

*На правах рукописи*

Даниелян Сирануш Артуровна

**Коррекция митохондриальной дисфункции производными коричной  
кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии  
головного мозга**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Волгоград  
2025

Работа выполнена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Поздняков Дмитрий Игоревич**, к.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

**Каленикова Елена Игоревна**, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Покровский Михаил Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу 400066 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ([www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Шаталова Ольга Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность проблемы**

Цереброваскулярные заболевания, в числе которых ишемический инсульт, остаются актуальной проблемой здравоохранения многих стран. Инсульт – одна из основных причин инвалидизации и смертности населения, что позволяет рассматривать вопрос не только в концепции проблем медицины, но и характеризует заболевание как социально и экономически значимое (Virani, S.S., Alonso, A., Benjamin, E.J., 2020). В Российской Федерации 20% от общего числа лиц, перенесших инсульт, составляют люди трудоспособного возраста. Порядка 100 тыс. повторных инсультов регистрируется в РФ ежегодно, только 13% лиц, перенесших инсульт, восстанавливаются полностью, 30% людей после перенесенного инсульта нуждаются в постоянной помощи, теряют дееспособность (Skvorcova, V.I., 2004; Литвинова, М.А., 2017). В 2016 году в мире было зарегистрировано 13,4 млн случаев возникновения инсульта, из которых около 87% - ишемический инсульт. Соответственно, ишемический инсульт остается важнейшей проблемой, а профилактика и терапия ишемических состояний входят в ряд главных задач современной медицины (Saini, V., Guada, L., Yavagal, D.R., 2021).

Фармакотерапии ишемического инсульта присущ комплексный подход, который включает применение таких групп ЛП, как тромболитические, церебропротекторные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие и т. д. (Renu, A., Millan, M., San Roman, L., et al., 2022). При этом обширный список средств, применяемых при ишемическом инсульте, обладает рядом побочных эффектов, что усложняет терапию и не совсем удовлетворяет требованиям специалистов (Ajoalabady A. et al, 2021). Соответственно, поиск новых эффективных средств, направленных на лечение и/или профилактику ишемического инсульта – задача, стоящая перед современной фармакологией и здравоохранением.

### **Степень разработанности темы**

Существующий сегодня широкий список препаратов для терапии цереброваскулярных патологий нельзя назвать совершенным ввиду того, что препараты способны вызывать осложнения у пациентов, перенесших инсульт. Другая проблема заключается в исследовании применяемых препаратов: единственный препарат с доказанной эффективностью — это тканевой активатор плазминогена (Алтеплаза), но из-за узкого терапевтического окна его нельзя считать эффективным и безопасным средством (Farina, M. et al, 2021).

В последние годы в мире возрастает интерес к ЛС растительного происхождения, что обосновано минимальным проявлением побочных эффектов и широким спектром фармакологических эффектов. Отдельным классом природных соединений, которые потенциально могут обладать церебропротекторными свойствами являются флавоноиды и производные коричных кислот (Grabska, A., Kobylecka, I., Szpakowski, P., 2023). Исследования последних лет показывают, что данные группы соединений способны проявлять антиоксидантное, ноотропное, метаболическое, гипогликемическое, противовоспалительное, эндотелиопротекторное действие, а также способны улучшать митохондриальную функцию (Lui, A., Hu, J., Yeh, T.S., et al, 2021).

Таким образом, поиск новых церебропротекторных средств среди фармакологически активных соединений растительного происхождения особо актуален и может стать новым перспективным направлением для профилактики и/или терапии цереброваскулярных заболеваний.

**Цель исследования.** Провести коррекцию митохондриальной дисфункции производными коричной кислоты и флавоноидами в условиях экспериментальной ишемии головного мозга.

**Задачи исследования:**

1. Провести фармакологический скрининг в ряду флавоноидов и производных коричной кислоты с целью выявления наиболее эффективного соединения в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс.
2. Выявить зависимость «доза-эффект» у соединения-лидера в условиях фокальной церебральной ишемии.
3. Изучить влияние соединения-лидера на объем зоны некроза, степень отека, концентрации лактата, пирувата и гомоцистеина в условиях церебральной ишемии.
4. Выявить потенциально возможные церебропротекторные механизмы действия у соединения-лидера в условиях экспериментальной фокальной ишемии головного мозга крыс:
  - провести оценку эндотелиопротекторной активности соединения-лидера;
  - оценить активность ферментов антиоксидантной защиты;
  - исследовать способность соединения-лидера подавлять нейровоспаление;
  - изучить влияние соединения-лидера на митохондриальную дисфункцию.

