



УДК 616-001.34
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-206-211



Метаболические эффекты 3-замещенных производных хромона в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии

© Д.И. Поздняков

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Пятигорск, Россия)

Аннотация

Цель — оценить влияние пяти новых 3-замещенных производных хромона на изменение митохондриальной функции и развитие тау-патологии у животных в условиях хронической травматической энцефалопатии.

Материал и методы. Хроническую травматическую энцефалопатию моделировали у крыс линии Wistar путем повторяющегося воздействия ударной волны сжатого воздуха (2 атм.) на голову животного на протяжении семи дней. Изучаемые соединения (Х3А1 – Х3А5) и препарат сравнения цитиколин вводили через 60 минут после нанесения травмы в дозах 40 мг/кг и 150 мг/кг перорально. На восьмые сутки эксперимента у животных оценивали изменение массового коэффициента головного мозга, концентрации фосфорилированного тау-белка в мозговой ткани, активности цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы.

Результаты. Применение соединений Х3А4 и Х3А5 в равной степени с цитиколином уменьшало развитие тау-патологии, повышению активности митохондриальных ферментов: цитохром-с-оксидазы — на 14,5% ($p<0,05$), 41,9% ($p<0,05$) и 22,6% ($p<0,05$) соответственно; сукцинатдегидрогеназы — на 28,6% ($p<0,05$); 33,2% ($p<0,05$) и 22,8% ($p<0,05$) соответственно. В итоге на фоне введения животным указанных соединений и референта отмечено повышение массового коэффициента головного мозга по отношению к животным, не получавшим фармакологическую поддержку.

Заключение. Введение производных хромона Х3А4 и Х3А5 животным с экспериментальной хронической травматической

энцефалопатией препятствует развитию тау-патологии и атрофии мозговой ткани, вероятно, за счет метаболического действия, выражающегося в восстановлении митохондриальной функции.

Ключевые слова: тау-белок, производные хромона, митохондриальная дисфункция, хроническая травматическая энцефалопатия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

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

Сведения об авторе

Поздняков Дмитрий Игоревич — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.
ORCID: 0000-0002-5595-8182
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Автор для переписки

Поздняков Дмитрий Игоревич
Адрес: Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр. Калинина, 11, г. Пятигорск, Россия, 357532.
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

ХТЭ — хроническая травматическая энцефалопатия; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ПК — позитивный контроль, НК — негативный контроль; СОХ — цитохром-с-оксидаза; СДГ — сукцинатдегидрогеназа; АСО — антисмысловой олигонуклеотид; АТФ — аденозинтрифосфат.

Рукопись получена: 01.03.2022

Рецензия получена: 18.04.2022

Решение о публикации принято: 14.05.2022

Metabolic effects of 3-substituted chromone derivatives in experimental chronic traumatic encephalopathy

© Dmitrii I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (Pyatigorsk, Russia)

Abstract

Aim — to evaluate the effect of five new 3-substituted chromone derivatives on changes in mitochondrial function and the development of tau pathology in animals under experimental chronic traumatic encephalopathy.

Material and methods. Chronic traumatic encephalopathy was modeled in Wistar rats by repeated exposure to a shock wave (2 atm.) on the animal's head for seven days. The studied compounds (X3A1 – X3A5) and the reference citicoline were administered 60 minutes after injury at doses of 40 mg/kg and 150 mg/kg orally. On the eighth day of the experiment, changes in the mass coefficient of the brain, the concentration of phosphorylated tau protein in brain tissue and changes in the activity of cytochrome-c-oxidase and succinate dehydrogenase were evaluated in animals.

Results. The use of compounds X3A4 and X3A5 equally to citicoline reduced the development of tau pathology, increased the activity of mitochondrial enzymes: cytochrome-c-oxidase — by 14.5% ($p<0.05$), 41.9% ($p<0.05$) and 22.6% ($p<0.05$), respectively; succinate dehydrogenase — by 28.6% ($p<0.05$); 33.2% ($p<0.05$) and 22.8% ($p<0.05$), respectively. As a result, against the background of the administration of these compounds, an increase in brain mass coefficient was noted in relation to the animals that did not receive a pharmacological support.

