



УДК 616.858-008.6

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM630264>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Влияние производного коричной кислоты на активность митохондриальных ферментов в мозговой ткани в условиях экспериментальной болезни Паркинсона

Д.И. Поздняков^{1, 2}¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Пятигорск, Российская Федерация)²Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии – филиал ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России» (Пятигорск, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – оценить влияние производного коричной кислоты на изменение активности митохондриальных ферментов в ткани головного мозга крыс в условиях экспериментальной болезни Паркинсона.

Материал и методы. Болезнь Паркинсона моделировали у крыс самцов Wistar путем прямой инъекции раствора ротенона (5 мг/мл) в полосатое тело. Анализируемое соединение 4-гидроксис-3,5-ди-третбутил – коричную кислоту и препарат сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили перорально в эквивалентных дозах (100 мг/кг) на протяжении 30 дней с момента моделирования патологии. Далее методом дифференциального центрифугирования получали супернатант головного мозга, в котором оценивали изменение активности ферментов: цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы и аконитазы. Полученные результаты обрабатывали статистически. В ходе анализа использовался прикладной программный пакет StatPlus 7.0.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что введение крысам 4-гидроксис-3,5-ди-третбутил коричной кислоты способствует повышению активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы и аконитазы в сравнении с нелечеными животными на 109,7%

($p < 0,05$); 53,6% ($p < 0,05$); 65,0% ($p < 0,05$) и 63,1% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как на фоне применения препарата сравнения активность указанных ферментов увеличилась соответственно на 56,3% ($p < 0,05$); 57,7% ($p < 0,05$); 71,7% ($p < 0,05$) и 49,1% ($p < 0,05$). При этом активность цитратсинтазы у животных, получавших 4-гидроксис-3,5-ди-третбутил коричную кислоту, была выше аналогичной у крыс, которым вводили референт на 34,2% ($p < 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование показало, что курсовое введение 4-гидроксис-3,5-ди-третбутил коричной кислоты животным с экспериментальной болезнью Паркинсона сопровождается повышением активности митохондриальных ферментов, что может отражать существенное влияние данного соединения на процессы митохондриального биогенеза, митофагии и генерации митохондриальных активных форм кислорода.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, митохондриальная дисфункция, нейропротекция, нейропротекторы, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Поздняков Д.И. Влияние производного коричной кислоты на активность митохондриальных ферментов в мозговой ткани в условиях экспериментальной болезни Паркинсона. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(4):317-322.

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM630264>

Сведения об авторе

Поздняков Д.И. – канд. фарм. наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии; ведущий научный сотрудник.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>
E-mail: pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Автор для переписки

Поздняков Дмитрий Игоревич

Адрес: Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр. Калинина, 11, г. Пятигорск, Россия, 357532.

E-mail: pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Список сокращений

БП – болезнь Паркинсона; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; АС – аконитаза; ЦС – цитратсинтаза; СоХ – цитохром-с-оксидаза; АФК – активные формы кислорода; ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Рукопись получена: 12.04.2024

Рецензия получена: 01.10.2024

Решение о публикации принято: 23.10.2024

The effect of cinnamic acid derivative on the activity of mitochondrial enzymes in brain tissue under conditions of experimental Parkinson's disease

Dmitrii I. Pozdnyakov^{1, 2}¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (Pyatigorsk, Russian Federation)²Pyatigorsk State Research Institute of Balneology (Pyatigorsk, Russian Federation)

Abstract

Aim – to evaluate the effect of cinnamic acid derivative on changes in mitochondrial enzymes activity in rats brain tissue under conditions of experimental Parkinson's disease.

Material and methods. Parkinson's disease was modeled in male Wistar rats by direct injection of rotenone solution (5 mg/ml) into the striatum. The analyzed compound 4-hydroxy-3,5-di-*t*-butyl cinnamic acid and the reference ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered orally in equivalent doses (100 mg/kg) for 30 days from the moment of pathology modeling. Next, a brain supernatant was obtained by differential centrifugation, in which changes in the activity of enzymes: citrate synthase, succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase and aconitase were evaluated. The obtained results were processed statistically. During the analysis, the StatPlus 7.0 application software suite was used.