**Научная новизна исследования.** В ходе проведенного фармакологического скринингового исследования в ряду производных коричной кислоты и флавоноидов выявлено, что наибольшим церебропротекторным эффектом обладало соединение мальвидин.

Показано, что мальвидин в дозе 100 мг/кг обладает церебропротекторным действием на фоне фокальной церебральной ишемии.

Выявлено, что в дозе 100 мг/кг мальвидин обладает антиоксидантными, эндотелиопротекторными, противовоспалительными свойствами, а также улучшает митохондриальную функцию в условиях фокальной ишемии головного мозга.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе показано церебропротекторное действие мальвидина в дозе 100 мкг/кг на модели фокальной ишемии головного мозга у крыс, что выражается в нормализации метаболических нарушений, улучшении когнитивных и мнестических функций крыс, уменьшении степени отека и некроза головного мозга.

Выявлено, что аспектами церебропротекторного действия мальвидина в дозе 100 мкг/кг являются антиоксидантное, эндотелиопротекторное, противовоспалительное действия.

Показано, что в дозе 100 мг/кг мальвидин улучшает митохондриальную функцию на фоне фокальной ишемии головного мозга крыс.

**Методология и методы исследования.** Проведенное диссертационное исследование по оценке церебропротекторных свойств изучаемых соединений реализовано с использованием многотаргетного подхода, что характерно для фармакотерапии ишемического инсульта. Все эксперименты выполнены в соответствии этическим нормам работы и содержания экспериментальных животных. Диссертация выполнена с применением современных методов, оборудования, а также с использованием необходимого количества биологических моделей, соответствующим выполнению поставленных задач исследования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В ряду экспериментальных соединений растительного происхождения – производных коричной кислоты и флавоноидов наиболее эффективным

церебропротекторным действием в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс обладает мальвидин.

2. Наиболее выраженный церебропротекторный эффект в условиях фокальной ишемии мальвидин оказывает в дозе 100 мг/кг.

3. Установлено, что мальвидин способствует уменьшению размера зоны некроза, отека ткани головного мозга, понижает концентрацию лактата, пирувата, гомоцистеина, а также оказывает положительное влияние на когнитивные и мнестические функции в условиях фокальной церебральной ишемии в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Тест экстраполяционного избегания» и «Условная реакция пассивного избегания».

4. Выявлено, что мальвидин оказывает эндотелиопротекторное, антиромботическое действие, увеличивает активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты. В условиях церебральной ишемии мальвидин улучшает митохондриальную функцию, что выражается в увеличении активности митохондриальных комплексов (I, II, IV, V), усилении общей респирометрической функции, улучшении процессов гликолиза, а также коррекции работы митохондриальной мембраны, митохондриального мембранного потенциала и понижении концентрации кальция в гомогенате головного мозга крыс.

**Внедрение результатов научных исследований.** Результаты диссертационного исследования используются в рамках образовательного процесса на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии, кафедре органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Результаты диссертационного исследования представляют интерес для химиков при целенаправленном поиске веществ растительного происхождения с эффектами, способными корректировать нарушения, характерные для ишемических патологий различного генеза.

**Степень достоверности и апробация результатов.** О достоверности полученных результатов свидетельствуют использование известных экспериментальных моделей патологии, методического блока, широко описанных в литературе, высокотехнологичного оборудования, значительным объемом проведенных экспериментальных исследований, достаточными для корректной статистической обработки размерами выборок в каждом эксперименте, а также использованием общепринятых для медико-биологических исследований методов математической статистики.

Материалы работы представлены на всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2019), международной научно-практической конференции с международным участием «Взаимодействие науки и общества – путь к модернизации и инновационному развитию» (Тюмень, 2019), всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2020), международной научно-практической конференции с международным участием «Системная трансформация – основа устойчивого инновационного развития» (Новосибирск, 2020), международной научно-практической конференции с международным участием «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований» (Волгоград, 2022).

**Публикации.** По результатам и материалам диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, в том числе 7 рецензируемых в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 5 статей, индексируемых в базе данных Scopus.