Conclusion. Administration of chromone derivatives X3A4 and X3A5 to animals with experimental chronic traumatic encephalopathy prevents the development of tau pathology and atrophy of brain tissue, probably due to metabolic action, expressed in the restoration of mitochondrial function.

Keywords: tau protein, chromone derivatives, mitochondrial dysfunction, chronic traumatic encephalopathy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pozdnyakov DI. **Metabolic effects of 3-substituted chromone derivatives in experimental chronic traumatic encephalopathy.** *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(3):206-211. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-206-211

Information about author

Dmitrii I. Pozdnyakov – PhD, Associate professor, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology.

ORCID: 0000-0002-5595-8182

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Corresponding Author

Dmitrii I. Pozdnyakov

Address: Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute, 11 Kalinina av., Pyatigorsk, Russia, 357532.

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received: 01.03.2022

Revision Received: 18.04.2022

Accepted: 14.05.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Под термином «хроническая травматическая энцефалопатия» (ХТЭ) понимают состояние, характеризующееся формированием в структурах головного мозга агрегатов гиперфосфорилированного тау-протеина, приводящего к прогрессирующей атрофии серого вещества головного мозга в результате многократно повторяющейся черепно-мозговой травмы легкой или средней степени тяжести. Первые случаи, подобные ХТЭ, были описаны Н. Martland (1928) и получили название Punch drunk [1]. Наиболее широкий научный интерес ХТЭ как систематическая патология, требующая своевременной диагностики и лечения, приобрела только в последнее десятилетие, когда была установлена прямая взаимосвязь между травмами мозга и неврологическими симптомами у профессиональных спортсменов и военных с посттравматическим стрессовым расстройством [2].

Симптомокомплексом ХТЭ являются: прогрессирующая деменция, отличная по фенотипу от патологии Альцгеймера, эмоциональная лабильность, нарушения поведения и социальная дезадаптация, попытки суицида, экстрапирамидальные и мозжечковые нарушения. Имеющиеся на данный момент представления о патогенезе ХТЭ преимущественно позиционируют данное заболевание как специфическую тау-патологию, возникающую в результате формирования нейрофибриллярных агрегатов тау-белка [3].

Согласно данным Mez и соавт. (2017), при посмертном гистологическом исследовании ткани мозга профессиональных спортсменов контактных видов спорта (американский футбол) и ветеранов боевых действий образование тау-белка наблюдается 87% случаев, что прямо коррелирует с количеством прижизненных черепно-мозговых травм [4]. Развивающаяся при ХТЭ тау-патология запускает каскад вторичных метаболических и воспалительных реакций, которые могут усугублять таупатию. В сложившихся условиях отмечается развитие ионного дисбаланса, нарушения обмена нейромедиаторов с преобладанием активности возбуждающих нейротрансмиттеров, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активация нейроглии с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1). Также известно, что частью патогенеза ХТЭ является митохондриальная дисфункция.

Ряд работ указывает на прямую взаимосвязь нарушения функциональной активности митохондрий и таупатии, при этом митохондриальная дисфункция

по отношению к изменению концентрации тау-белка может являться как первичным, так и вторичным патогенетическим процессом [5]. Höglinger и соавт. (2005) установили, что длительное введение животным ингибитора митохондриального комплекса I ротенона приводит к накоплению фосфорилированного тау-белка в стриатуме и нейронах черной субстанции [6].

В то же время Kokjohn и соавт. (2013) показали, что тау-белок вызывает митохондриальную дисфункцию за счет снижения реакций митохондриальной динамики посредством уменьшения активности транспортных белков микротрубочек динеина и кинезина [7].

Таким образом, на основании имеющихся литературных данных можно предположить, что восстановление функциональной активности митохондрий может способствовать уменьшению выраженности тау-патологии. Ранее проведенные исследования показали высокие митохондриально-ориентированные свойства 3-замещенных производных хромона, которые выражались в стабилизации энергетического статуса нейронов в условиях дефицита кислорода, что определило выбор изучаемых объектов для данного исследования [8].