Results. During the study, it was found that the administration of 4-hydroxy-3,5-di-*t*-butyl cinnamic acid to rats increased the activity of citrate synthase, succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase and aconitase relative to

untreated animals by 109.7% ($p<0.05$); 53.6% ($p<0.05$); 65.0% ($p<0.05$) and 63.1% ($p<0.05$), respectively, whereas against the background of the use of the reference, the activity of these enzymes increased by 56.3% ($p<0.05$); 57.7% ($p<0.05$); 71.7% ($p<0.05$) and 49.1% ($p<0.05$), respectively. At the same time, the activity of citrate synthase in animals treated by 4-hydroxy-3,5-di-*t*-butyl cinnamic acid was higher than that in rats treated by the reference by 34.2% ($p<0.05$).

Conclusions. The study showed that the course administration of 4-hydroxy-3,5-di-*t*-butyl cinnamic acid to animals with experimental Parkinson's disease is accompanied by an increase in the activity of mitochondrial enzymes, which may reflect the significant effect of this compound on the processes of mitochondrial biogenesis, mitophagy and generation of mitochondrial reactive oxygen species.

Keywords: Parkinson's disease, mitochondrial dysfunction, neuroprotection, neuroprotectors, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pozdnyakov DI. The effect of cinnamic acid derivative on the activity of mitochondrial enzymes in brain tissue under conditions of experimental Parkinson's disease.

Science and Innovations in Medicine. 2024;9(4):317-322.

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM630264>

Information about author

Dmitrii I. Pozdnyakov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology; leading researcher. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Corresponding Author

Dmitrii I. Pozdnyakov

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

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received: 12.04.2024

Accepted: 01.10.2024

Published: 23.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, как правило, ассоциированное с возрастом. Заболеваемость БП на настоящий момент составляет 1-2 на 1000 человек, но прогрессирует с возрастом и при наличии значительного количества факторов риска, например, генетической предрасположенности, курения, воздействия нейротоксинов [1]. Патогенетически БП характеризуется потерей дофаминергических нейронов черной субстанции с формированием патологических включений α -синуклеина – телец Леви. В то же время БП является заболеванием, имеющим комплексный патогенез, который объединяет несколько взаимосвязанных патофизиологических процессов, включая и митохондриальную дисфункцию. Будучи главными источниками активных форм кислорода (АФК), митохондрии клетки играют существенную роль в прогрессировании БП, при этом первичным триггером митохондриальных нарушений является дисфункция комплекса I митохондриальной дыхательной цепи [2]. Митохондриальный комплекс I – самый большой митохондриальный компартмент, состоящий из более чем 44 белков, 7 из которых кодируется митохондриальной ДНК. Основная функция данного комплекса заключается в перемещении электрона от НАДН к убихинону, а также в транслокации протонов между внутренней и наружной митохондриальными мембранами [3]. Учитывая значительный вклад комплекса I в транспорт электронов, неудивительно, что при дисфункции данной системы наблюдается повышенная генерация АФК, активация окислительного стресса, истощение резервов внутриклеточного АТФ и как результат – гибель клетки сразу по нескольким механизмам – апоптоза, посредством окислительной модификации или фероптоза [4]. В результате потеря дофаминергических структур компактной черной субстанции по описанным