**Личный вклад автора.** Автор активно принимал участие на всех этапах диссертационной работы. Выполнен сбор и анализ литературных источников, по которым

разработаны протоколы экспериментов, сформирован и проведен дизайн исследования, а также последующая обработка полученных результатов, которые отражены в научных публикациях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы собственных исследований, обсуждение результатов, общие выводы, научно-практические рекомендации и библиографический список, состоящий из 253 источников, из которых 39 отечественных и 214 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит таблиц – 10, рисунков – 22.

**Рекомендации:**

1. Перспективной стратегией является дальнейшее изучение мальвидина с целью создания на его основе церебропротекторного средства для терапии и/или профилактики ишемических поражений головного мозга.
2. Данные диссертационного исследования позволяют рекомендовать химикам-синтетикам целенаправленный поиск и синтез новых биологически активных соединений из класса антоцианов.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.**

Перспективным является более подробное изучение церебропротекторных свойств мальвидина на модели фокальной церебральной ишемии для более полного понимания механизма действия мальвидина.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В **первой главе** представлены эпидемиологические, патогенетические вопросы ишемического инсульта, роль митохондриальной дисфункции в «ишемическом каскаде», а также проблема фармакотерапии заболевания. Описаны основные характерные для производных коричной кислоты и флавоноидов фармакологические свойства. Выявлено потенциальное влияние исследуемых соединений на некоторые маркеры ишемического инсульта. Для веществ, взятых в фармакологический скрининг систематизированы основные фармакологические эффекты, представленные в различных литературных источниках.

Во **второй главе** диссертационной работы описаны материалы и методы исследования, изложена структура и дизайн исследования. Подробно описаны все применяемые в диссертации методы.

**Третья глава** исследования посвящена выявлению наиболее эффективной дозы соединения-лидера.

В **четвертой главе** изучали возможные механизмы действия соединения-лидера, в том числе влияние мальвидина на митохондриальную дисфункцию в условиях ишемии головного мозга.

### **Дизайн исследования**

Эксперимент проведен на 392 крысах-самцах линии Wistar, массой 220–240 граммов. В диссертационном исследовании изучена церебропротекторная активность флавоноидов и производных коричной кислоты, которые являются коммерческими субстанциями производства Hunan Warrant Pharmaceutical (Китай). В каждом блоке исследований формировались группы ложнооперированных (ЛО) - первая группа; животных негативного контроля (НК) – вторая группа, которым воспроизводили необратимую окклюзию правой средней мозговой артерии (Назарова Л.Е., 2011), другие группы были представлены крысами, получавшими исследуемые субстанции в дозе 100 мг/кг (Kumar S. et.al, 2013, Wang

Х. et.al., 2014) и препараты сравнения: мексидол в дозе 100 мг/кг (Кирова Ю.И. и др., 2020) и ацетилцистеин в дозе 150 мг/кг (Tardiolo G., 2018).

На первом этапе работы проводили фармакологический скрининг. Все изучаемые объекты и препараты сравнения вводили интрагастрально после пробуждения крыс и на протяжении 3-х суток после моделирования ишемии головного мозга. Регистрировали следующие показатели: концентрация лактата, пирувата (с применением стандартных реактивов производства НПФ «Арбис +», Санкт-Петербург, Россия) и гомоцистеина (с использованием стандартного набора реактивов «DiaSys», Германия), зону некроза (Назарова Л.Е., Дьякова И.Н., 2011) и степень отека (Hayashi T., 2001) мозговой ткани. Также исследовали поведенческую и психо-эмоциональную активность животных в тестах Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) [Sestakova N., 2013; Walf A.A., 2007], Открытое поле (ОП) (Буреш Я., 1991; Воронина Т.А., 2000), тест экстраполяционного избавления (ТЭИ) (Бондаренко Н.А., 1990; Bondarenko N.A., 2017) и условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) (Воронина, Т.А., 2000; Sestakova N., 2013). В ходе проведенного исследования, по совокупности данных, в качестве «соединения-лидера» было выбрано вещество мальвидин.

На втором этапе работы оценивали зависимость «доза-эффект» соединения-лидера в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг и 200 мг/кг.