■ ЦЕЛЬ

Оценить влияние пяти новых 3-замещенных производных хромона на изменение митохондриальной функции и развитие тау-патологии у животных в условиях хронической травматической энцефалопатии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на крысах-самцах линии Wistar (суммарно 80 особей, массой 220–230 грамм). Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.) и на время эксперимента содержались в контролируемых условиях вивария ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ при температуре окружающего воздуха 18–20°C, относительной влажности воздуха 55–65% и естественной смене суточного цикла. Крыс помещали в полипропиленовые боксы по 5 особей. Манипуляции с животными и условия содержания соответствовали требованиям Директивы ЕС 2010/63 и биометодологическим принципам ARRIVE 2.0.

ХТЭ моделировали у животных повторяющимся воздействием ударной волны сжатого воздуха (shock wave model). Крыс помещали в рестейнер, фиксировали туловище, голову оставляли свободной. После чего животных помещали в ударную трубу диаметром

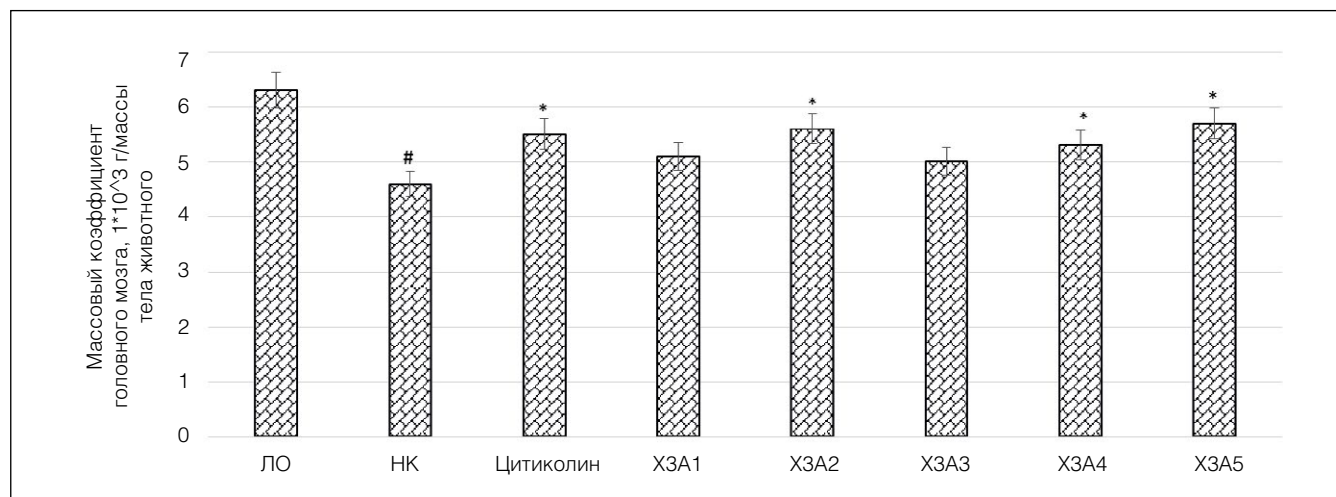
10 мм, снабженную датчиком давления, при этом голову крыс размещали непосредственно возле датчика на расстоянии 53 см от источника сжатого воздуха. Далее в ударной трубе на 3 секунды создавали избыточное давление, равное 2 атм., в области головы животного. Нанесение травмы осуществляли ежедневно на протяжении 7 дней [9].

В ходе исследования были сформированы следующие группы: ПК (позитивный контроль) – группа крыс, которым травму не наносили; НК (негативный контроль) – группа животных с воспроизведенной патологией, но лишенная фармакологической поддержки; группа крыс, которой вводили референтный препарат цитиколин («Цераксон» Феррер, Испания) и группы животных, которым вводили исследуемые соединения: 3-[(1E)-3-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он (Х3А1); 3-[(1E)-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он (Х3А2); 3-[(1E)-3-(2-гидрокси-3-йод-5-метилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он (Х3А3); 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он (Х3А4) и 3-[(E)-3-(3,5-дитретбутил-4-гидрокси-фенил)-3-оксо-проп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-он (Х3А5). Препарат сравнения в дозе 150 мг/кг [10] и исследуемые соединения (в виде тонкодисперсной суспензии) в дозе 40 мг/кг вводили перорально через атравматичный зонд через 60 минут после нанесения травмы (однократно в сутки на протяжении 7 дней). По истечении указанного времени у крыс фиксировали массу тела, после чего животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, внутривенно) и извлекали головной мозг, который взвешивали. На основании полученных данных рассчитывали массовый коэффициент головного мозга по формуле:

$$K = \frac{\text{Масса головного мозга, г}}{\text{Масса тела животного, г}} \cdot 1000, \quad \text{где}$$

К – массовый коэффициент головного мозга.

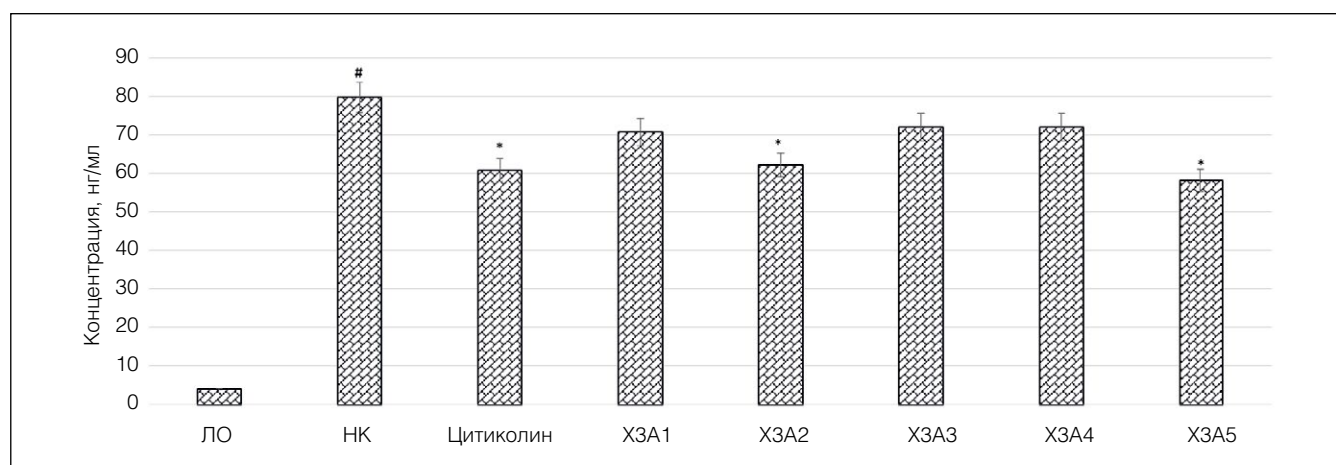
Далее головной мозг гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из ЭГТА (1 ммоль/л), маннита (215 ммоль/л), сахарозы (75 ммоль/л) 0,1% раствора бычьего сывороточного альбумина, HEPES (20 ммоль/л) с pH=7,2 при 4°C в механическом гомогенизаторе Поттера в соотношении 1:7. Полученный гомогенат разделяли на две части. Первую аликвоту центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут, после чего супернатант удаляли для определения концентрации фосфорилированного тау-белка. Вторую аликвоту центрифугировали при 1100 g в течение 2 минут. Надосадочную жидкость (700 мкл) переносили в пробирки Эппендорф, после чего наслаивали 10% раствор перколлы (75 мкл). Полученную смесь центрифугировали при 18000 g в течение 10 минут. Супернатант удаляли, осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующего буфера и повторно центрифугировали в течение 5 минут при 10 000 g с получением митохондриальной фракции, в которой оценивали изменение активности цитохром-с-оксидазы (СОХ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Активность СОХ оценивали спектрофотометрическим методом в реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм [11]. Активность СДГ определяли спектрофотометрически при 600 нм в реакции восстановления дихлорфенолиндифенола в присутствии сукцината при добавлении в анализируемую среду ротенона, позволяющего исключить избыточное потребление НАДН митохондриальным комплексом I [12]. Содержание фосфорилированного тау-белка определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов Cloud Clone corp. (США). Ход анализа соответствовал рекомендациям производителя. Регистрацию данных осуществляли на микропланшетном ИФА-ридере Infinite F50 (Tecan, Австрия). Статистическую обработку полученных результатов проводили в программном пакете STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Данные подвергали тесту на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Однородность дисперсий



Примечание: * – статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно ПК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 1. Изменение массового коэффициента головного мозга у крыс на фоне введения цитиколина и исследуемых соединений в условиях экспериментальной ХТЭ.