выше реакциям приводит к появлению характерных симптомов БП: тремора, ригидности, брадикинезии, постуральной нестабильности [4]. Однако стоит отметить, что в условиях БП отмечается не только дисфункция митохондриального комплекса I, но и наблюдается нарушение активности некоторых митохондриальных ферментов, в частности цитратсинтазы. Важным моментом является то, что возникающая ферментативная дисфункция приводит к прогрессирующему уменьшению пула АТФ в клетке, в результате чего формируется патологический метаболический сдвиг с активацией внутреннего и внешнего апоптотического пути, еще больше усугубляющего нейродегенеративный процесс [5]. Попытки целенаправленной фармакологической коррекции дисфункции митохондриального комплекса I и общей митохондриальной функции при БП предпринимались практически сразу после того, как была установлена роль данного патофизиологического процесса в патогенезе БП. Первоначально на предмет способности восстанавливать митохондриальную функцию были протестированы классические противопаркинсонические препараты: леводопа и ее комбинации с карбидопой и разагилином [6]. В итоге было показано, что данные лекарственные средства в условиях БП не оказывают существенного влияния на активность митохондриального комплекса I и митохондриальную функцию в целом. В связи с этим актуальным представляется разработка лекарственных средств, принципиально отличающихся от уже имеющихся препаратов механизмом действия. Одним из таких возможных направлений создания новых средств для терапии БП может являться изучение средств нейропротекторного действия. Как правило, нейропротекция представляет собой целенаправленное терапевтическое вмешательство, сохраняющее жизнеспособность нейронов черной субстанции, а сами нейропротекторы являются гетерогенной группой препаратов. К их числу можно отнести антагонисты

NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты, металлохелаторы, блокаторы кальциевых каналов, коэнзим Q10, креатин [7]. Ранее проведенные исследования показали, что потенциально эффективным нейропротекторным соединением является 4-гидрокси-3,5-ди-трет бутил коричная кислота (АТАСЛ), которая оказывает многофакторное действие на клетки головного мозга, включая подавление оксидативного стресса и повышение образования АТФ [8]. В связи с этим представляется актуальным изучение данного соединения на предмет возможной способности корректировать митохондриальную дисфункцию в условиях экспериментальной БП.

ЦЕЛЬ

В условиях экспериментальной БП оценить влияние соединения АТАСЛ на изменение активности митохондриальных ферментов в ткани головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 40 половозрелых крысах-самцах Wistar массой тела 210–230 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). На время исследования животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института в полипропиленовых клетках по 5 особей. Полнорационный экструдированный корм и воду водопроводную животные получали *ad libitum*. Подстил (гранулированную фракцию) меняли не реже чем 1 раз в 3 дня. Условия содержания исключали стрессирование животных: температура окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность 55–65% при 12-часовом цикле день/ночь. Оперативные манипуляции выполнены под хлоралгидратной анестезией (интраперитонеальная инъекция хлоралгидрата (PanReas Applichem, Испания), 350 мг/кг). Эвтаназию животных осуществляли после анестезии и забора биоматериала путем цервикальной дислокации. Концепция работы была одобрена локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол №8 от 07.07.2023), соответствовала положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0 [9].

Для моделирования БП крыс анестезировали, скальпировали теменную область и бором при периодическом охлаждении (0,9% раствор хлорида натрия) проделывали трепанационное отверстие, удаляли твердую мозговую оболочку. Согласно стереотаксическим координатам AP +0,4, ML -2,0 (от брегмы) и DV -3,3 (соответствуют полосатому телу) вводили 4 мкл раствора ротенона (Sigma-Aldrich, Германия) в конечной концентрации 5 мг/мл. Инъекцию осуществляли модифицированным шприцом Гамильтона (100 мкл) с канюлей и иглой G30. После инъекции игла оставалась в месте введения на протяжении 5 минут, после чего ее извлекали, ушивали рану. Шов обрабатывали 10% раствором повидон-йода («Бетадин», ЗАО ЭГИС, Россия). До пробуждения животных оставляли под согревающей лампой [10].

