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, No. 24. P. 17557–17562. doi: [10.1074/jbc.M701056200](https://doi.org/10.1074/jbc.M701056200)
12. Wang H., Huwaimel B., Verma K., et al. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5 // *ChemMedChem.* 2017. Vol. 12, No. 13. P. 1033–1044. doi: [10.1002/cmdc.201700196](https://doi.org/10.1002/cmdc.201700196)
13. Simon D.W., McGeachy M.J., Bayir H., et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* 2017. Vol. 13, No. 3. P. 171–191. doi: [10.1038/nrneuro.2017.13](https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.13)
14. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G., et al. Mitochondrial control of inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* 2023. Vol. 23, No. 3. P. 159–173. doi: [10.1038/s41577-022-00760-x](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00760-x)
15. Mira R.G., Lira M., Cerpa W. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response // *Front. Physiol.* 2021. Vol. 22. P. 740939. doi: [10.3389/fphys.2021.740939](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.740939)
16. Popov L.-D. Mitochondrial biogenesis: An update // *J. Cell. Mol. Med.* 2020. Vol. 24, No. 9. P. 4892–4899. doi: [10.1111/jcmm.15194](https://doi.org/10.1111/jcmm.15194)
17. Farshbaf M.J., Kiani-Esfahani A. Succinate dehydrogenase: Prospect for neurodegenerative diseases // *Mitochondrion.* 2018. Vol. 42. P. 77–83. doi: [10.1016/j.mito.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.002)
18. Kogot-Levin A., Saada A., Leibowitz G., et al. Upregulation of Mitochondrial Content in Cytochrome c Oxidase Deficient Fibroblasts // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No. 10. P. e0165417. doi: [10.1371/journal.pone.0165417](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165417)

## References

1. Robinson CP. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2021; 27(5):1278–300. doi: [10.1212/CON.0000000000001036](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001036)
2. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, et al. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary.* 2019; 22(3):270–82. doi: [10.1007/s11102-019-00957-9](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9)
3. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:528. doi: [10.3389/fncel.2019.00528](https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528)
4. Ahluwalia M, Kumar M, Ahluwalia P, et al. Rescuing mitochondria in traumatic brain injury and intracerebral hemorrhages — A potential therapeutic approach. *Neurochem Int.* 2021;150: 105192. doi: [10.1016/j.neuint.2021.105192](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105192)
5. Lamade AM, Anthony-muthu TS, Hier ZE, et al. Mitochondrial damage & lipid signaling in traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2020;329:113307. doi: [10.1016/j.expneurol.2020.113307](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113307)
6. Rukovitsyna VM, Pozdnyakov DI, Chiriapkin AS, et al. 3-formylchromone derivatives as modulators of mitochondrial complex III activity. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2020;(4):114–21. (In Russ).
7. Thapa P, Upadhyay SP, Suo WZ, et al. Chalcone and its analogs: Therapeutic and diagnostic applications in Alzheimer's disease. *Bioorg Chem.* 2021;108:104681. doi: [10.1016/j.bioorg.2021.104681](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104681)
8. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Khoury EI, et al. Effect of pyrimidine-4-1(H)-OH derivative on vasodilating function of vascular endothelium of rats under conditions of experimental traumatic brain injury. *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly.* 2018;(3):23–7. (In Russ).
9. Voronkov AV, Kalashnikova SA, Khuri EI, et al. The traumatic brain injury modeling by the "weight-drop method". *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(5):75. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25242>. Accessed: 2022 December 22. (In Russ).
10. Connolly NMC, Theurey P, Adam-Vizi V, et al. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ.* 2018; 25(3):542–72. doi: [10.1038/s41418-017-0020-4](https://doi.org/10.1038/s41418-017-0020-4)
11. Li Y, D'Aurelio M, Deng J-H, et al. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *J Biol Chem.* 2007;282(24):17557–62. doi: [10.1074/jbc.M701056200](https://doi.org/10.1074/jbc.M701056200)
12. Wang H, Huwaimel B, Verma K, et al. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5. *ChemMedChem.* 2017; 12(13):1033–44. doi: [10.1002/cmdc.201700196](https://doi.org/10.1002/cmdc.201700196)

13. Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(3):171–91. doi: [10.1038/nrneurol.2017.13](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.13)
14. Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(3):159–73. doi: [10.1038/s41577-022-00760-x](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00760-x)
15. Mira RG, Lira M, Cerpa W. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. *Front Physiol*. 2021;22:740939. doi: [10.3389/fphys.2021.740939](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.740939)
16. Popov L–D. Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med*. 2020;24(9):4892–9. doi: [10.1111/jcmm.15194](https://doi.org/10.1111/jcmm.15194)
17. Farshbaf MJ, Kiani–Esfahani A. Succinate dehydrogenase: Prospect for neurodegenerative diseases. *Mitochondrion*. 2018;42:77–83. doi: [10.1016/j.mito.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.002)
18. Kogot–Levin A, Saada A, Leibowitz G, et al. Up-regulation of Mitochondrial Content in Cytochrome c Oxidase Deficient Fibroblasts. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165417. doi: [10.1371/journal.pone.0165417](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165417)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Этика.** Исследование выполнено в соответствии с международными принципами экспериментальной этики.

### Информация об авторах:

✉ *Поздняков Дмитрий Игоревич* — канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии SPIN: [6764-0279](https://orcid.org/0000-0002-5595-8182), <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>, e-mail: [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

*Арустамян Карина Камоевна* — студент 5 курса лечебного факультета, <https://orcid.org/0009-0009-9892-0326>, e-mail: [karaaruskara@yandex.ru](mailto:karaaruskara@yandex.ru)

*Руковицина Виктория Михайловна* — канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры органической химии, SPIN: [1233-3927](https://orcid.org/0000-0003-4104-9217), <https://orcid.org/0000-0003-4104-9217>, e-mail: [rucovitsinavika@mail.ru](mailto:rucovitsinavika@mail.ru)

### Вклад авторов:

*Поздняков Д. И.* — концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, проведение экспериментальной части работы, сбор и статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

*Арустамян К. К.* — концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, проведение экспериментальной части работы, сбор и статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

*Руковицина В. М.* — проведение экспериментальной части работы, сбор и статистическая обработка данных.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

**Ethics.** The study was carried out in accordance with the international principles of experimental ethics.

### Information about the authors:

✉ *Dmitriy I. Pozdnyakov* — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, SPIN: [6764-0279](https://orcid.org/0000-0002-5595-8182), <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>, e-mail: [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

*Karina K. Arustamyan* — 5<sup>th</sup> year Student of the Faculty of Medicine, <https://orcid.org/0009-0009-9892-0326>, e-mail: [karaaruskara@yandex.ru](mailto:karaaruskara@yandex.ru)

*Victoriya M. Rukovitsina* — MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Organic Chemistry, SPIN: [1233-3927](https://orcid.org/0000-0003-4104-9217), <https://orcid.org/0000-0003-4104-9217>, e-mail: [rucovitsinavika@mail.ru](mailto:rucovitsinavika@mail.ru)

### Contribution of the authors:

*Pozdnyakov D. I.* — concept and design of study, data interpretation, conducting the experimental part of the work, data collection and statistical processing, writing the text, editing.

*Arustamyan K. K.* — concept and design of study, data interpretation, conducting the experimental part of the work, data collection and statistical processing, writing the text, editing.

*Rukovitsina V. M.* — conducting the experimental part of the work, data collection and statistical processing.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.