Figure 1. Changes in the brain mass coefficient in rats administered to citicoline and the studied compounds in experimental CTE.



Примечание: * – статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно ПК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 2. Изменение концентрации тау-белка в ткани головного мозга у крыс на фоне введения цитиколина и исследуемых соединений в условиях экспериментальной ХТЭ.

Figure 2. Changes in tau protein concentration in brain tissue in rats administered to citicoline and the studied compounds in experimental CTE.

определяли тестом Левена. Дальнейшую статистическую обработку осуществляли однофакторным дисперсионным анализом с пост-тестом Ньюмена – Кейлса (для нормально распределенных данных) и Краскелла – Уоллиса (для данных, отличных от нормального распределения). Критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

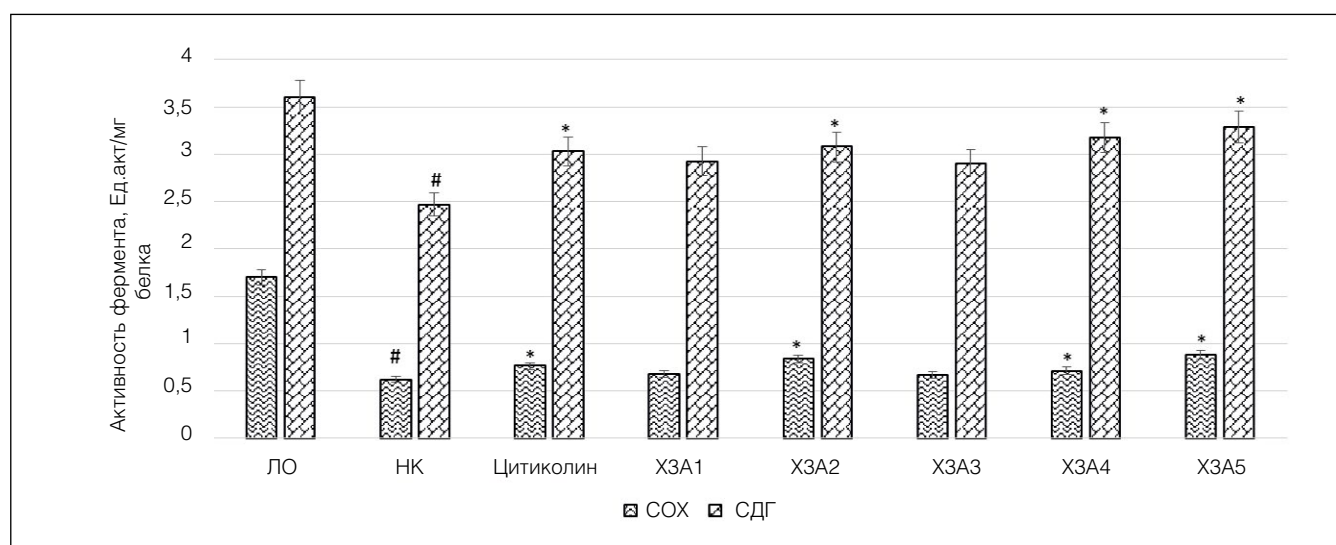
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было установлено, что у животных НК группы по отношению к ПК группе крыс отмечено снижение массового коэффициента головного мозга на 27%, $p < 0,05$. При этом на фоне введения цитиколина и изучаемых соединений под шифрами Х3А2, Х3А4 и Х3А5 массовый коэффициент головного мозга был выше аналогичного у НК группы животных на 19,6% ($p < 0,05$), 15,2% ($p < 0,05$) и 23,9% ($p < 0,05$) соответственно,

в то время как применение веществ Х3А1 и Х3А3 значимого влияния на изменение массового коэффициента головного мозга не оказало (**рисунок 1**).