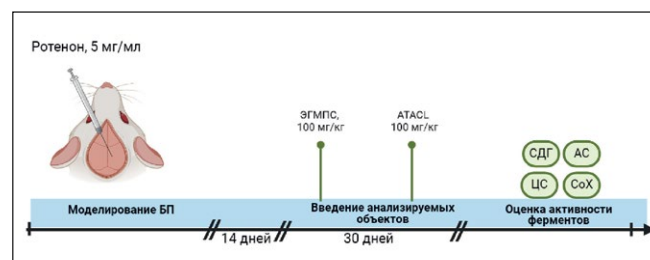
В ходе исследования были сформированы следующие экспериментальные группы (n=10 каждая группа): ЛО – ложнооперированные животные (к данной группе крыс применялись все последовательные процедуры, описанные при моделировании БП, за исключением введения ротенона); НК – негативный контроль (животные

с воспроизведенной БП, но не получавшие терапию); ЭМГПС – животные с воспроизведенной БП, получавшие препарат сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», НПК Фармасофт, РФ) в дозе 100 мг/кг; АТАСЛ – группа крыс с воспроизведенной БП, которой вводили анализируемое соединение 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричную кислоту в дозе 100 мг/кг [8]. В качестве препарата сравнения был выбран ЭМГПС, поскольку данный лекарственный препарат находит свое применение в терапевтических схемах лечения БП [11], а также оказывает влияние на изменение митохондриальной функции [12].

Референт и анализируемое соединение вводили перорально, начиная с 14 дня после введения ротенона и на протяжении 30 дней (одно введение в сутки). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

По истечении 30 дней животных под хлоралгидратной анестезией декапитировали, извлекали головной мозг и помещали на ледяную баню (температура не выше 40°C). Далее отделяли мозжечок, полушария гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 0,1% раствора бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Германия) + 215 ммоль маннита (Sigma-Aldrich, Германия) + 1 ммоль этиленгликольтетраацетата натрия (Sigma-Aldrich, Германия) + 75 ммоль сахарозы (Sigma-Aldrich, Германия) + 20 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (Sigma-Aldrich, Германия). Гомогенат центрифугировали в течение 2 минут при 1100g. Полученный супернатант повторно центрифугировали в градиенте перколлы (Sigma-Aldrich, Германия) в течение 10 минут при 18000g. Вторичный супернатант использовали для проведения анализа.

Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндифенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм. Среда реакции содержала 40 мкМ дихлорфенолиндифенола + 1 мМ KCN + 10 мкМ ротенона и 50 мкМ кофермента Q2. Реакцию инициировали добавлением 10 мМ сукцината. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Активность цитохром-с-оксидазы (CoX) также определяли спектрофотометрически в ходе реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм. Среда инкубации содержала цитохрома С (II) – 15 μM и додецилсульфат

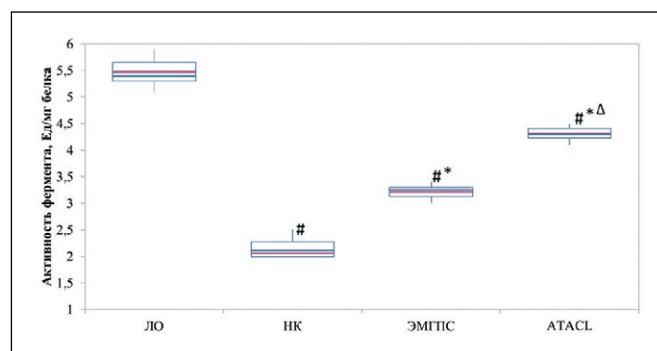


Примечания: БП – болезнь Паркинсона; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; АК – аконитаза; ЦС – цитратсинтаза; CoX – цитохром-с-оксидаза. Авторское изображение выполнено с использованием ресурса <https://www.biorender.com>

Note: PD – Parkinson's disease; SDH – succinate dehydrogenase; AC – aconitase; CS – citrate synthase; CoX – cytochrome c oxidase. The author's image is made using the resource <https://www.biorender.com>

Рисунок 1. Дизайн исследования.