В третьей главе были оценены потенциально возможные механизмы действия соединения-лидера, включающие изучение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, которую определяли по изменению скорости мозгового кровотока на фоне введения модификаторов синтеза NO. В роли таковых выступали: ацетилхолин (АЦХ) 0,1 мг/кг (Sigma-Aldrich), L-аргинин 150 мг/кг (Panreac), нитро-L-аргинин метиловый эфир (L - NAME) 15 мг/кг (Sigma-Aldrich). Антитромботическая функция сосудистого эндотелия оценивалась по изменению скорости и степени агрегации тромбоцитов. Эксперимент воспроизводили на двухканальном лазерном агрегометре АЛАТ – 2 «БИОЛА» (НПФ «БИОЛА», Россия) по методике G. Vorn в модификации Габбасова (Габбасов З.А., 1989) на модели АДФ-индуцированной агрегации. Также было изучено влияние соединения-лидера на активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты. В связи с чем была определена активность супероксиддисмутазы (СОД) (Чумаков В.Н., 1977), глутатионпероксидазы (ГП) (Pierce S., 1978), каталазы (Королук М.А., 1988). Иммуноферментные исследования проводили с применением системы микропланшетного ридера Tecan «InfiniteF50». В работе использовали видоспецифичные наборы реактивов производства «Cloudclone», а также стандартные протоколы ИФА анализа, прилагаемые к каждому набору. В гомогенате головного мозга экспериментальных животных оценивали изменение содержания: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Отдельный блок экспериментов диссертационного исследования был посвящен изучению влияния мальвидина на митохондриальную дисфункцию на фоне ишемии головного мозга. С этой целью были проведены следующие экспериментальные блоки: Изучение влияния мальвидина на общую респирометрическую функцию (Redmann M. et al., 2018), оценка изменения митохондриального мембранного потенциала и латентного времени открытия митохондриальной поры на фоне введения мальвидина с использованием спектрофотометрического метода. Дополнительно изучали влияние мальвидина на концентрацию кальция в гомогенате головного мозга (Камышников В.С., 2009; Patel S.P., 2014).

**Статистическая обработка.** Результаты, полученные в ходе экспериментов, обрабатывали методами вариационной статистики с применением программного обеспечения «STATISTICA 6.0». Полученные данные проверялись на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы- ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейсла и непараметрические методы статического анализа – тест Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ .

### Результаты собственных исследований Фармакологический скрининг

Результаты теста «ОП» представлены в таблице 1. По совокупности всех показателей можно говорить об эффективности мальвидина, который статистически значимо превосходил мексидол (время в центральном квадрате, время в открытом квадрате, число переходов, число свешиваний) и ацетилцистеин (время в центральном квадрате, время в открытом квадрате, время в закрытом квадрате, количество актов груминга, число свешиваний и стоек) (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка двигательной, ориентировочно-исследовательской активности и психоэмоционального статуса тесте «Открытое поле» на фоне фокальной ишемии «Открытое поле» в условиях фокальной церебральной ишемии

Исследуемые группы, (n=6)	Показатели				
	Пересечения квадратов, ед.	Стойки, ед.	Заглядывания, ед.	Время в центральном квадрате, сек.	Груминг, ед.
ЛО	12,9±1,32	4,1±0,61	5,71±0,46	2,6±0,52	3,8±1,03
НК	5,67±0,8#	1,33±0,11#	1±0,33#	33,83±3,48#	13,67±4,4#
Мексидол	25,33±2,3* (4,66 раз)	6±0,45* (4,5 раз)	2,5±0,4* (2,5 раз)	17,17±5,7* (1,97 раза)	6,2±0,7* (2,2 раза)
Ацетилцистеин	26,2±1,35*(4,6 2 раз)	6,6±2,56* (4,96 раз)	3,2±0,47* (3,2 раз)	7,2±0,2* (4,69 раза)	3,2±0,75 (4,27 раза)
Диосмин	25,4±7,86* (4,48 раз)	6,8±1,87* (5,2 раз)	3,2±0,4* (3,3 раз)	5,4±1,08* (6,24 раз)	1,8±0,94* (7,6 раз)
Гесперидин	21,33±7,25* (3,7 раз)	5,17±1,73* (3,8 раз)	3,83±1,07* (3,83 раз)	7,33±1,15* (4,62 раз)	12±1,83
Хризантемин	18,6±5,9* (3,3 раз)	3,4±1,01* (2,5 раз)	2,1±0,8* (2,1 раз)	4,2±0,31* (8,0 раз)	12,6±1,85
Хризин	25±8,41* (4,4 раз)	3,83±1,34* (2,88 раз)	2,4±0,675* (2,1 раз)	5,1±1,76* (6,63 раз)	6,9±1,002
Мальвидин	34,17±3,5* (6,0 раз)	7,33±0,44* (5,5 раз)	3,7±0,4* (3,7 раз)	4,83±1,1* (7,0 раз)	4,22±0,5* (3,24 раз)