Оценка изменения концентрации тау-белка в ткани головного мозга крыс показала, что у животных НК группы содержание фосфорилированного тау-протеина было выше такового у ПК крыс на 20,5% ($p < 0,05$). При введении крысам цитиколина отмечено уменьшение концентрации тау-белка по отношению к НК группе животных на 23,7% ($p < 0,05$). Применение исследуемых соединений Х3А2 и Х3А5 способствовало уменьшению содержания тау-белка в сравнении с НК группой животных на 22,1% ($p < 0,05$) и 27,1% ($p < 0,05$) соответственно (**рисунок 2**).

Активность СОХ и СДГ у животных НК группы в условиях экспериментальной ХТЭ уменьшилась относительно ПК группы крыс на 63,5% ($p < 0,05$) и 31,4%



Примечание: * – статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно ПК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 3. Изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в митохондриальной фракции головного мозга у крыс на фоне введения цитиколина и исследуемых соединений в условиях экспериментальной ХТЭ.

Figure 3. Changes in succinate dehydrogenase and cytochrome-c oxidase activity in the mitochondrial fraction of the brain in rats administered to citicoline and the studied compounds in experimental CTE.

($p < 0,05$) соответственно. Применение цитиколина и исследуемых соединений Х3А2, Х3А4 и Х3А5 способствовало повышению активности СОХ относительно НК группы животных на 22,6% ($p < 0,05$), 35,5% ($p < 0,05$), 14,5% ($p < 0,05$) и 41,9% ($p < 0,05$). Активность СДГ на фоне введения данных соединений также увеличилась на 22,8% ($p < 0,05$), 24,5% ($p < 0,05$), 28,6% ($p < 0,05$) и 33,2% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что статистически значимых отличий между группами животных, которые получали соединения Х3А1 и Х3А3, и НК группой крыс не установлено (рисунок 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ХТЭ представляет собой заболевание, этиопатогенетической основой которого является многократно повторяющаяся черепно-мозговая травма. В результате как первичного, так и вторичного повреждения головного мозга формируются агрегаты гиперфосфорилированного тау-белка. Во многом именно развитие тау-патологии и определяет сложность терапии ХТЭ. На сегодняшний день эффективное лечение данного заболевания практически отсутствует, но научным сообществом постоянно ведется поиск перспективных молекул-кандидатов. Согласно результатам исследования, проведенным Jadhav, et al. (2019), наиболее результативным подходом к лечению тау-патологии является использование моноклональных тау-антител или антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), применение которых значительно уменьшает концентрацию тау-белка [13]. Однако были высказаны некоторые опасения по поводу безопасности проводимой анти-тау терапии на основе антител и АСО, связанных, прежде всего, с образованием анти-антител и нежелательными иммунологическими реакциями [14]. Альтернативным подходом может являться поиск ингибиторов агрегации тау-белка, примером которых может служить лейкометилтиония бисгидрометансульфонат, находящийся в настоящее время на III этапе изучения клинической эффективности. Также изучается возможность применения некоторых ингибиторов протеинкиназ в качестве средств для лечения таупатии. Наиболее перспективными молекулами являются: диметилфумарат, ингибирующий активность киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β), и росковитин, подавляющий циклинзависимые киназы (CDK). Однако, несмотря на высокий уровень эффективности на этапе доклинических и клинических (I–II фаза) испытаний, вопрос безопасности применения данных средств остается открытым [15]. Вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых молекул-кандидатов, применение которых может обеспечить значительное снижение риска появления патологии тау. При этом следует учитывать возможность не только таргетного воздействия на процессы фосфорилирования и агрегации тау-белка, но и перспективы целенаправленного влияния на другие составляющие патогенеза ХТЭ, например, митохондриальную дисфункцию.