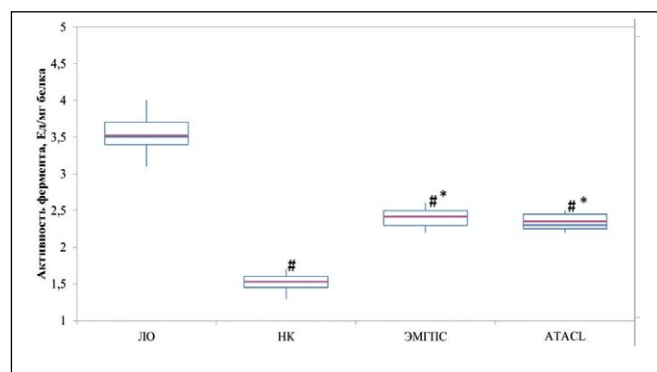
Figure 1. Design of the study.



Примечания: на box plot синяя линия – медианное значение, красная линия – среднее значение; # – достоверно относительно ЛО (критерий Даннета, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших ЭМГПС (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).
Note: on the box plot, the blue line is the median value, the red line is the average value; # – significant to SO (Dunnet test, $p < 0,05$); * – significant to NC (Newman – Keulse test, $p < 0,05$); Δ – significant to animals treated by EMHPS (Newman – Keulse test, $p < 0,05$).

Рисунок 2. Влияние 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности цитратсинтазы в ткани головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона.

Figure 2. The effect of the 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl cinnamic acid and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the change in citrate synthase activity in brain tissue in rats with experimental Parkinson's disease.

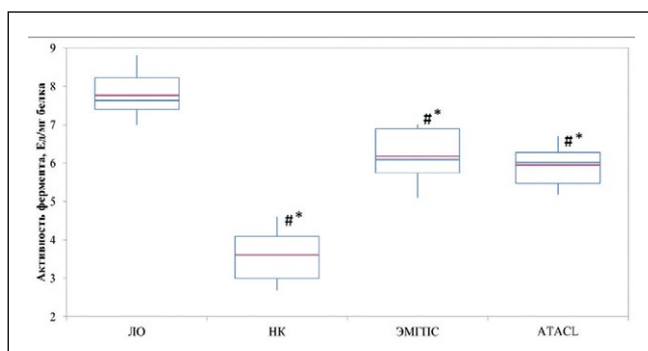


Примечания: на box plot синяя линия – медианное значение, красная линия – среднее значение; # – достоверно относительно ЛО (критерий Даннета, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).
Note: on the box plot, the blue line is the median value, the red line is the average value; # – significant to SO (Dunnet test, $p < 0,05$); * – significant to NC (Newman – Keulse test, $p < 0,05$).

Рисунок 3. Влияние 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности сукцинатдегидрогеназы в ткани головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона.

Figure 3. Effect of the 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl cinnamic acid and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the change in succinate dehydrogenase activity in brain tissue in rats with experimental Parkinson's disease.

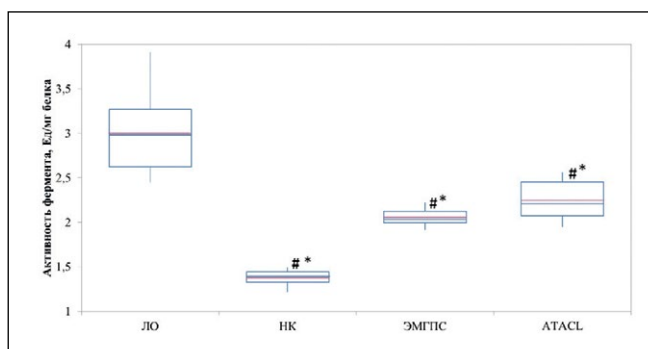
натрия 0,03% раствор. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Активность цитратсинтазы (ЦС) оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на определении окрашенных продуктов реакции деградации 5,5'-ди-тиобис-(2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата при 412 нм. Среда реакции содержала: 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойную кислоту – 0,1 мМ, ацетил-КоА 50 мМ и оксалоацетат 50 мМ. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Активность аконитазы (АС) оценивали спектрофотометрически при 340 нм,