Куркумин	25,83±8,03* (78,0 %)	5,67±1,3* (76,5 раз)	1,2±0,47	2,3±0,61* (93,2%)	8,33±1,6
Теафлавин	22,6±7,9* (3,9 раз)	4,2±1,43* (3,16 раз)	1,4±0,49	3,6±1,24* (9,4 раз)	9,8±2,14
Сорбиновая кислота	18,6±6* (3,28 раз)	4,6±1,26* (3,45 раз)	1,1±0,89	17,4±4,22* (48,5%)	7,4±1,02
Кофейная кислота	22,33±7,61* (3,94 раз)	4,33±1,4* (3,25 раз)	1,33±0,37	25,17±11,51	7,67±1,8
Галловая кислота	26,6±8,26* (4,69 раз)	6,4±2,88* (4,8 раз)	4,4±0,49* (1,33 раз)	5,4±1,92* (6,26 раз)	6,2±1,94*
Коричная кислота	23,17±10,2	6±0,87* (4,5 раз)	3,5±0,5* (3,5 раз)	7,33±1,95* (4,6 раз)	7,5±1,8
Гиперозид	21,4±5,21* (3,77 раз)	4,2±0,4* (3,16 раз)	1,2±0,4	6,4±1,45* (5,3 раз)	6,8±1,17
Глицитеин	26±8,21* (4,58 раз)	4,5±0,5* (3,38 раз)	1,7±0,43	3,75±1,77* (9,0 раз)	6,75±0,83

*Примечание: # - статистически значимо относительно ЛО группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); \* - статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); %, разы – увеличение числа пройденных квадратов, стоек, заглядываний и уменьшение времени в центральном квадрате и актов груминга животными в сравнении с группой НК.*

Результаты теста ПКЛ свидетельствуют о том, что мальвидин положительно влияет на двигательную, ориентировочно-исследовательскую активность животных на фоне ишемии головного мозга (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка уровня тревожности и двигательной активности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» в условиях церебральной ишемии крыс на фоне введения исследуемых соединений

Исследуемые группы, (n=6)	Показатели					
	Вр. в центр. кв., сек.	Вр. в откр. рук., сек.	Вр. в закр. рук., сек.	Груминг, ед.	Свешивания, ед.	Стойки, ед.
ЛО	9,1±0,4	32,3±1,6	78,6±1,2	3,8±0,6	4,3±0,67	11,4±1,38
НК	5,2±0,15#	15,8±1,25#	99±9#	22,2±2,56#	1,8±0,98#	2,4±0,8#
Мексидол	13±2,7* (150%)	47±2* (197,5%)	60±7,75* (39,4%)	12,83±3,6* (42,2%)	5,83±1,6* (223,8%)	7,83±1,86* (226,2%)
Ацетилцистеин	4,33±0,35* (16,7%)	12,83±4,5 (18,8%)	102,83±11,9	10,83±1,07* (51,2%)	3,5±1,71* (94,4%)	4,17±1,95* (37,75%)
Диосмин	4,2±1,34 (19,23%)	16,83±4,5	99,1±11,9	12,4±1,07* (44,0%)	6,5±1,7* (94,4%)	5,4±1,95 (125,0%)