Митохондриальная дисфункция является одним из характерных признаков травматического повреждения

мозга, который способствует метаболическим нарушениям, вызывающим гибель клеток. Известно, что митохондрии являются ведущими регуляторами энергопродукции, редокс-равновесия и апоптотических реакций, происходящих в клетке. В условиях травмы головного мозга дисфункция митохондрий отмечается практически сразу после действия первичного повреждающего фактора и связана со снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), активацией окислительного стресса и внутреннего пути апоптоза, зависящего от структурной целостности митохондрий, рилизинга цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора [16]. Также отмечено, что митохондриальная дисфункция играет существенную роль в прогрессировании патологии тау [17]. В этой связи данное исследование было сосредоточено на изучении возможности использования производных 3-формилхрома как средств, позволяющих скорректировать тау-патию в условиях ХТЭ, вызванной ударной волной (shock wave model) за счет восстановления функциональной активности митохондрий клетки. В работе использовали модель травматического повреждения головного мозга, имитирующую травму закрытого типа, которая, по данным Goldstein и соавт. (2012), позволяет воспроизвести результат воздействия на головной мозг ударной волны силой, равной силе взрыва 5,8 кг тринитротолуола на расстоянии 5,5 м, что соответствует травмам, полученным военнослужащими в ходе вооруженных боевых столкновений [18]. В качестве маркеров митохондриальной дисфункции было выбрано изменение активности ферментов митохондриального происхождения – СОХ и СДГ. Известно, что функциональная активность СОХ показывает наличие или отсутствие мутаций мтДНК, а также интенсивность процессов клеточного дыхания и митофагии [19], в то время как активность СДГ позволяет судить о развитии окислительного стресса и дефиците макроэргических соединений [20]. Кроме того, по изменению активности СОХ и СДГ можно судить об интенсивности процесса митохондриального биогенеза. В итоге проведенного исследования было установлено, что введение изучаемых соединений под шифрами Х3А2, Х3А4 и Х3А5 способствовало восстановлению активности митохондриальных ферментов и повышению массового коэффициента головного мозга, что косвенно может свидетельствовать о снижении атрофии мозговой ткани. Также при введении соединений Х3А4 и Х3А5 наблюдалось снижение содержания фосфорилированного тау-белка. Наиболее выраженный эффект отмечен на фоне применения соединения Х3А5. При этом статистически значимых отличий между группами животных, получавших исследуемые соединения Х3А4 и Х3А5, и крысами, которым вводили цитиколин, не установлено, что может свидетельствовать о высокой терапевтической эффективности изучаемых веществ. Стоит также отметить, что введение галогенсодержащих соединений значимого влияния на течение ХТЭ у крыс не оказало. Возможность использования производных хрома в качестве средств коррекции последствий травматического повреждения головного мозга в основном рассматривается в контексте

антиоксидантной терапии. Так, Umemoto и соавт. (2019) показали, что внутрибрюшинное введение вогонина крысам линии Wistar препятствует развитию необратимых изменений головного мозга в условиях жидкостной перкуSSIONной травмы. При этом авторы связывают нейропротекторный эффект вогонина с его антиоксидантным и противовоспалительным действием [21]. Аналогичные результаты были получены при исследовании пуэарина, применение которого уменьшало окислительный стресс посредством регуляции сигнального пути PI3K-Akt [22] и кромогликата натрия [23].