Примечания: на box plot синяя линия – медианное значение, красная линия – среднее значение; # – достоверно относительно ЛО (критерий Даннета, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).
Note: on the box plot, the blue line is the median value, the red line is the average value; # – significant to SO (Dunnet test, $p < 0,05$); * – significant to NC (Newman – Keulse test, $p < 0,05$).

Рисунок 4. Влияние 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности цитохром-с-оксидазы в ткани головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона.

Figure 4. Effect of the 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl cinnamic acid and ethylmethylhydroxypyridine succinate on changes in cytochrome c oxidase activity in brain tissue in rats with experimental Parkinson's disease.



Примечания: на box plot синяя линия – медианное значение, красная линия – среднее значение; # – достоверно относительно ЛО (критерий Даннета, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).
Note: on the box plot, the blue line is the median value, the red line is the average value; # – significant to SO (Dunnet test, $p < 0,05$); * – significant to NC (Newman – Keulse test, $p < 0,05$).

Рисунок 5. Влияние 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности аконитазы в ткани головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона.

Figure 5. The effect of the 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl cinnamic acid and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the change in aconitase activity in brain tissue in rats with experimental Parkinson's disease.

в ходе сопряженной аконитаза-изоцитратдегидрогеназной реакции путем регистрации образовавшегося НАДФН [8].

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с пост-тестом Ньюмена – Кейлса и непараметрические методы статического анализа – тест Краскела – Уоллиса с постпарным сравнением в тесте Данна. Сравнение с ЛО группой животных осуществляли с использованием критерия Даннета. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа изменения активности ЦС (**рисунок 2**) было установлено, что у НК группы крыс по отношению к ЛО животным активность данного фермента уменьшилась на 62,3% ($p < 0,05$). В то же время применение ЭМГПС и АТАСЛ способствовало повышению активности ЦС относительно НК группы крыс на 56,3% ($p < 0,05$) и 109,7% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что у животных, получавших АТАСЛ, активность ЦС была на 34,2% ($p < 0,05$) выше, чем у крыс, которым вводили ЭМГПС.

Оценивая изменение активности СДГ (**рисунок 3**), отметим, что в группе нелеченых животных (НК) активность фермента снизилась на 56,6% ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем ЛО крыс. На фоне введения животным ЭМГПС и АТАСЛ наблюдалось увеличение активности СДГ по отношению к НК группе крыс на 57,7% ($p < 0,05$) и 53,6% ($p < 0,05$) соответственно.

Аналогичная тенденция изменения была установлена при изучении изменения активности СоХ (**рисунок 4**). Так, у НК группы крыс в сравнении с ЛО животными активность СоХ уменьшилась на 53,6% ($p < 0,05$). В то же время при применении ЭМГПС и АТАСЛ активность фермента увеличилась относительно показателя НК группы крыс на 71,7% ($p < 0,05$) и 65,0% ($p < 0,05$) соответственно.