Гесперидин	3,67±0,25* (29,4%)	31,33±6* (98,0%)	84,83±13,5 (14,3%)	9,7±0,76* (56,3%)	7,67±8,08 (326,1%)	6,17±1,57 (157,0%)
Хризантемин	1,6±0,73* (69,2%)	35±7,38* (121,5%)	83,4±9,6 (15,75%)	12±2 (45%)	6,2±5,08 (3,4 раза)	9,4±0,8* (291,6%)
Хризин	6,67±8,83 (28,26%)	21,67±7,2 (37,15%)	91,67±8,12 (7,4%)	0±0* (100%)	6,83±0,96* (244,2%)	5,5±1,6 (129,2%)
Мальвидин	2,17±0,34* (58,3%)	57,17±44* (261,8%)	60,67±10,9* (38,7%)	6,9±0,76* (68,9%)	7,7±1,39* (327,7%)	9,4±0,91* (296,6%)
Куркумин	3,5±0,72* (32,62%)	39±9,73* (146,8%)	61,17±10,7* (37,67%)	11,83±1,06* (46,7%)	4±11,91 (122,2%)	4,17±1,79 (73,75%)
Теафлавин	2±0,52* (61,6%)	32,17±11,3 (103,6%)	87±10,47 (12,12%)	21,33±1,8 (4,05%)	2,67±0,94 (48,3%)	1,83±0,26
Сорбиновая кислота	5,6±1,31 (34,17%)	21,2±9,3	94±10,2	20,8±1,16	3,4±1,85 (88,8%)	2,8±1,6 (16,6%)
Кофейная кислота	5,67±0,9	1,5±0,35*	112,83±6,5	22,7±8,4	0,67±0,49	5,17±1,21 (115,4%)
Галловая кислота	2,2±0,72* (57,69%)	39,8±2,03* (20,6%)	78,6±13,28 (151,89%)	17,1±0,9 (22,9%)	4,8±0,64* (166,6%)	4±0,74 (66,6%)
Коричная кислота	0,83±0,07* (84,0%)	52,17±14,7* (32,15%)	67,17±13,9 (32,1%)	11±3,91* (50,45%)	4,33±0,54* (140,5%)	4,5±1,22 (87,5%)
Гиперозид	6,6±0,8 (26,92%)	20,2±8,04 (132,6%)	93,2±7,4 (5,8%)	11±2,63* (50,45%)	4,2±1,61 (133,3%)	4±0,37 (66,6%)
Глицитеин	2,5±3,7 (51,9%)	36,75±17,1 (132,50%)	3±16,73 (16,16%)	21,25±7,8 (4,3%)	3,25±0,43 (80,5%)	3,8±1,86 (58,3%)

*Примечание: # - статистически значимо относительно ЛО группы (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); \* - статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); %, разы – снижение времени в центральном квадрате, в закрытом рукаве, актов груминга, а также повышение времени в открытом рукаве, числа переходов, свеиваний и стоек в сравнении с группой НК.*

Результаты поведенческой активности животных в ТЭИ и тесте УРПИ согласуются с тестами ОП и ПКЛ. Мальвидин эффективнее других соединений уменьшал латентное время подныривания крыс в ТЭИ, а также статистически значимо превзошел ацетилцистеин. В тесте УРПИ мальвидин выраженнее других соединений увеличивал латентное время захода крыс в темный отсек норы.

#### **Оценка влияния исследуемых соединений на степень некроза и отека ткани головного мозга**

В таблице 3 представлены результаты влияния экспериментальных соединений и препаратов сравнения на степень некроза и отека головного мозга крыс на фоне ишемического инсульта.

Таблица 3 – Влияние экспериментальных веществ и препаратов сравнения на степень зоны некроза и отека головного мозга

Группы (n=6)	Некроз (%)	Отек (%)
ЛО		73,45±1,405
НК	52,38±3,03#	84,69± 1,685#
Мексидол	28,56±1,65* (45,5%)	77,44 ± 1,98*(0,68%)
Ацетилцистеин	27,80±1,055*(46,9%)	75,33 ±1,09*(11,05%)
Куркумин	54,8±0,747	81,25 ± 0,4
Галловая кислота	46,61±2,425	77,05 ± 1,43*
Коричная кислота	37,99±1,507*(27,47%)	78,26 ± 0,6* (7,59%)
Теафлавин	37,82±1,414*(27,7%)	81,18 ± 0,315
Хризантемин	37,56±1,965*(28,29%)	75,83 ± 0,73*(10,46%)
Глицитеин	37,30±1,937*(28,7%)	81,01 ± 1,86
Диосмин	34,85±1,864*(33,46%)	77,365 ±0,675* (8,65%)
Гиперозид	34,65±0,753*(33,85%)	78,65 ± 1,285*
Сорбиновая кислота	34,31±1,029*(34,5%)	76,19 ± 0,685*(10,0%)
Гесперидин	31,27±0,765*(40,3%)	77,29 ± 0,47*(8,74%)
Хризин	28,07±3,121*(46,4%)	77,43 ± 0,99*(8,57%)
Мальвидин	24,21± 0,979* (53,78%)	75,51 ± 0,51*(10,83%)
Кофейная кислота	23,51±1,5*(55,1%)	76,24 ± 0,61*(9,97%)

Примечание: # - статистически значимо относительно ЛО группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p<0,05$ ); \* - статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p<0,05$ ); % - уменьшение размера зоны некроза и отека головного мозга по сравнению с группой НК.