В этой связи проведенное исследование позволит расширить имеющиеся представления о фармакологической активности производных хрома как средств терапии ХТЭ, которые могут действовать не только в качестве сквенджеров свободных радикалов кислорода, но и способны выступать в качестве средств метаболического действия.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях экспериментальной ХТЭ у животных отмечается развитие тау-патологии с ухудшением функциональной активности митохондрий и уменьшением массы головного мозга. Применение цитиколина, а также соединений 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он (ХЗА4) и 3-[(E)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-оксо-проп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-он (ХЗА5) в большей степени способствовало повышению активности митохондриальных ферментов СОХ и СДГ при снижении концентрации тау-белка, что в итоге привело к менее выраженной атрофии мозговой ткани. Изучаемые соединения, содержащие в своей структуре атомы галогенов, значимого влияния на течение ХТЭ у животных не оказывали. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smith DH, Johnson VE, Trojanowski JQ, Stewart W. Chronic traumatic encephalopathy – confusion and controversies. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):179–183. doi: 10.1038/s41582-018-0114-8
- McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(Pt 1):43–64. doi: 10.1093/brain/aww307
- Pourhadi N, Ringkøbing SP, Waldemar G, Frederiksen KS. Chronic traumatic encephalopathy. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(23):V12200919
- Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, et al. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 2017;318(4):360–370. doi: 10.1001/jama.2017.8334
- Kulbe JR, Hall ED. Chronic traumatic encephalopathy-integration of canonical traumatic brain injury secondary injury mechanisms with tau pathology. *Prog Neurobiol*. 2017;158:15–44. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.003
- Höglinger GU, Lannuzel A, Khondiker ME, et al. The mitochondrial complex I inhibitor rotenone triggers a cerebral tauopathy. *J Neurochem*. 2005;95(4):930–9. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03493.x
- Kokjohn TA, Maarouf CL, Daus ID, et al. Neurochemical profile of dementia pugilistica. *J Neurotrauma*. 2013;30:981–997.
- Rukovitsyna VM, Pozdnyakov DI, Cheryapkin AS, Oganessian ET. Derivatives of 3-formylchromone as modulators of mitochondrial complex III activity. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020;4:114–121. (In Russ.). [Пуковичина В.М., Поздняков Д.И., Чиряпкин А.С., Оганесян Э.Т. Производные 3-формилхромона как модуляторы активности митохондриального комплекса III. *Вестник Воронежского государственного университета*. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020;4:114–121].
- Toklu HZ, Yang Z, Ersahin M, Wang KKW. Neurological Exam in Rats Following Stroke and Traumatic Brain Injury. *Methods Mol Biol*. 2019;2011:371–381. doi: 10.1007/978-1-4939-9554-7_21
- Abdolmaleki A, Moghimi A, Ghayour MB, Rassouli MB. Evaluation of neuroprotective, anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity of citicoline in rats. *Eur J Pharmacol*. 2016;789:275–279. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.048
- Li Y, D'Aurelio M, Deng JH. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *J Biol Chem*. 2007;282:17557–17562.
- Wang H, Huwaimel B, Verma K. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5. *Chem Med Chem*. 2017;12(13):1033–1044.
- Jadhav S, Avila J, Schöll M, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):22. doi: 10.1186/s40478-019-0664-z
- Gu H, Dodel R, Farlow MR, Du Y. Advances in the development of antibody-based immunotherapy against prion disease. *Antibody Technology Journal*. 2014;4:45–55 doi: 10.2147/ANTI.S53336
- Kabadi SV, Stoica BA, Byrnes KR, et al. Selective CDK inhibitor limits neuroinflammation and progressive neurodegeneration after brain trauma. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(1):137–149. doi: 10.1038/jcbfm.2011.117
- Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528
- Lohr KM, Frost B, Scherzer C, Feany MB. Biotin rescues mitochondrial dysfunction and neurotoxicity in a tauopathy model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(52):33608–33618. doi: 10.1073/pnas.1922392117
- Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA, et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. *Sci Transl Med*. 2012;4(134):134ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.3003716
- Rak M, Bénit P, Chrétien D, et al. Mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(6):393–407. doi: 10.1042/CS20150707
- Schumacker PT. Mitochondrial Succinate Dehydrogenase in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Is Complex II Too Complex? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65(3):231–232. doi: 10.1165/rcmb.2021-0200ED
- Umemoto Y, Patel A, Huynh T, Chitravanshi VC. Wogonin attenuates the deleterious effects of traumatic brain injury in anesthetized Wistar rats. *Eur J Pharmacol*. 2019;848:121–130. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.035
- Wang JW, Wang HD, Cong ZX, Zhou XM, Xu JG, Jia Y, Ding Y. Puerarin ameliorates oxidative stress in a rodent model of traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2014;186(1):328–37. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.027
- Segovia-Oropeza M, Santiago-Castañeda C, Orozco-Suárez SA, Concha L, Rocha L. Sodium Cromoglycate Decreases Sensorimotor Impairment and Hippocampal Alterations Induced by Severe Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma*. 2020;37(23):2595–2603. doi: 10.1089/neu.2019.6975