Активность АС (**рисунок 5**) у крыс НК группы была ниже таковой у ЛО животных на 54,1% ($p < 0,05$). На фоне введения крысам ЭМГПС активность АС увеличилась относительно НК группы животных на 49,1% ($p < 0,05$), тогда как при применении АТАСЛ активность фермента повысилась на 63,1% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что статистически значимых отличий активности СДГ, СоХ и АС между группами животных, получавших ЭМГПС и АТАСЛ, не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что введение соединения АТАСЛ практически в равной степени с референтом – этилметилгидроксипириина сукцинатом способствует восстановлению активности митохондриальных ферментов: ЦС, АС, СоХ и СДГ. При этом отмечено, что у крыс, получавших АТАСЛ, активность ЦС была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у животных, получавших препарат сравнения. Полученные результаты могут свидетельствовать о многофакторном влиянии анализируемого соединения на изменение митохондриальной функции в ткани головного мозга крыс с БП. Известно, что митохондрии – главные энергетические станции клетки, структуры, находящиеся в постоянном динамическом равновесии, которое объединяет два взаимосвязанных процесса – митохондриальный биогенез и митофагию [13]. Определенный физиологический баланс данных реакций обеспечивает необходимый «контроль качества митохондрий» – преобладание функционально активных митохондрий над дефектными / дисфункциональными. В условиях БП помимо классического митохондриального дефекта, проявляющегося в виде дефицита активности комплекса I электрон-транспортной цепи митохондрий, наблюдается также нарушение процессов митофагии и биогенеза митохондрий [14].

Поскольку митохондриальный биогенез и митофагия – процессы, генетически детерминированные, изучение их с позиции биомаркерных изменений является трудоемкой задачей. Одним из наиболее общедоступных подходов к оценке изменения митохондриального биогенеза и митофагии, в том числе и при проведении фармакотерапии, является изучение активности ферментативных биомаркеров данных процессов. Так, об митохондриальном биогенезе можно судить по изменению активности СДГ и СоХ, а об интенсивности процесса митофагии свидетельствует активность ЦС [15].

Таким образом, наблюдаемые на фоне применения соединения АТАСЛ и референта изменения активности ЦС, СДГ и СоХ могут являться фактом, подтверждающим влияние данных объектов на митохондриальный биогенез и митофагию. Учитывая, что соединение АТАСЛ является производным гидроксикоричной кислоты – вещества, нативно встречающегося в некоторых растительных объектах, можно провести определенные параллели митохондриально-ориентированных свойств данного соединения и других природных соединений. Так, М. Ау и соавт. (2017) показали, что одним из механизмов, посредством которых кверцетин улучшает митохондриальную функцию, является усиление Parkin-зависимой митофагии, а также повышение скорости ресинтеза митохондриального белка [16]. Аналогичные результаты были продемонстрированы Т. Луо и соавт. (2023) для бергаптена – фуранокумарина, широко представленного в растительных объектах. В данном исследовании бергаптен подавлял липополисахарид-индуцированные провоспалительные реакции и связанный с ними пироптоз за счет восстановления митохондриального гомеостаза [17]. Митохондриально-ориентированные свойства другого природного объекта – байкалеина были продемонстрированы Х. Jin и соавт. (2023). Было установлено, что курсовое введение байкалеина способствовало повышению NIX-зависимых реакций митофагии в клетках гиппокампа мышей с депрессией [18]. Стоит отметить, что важным аспектом митохондриально-ориентированного действия соединения АТАСЛ можно считать повышения активности аконитазы. Аконитаза – железосернистый белок, играющий значимую роль в развитии митохондриальной дисфункции. Прежде всего, аконитаза катализирует одну из критических реакций цикла трикарбоновых кислот: переход цитрата в изоцитрат, в связи с чем дефицит активности данного фермента может негативно отражаться на ходе реакций окислительного фосфорилирования и соответственно синтеза АТФ. Также дисфункция аконитазы способствует генерации АФК, усугубляя повреждение клеточных компартментов посредством липопероксидативных процессов [19]. В связи с этим наблюдаемое на фоне применения соединения АТАСЛ восстановление активности аконитазы может положительно отражаться на ходе реакций синтеза макроэргических фосфатов и генерации АФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовое введение соединения АТАСЛ животным с БП способствует восстановлению активности митохондриальных ферментов: цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы,

цитохром-с-оксидазы и аконитазы. Это отражает существенное влияние данного соединения на митохондриальный гомеостаз, в частности реакции митохондриального биогенеза, митофагии, генерации АФК и синтеза АТФ.