По данным, представленным в таблице 3, видно, что из всех соединений, взятых в фармакологический скрининг, наиболее выраженным эффектом обладает соединение мальвидин. У крыс, получавших в качестве фармакологической поддержки мальвидин, отмечено уменьшение зоны некроза на 55,11% ( $p<0,05$ ) и гидратации ткани головного мозга на 10,83% ( $p<0,05$ ) в сравнении с группой крыс НК. В сравнении с препаратами сравнения отмечено, что мальвидин уменьшал зону некроза на 15,23% ( $p<0,05$ ) и 12,9% ( $p<0,05$ ) больше, чем введении мексидола и ацетилцистеина (Таблица 3).

Данные, представленные в таблице 4 позволяют говорить, что из всех исследуемых соединений, мальвидин наиболее выраженно способствует снижению концентрации молочной, пировиноградной кислот и гомоцистеина. У крыс, получавших мальвидин, наблюдалось понижение концентрации лактата на 28,1% ( $p<0,05$ ), пирувата на 46,86% ( $p<0,05$ ) и гомоцистеина на 32,26% ( $p<0,05$ ) относительно группы крыс НК. Относительно групп животных, которой вводили мексидол, у крыс, получавших мальвидин, концентрация пирувата в сыворотке крови крыс была ниже на 8,8% ( $p<0,05$ ), а молочной кислоты на 16,34% ( $p<0,05$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнений на концентрацию молочной, пировиноградной кислот и гомоцистеина

Группы, (n=6)	Лактат, ммоль/л	Пируват, мкмоль/л	Гомоцистеин, мкмоль/л
ЛО	1,08 ±0,1	100,38±1,144	10,27±0,675
НК	2,99±0,24#	200,68±15,601#	46,44±1,054#
Мексидол	2,57±0,16* (14,4%)	116,0±2,63* (42,19%)	26,65±1,018* (43,45%)
Ацетилцистеин	1,79±0,208* (40,13%)	97,26±2,818* (51,53%)	26,04±1,233* (43,93%)
Гесперидин	2,59±0,099* (13,37%)	110,41±7,769* (44,98%)	31,53±1,812* (32,1%)
Диосмин	2,37±0,105*(20,7%)	92,38±3,413*(53,97%)	32,29±1,081*(30,47%)
Хризантемин	2,65±0,11* (11,37%)	97,87±6,127* (57,95%)	36,64±1,19* (12,25%)
Хризин	2,77±0,124	84,38±4,937* (51,23%)	40,75±1,502* (21,1%)
Мальвидин	2,15±0,094* (28,1%)	106,64±3,19* (46,86%)	31,46±1,259* (32,26%)
Куркумин	2,72±0,125	149,95±2,817* (25,27%)	27,9±2,524* (39,92%)
Теафлавин	2,24±0,068* (25,08%)	116,89±5,82* (41,75%)	26,75±1,617* (42,39%)
Сорбиновая кислота	2,3±0,034* (23,07%)	104,41±5,82* (47,97%)	27,2±0,45* (41,43%)
Кофейная кислота	2,13±0,04* (28,76%)	102,07±3,48* (49,17%)	29,07±1,303* (37,4%)
Галловая кислота	2,02±0,079* (32,44%)	150,51±3,787* (25,0%)	36,0±0,863* (22,48%)
Коричная кислота	1,31±0,017* (56,18%)	129,9±6,969* (32,27%)	28,65±1,251* (38,3%)
Глицитеин	1,7±0,029* (43,14%)	165,44±4,805	41,94±1,074* (9,69%)
Гиперозид	1,41±0,019* (52,84%)	117,96±8,748* (41,22%)	25,88±1,258* (42,27%)

Примечание: # - статистически значимо относительно ЛО группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); \* - статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

Исходя из общего анализа данных, полученных на этапе фармакологического скринингового исследования, в качестве соединения-лидера было выбрано вещество, представляющее собой антоциан – мальвидин.