Полученные данные позволяют предполагать актуальность дальнейшего изучения соединения АТАСЛ в качестве политаргетного нейропротекторного средства для лечения БП. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Дизайн работы был одобрен локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол №8 от 07.07.2023), соответствовал положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0.	Ethical expertise. The design of the work was approved by the Local Ethical Committee of the PMPI (Protocol No. 8 dated 07.07.2023), complied with the provisions of the EU Directive 2010/63 and the principles of ARRIVE 2.0.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-905.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
2. Alqahtani T, Deore SL, Kide AA, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis -An updated review. *Mitochondrion*. 2023;71:83-92.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.05.007>
3. Eldeeb MA, Thomas RA, Ragheb MA, et al. Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease. *Physiol Rev*. 2022;102(4):1721-1755.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2021>
4. Blagov A, Postnov A, Sukhorukov V, et al. Significance of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(1):36.
DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2901036>
5. Wright R. Mitochondrial dysfunction and Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2022;25(1):2.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00989-0>
6. González-Rodríguez P, Zampese E, Stout KA, et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. *Nature*. 2021;599(7886):650-656.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04059-0>
7. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, et al. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(5):821-829.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02115-8>
8. Pozdnyakov DI, Zolotykh DS, Larsky MV. The effect of cinnamic acid derivative on changes in the activity of mitochondrial respiratory chain complexes under conditions of experimental cerebral ischemia. *Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(6):50-54. [Поздняков Д.И., Золотых Д.С., Ларский М.В. Влияние производного коричной кислоты на изменение активности комплексов митохондриальной дыхательной цепи в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(6):50-54].
DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-06-09>
9. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020;18(7):e3000410.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
10. Chen CN, Wang MH, Soung HS, et al. L-Theanine Ameliorated Rotenone-Induced Parkinsonism-like Symptoms in Rats. *Neurotox Res*. 2022;40(1):241-258.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00451-w>

11. Bykov YuN, Bender TB. Medicinal methods of treatment of patients with Parkinson's disease. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;3-1(109):65-71. (In Russ.). [Быков Ю.Н., Бендер Т.Б. Медикаментозные методы лечения пациентов с болезнью Паркинсона. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;3-1(109):65-71].
12. Kirova Yul, Germanova EL. New aspects of the energotropic action of mexidol. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2018;62(4):36-40. [Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(4):36-40].
DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>
13. Clark EH, Vázquez de la Torre A, Hoshikawa T, Briston T. Targeting mitophagy in Parkinson's disease. *J Biol Chem*. 2021;296:100209.
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.014294>
14. Hicks AR, Reynolds RH, O'Callaghan B, et al. The non-specific lethal complex regulates genes and pathways genetically linked to Parkinson's disease. *Brain*. 2023;146(12):4974-4987.
DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awad246>
15. Picca A, Fait J, Auwerx J, et al. Mitophagy in human health, ageing and disease. *Nat Metab*. 2023;5(12):2047-2061.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00930-8>
16. Ay M, Luo J, Langley M, et al. Molecular mechanisms underlying protective effects of quercetin against mitochondrial dysfunction and progressive dopaminergic neurodegeneration in cell culture and MitoPark transgenic mouse models of Parkinson's Disease. *J Neurochem*. 2017;141(5):766-782.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.14033>
17. Luo T, Jia X, Feng WD, et al. Bergapten inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis via promoting mitophagy. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(9):1867-1878.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01094-7>
18. Jin X, Zhu L, Lu S, et al. Baicalin ameliorates CUMS-induced depression-like behaviors through activating AMPK/PGC-1α pathway and enhancing NIX-mediated mitophagy in mice. *Eur J Pharmacol*. 2023;938:175435.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175435>
19. Chen Y, Cai GH, Xia B, et al. Mitochondrial aconitase controls adipogenesis through mediation of cellular ATP production. *FASEB J*. 2020;34(5):6688-6702.
DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201903224RR>