**Изучение зависимости «доза-эффект» соединения-лидера – мальвидина в условиях экспериментальной фокальной ишемии головного мозга.**

Для проведения дозозависимого исследования соединения-лидера было выбрано пять различных доз мальвидина: 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг. Для выявления наиболее эффективной дозы соединения изучали влияние различных доз на размер зоны некроза, концентрацию лактата и пирувата.

Дозозависимое изучение соединения-лидера – мальвидина в различных дозировках (25 мг/кг; 50 мг/кг; 100 мг/кг; 150 мг/кг и 200 мг/кг) показало, что мальвидин наиболее эффективен в дозе 100 мг/кг, о чем свидетельствует максимальное уменьшение размера зоны некроза, концентрации лактата и пирувата в данной дозе.

### **Оценка возможных механизмов церебропротекторного действия соединения-лидера мальвидина в условиях экспериментальной фокальной ишемии головного мозга крыс.**

Изучение эндотелиальной функции у крыс в условиях экспериментальной фокальной ишемии головного мозга показало, что мальвидин способствует восстановлению вазореактивности к АЦХ и L-NAME, а также к снижению проявления феномена «L-аргининового парадокса» при этом эффект был сопоставим с таковым у препаратов сравнения (Рисунок 1).

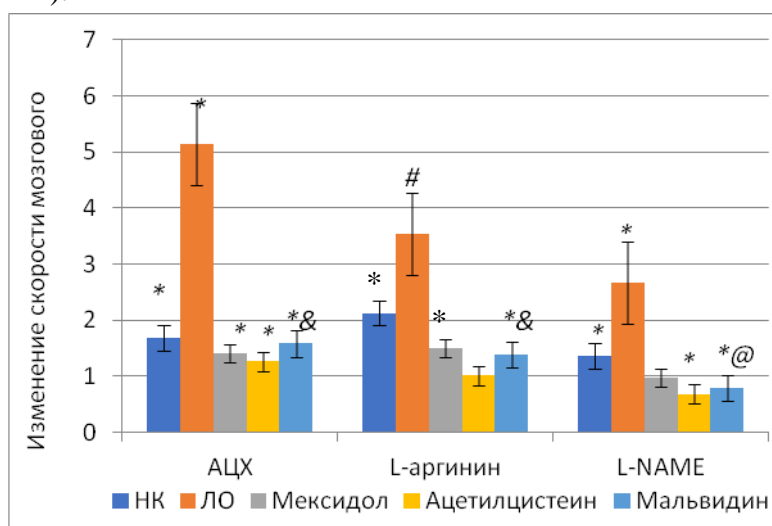


Рисунок 1 – Относительное изменение скорости локального мозгового кровотока в ответ на введение эндотелий - специфичных анализаторов

*Примечание:* \* – достоверно относительно исходного значения ( $p < 0,005$ ); # – достоверно относительно НК ( $p < 0,005$ ); @ – достоверно относительно мексидола ( $p < 0,005$ ); & – достоверно относительно ацетилцистеина ( $p < 0,005$ ).

Введение мальвидина крысам снижало степень агрегации тромбоцитов в 5,8 раз ( $p < 0,05$ ) и скорость в 4,47 раза ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс НК. Мальвидин превосходил референтные препараты, так степень и скорость агрегации тромбоцитов была ниже в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) относительно аналогичных данных мексидола, а скорость агрегации на 52% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой, получавшей ацетилцистеин (Таблица 5).

Таблица 5 – Изучение влияния мальвидина на агрегационную активность тромбоцитов в условиях церебральной фокальной ишемии

Группы, (n=10)	Степень агрегации (усл.ед.)	Скорость агрегации (усл.ед.)
ЛО	1,25±0,077	1,169±0,108
НК	33,4±2,303#	32,01±1,584#
Мексидол	16,585±4,7*	15,851±3,52*
Ацетилцистеин	4,612±0,688*	4,705±1,378* &
Мальвидин	5,675±0,930* @	7,159±1,514* @

Примечание: # - достоверно относительно группы ЛО ( $p < 0,05$ ); \* - достоверно относительно группы НК ( $p < 0,05$ ); & - достоверно относительно группы животных, получавшей ацетилцистеин (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); @ - достоверно относительно группы животных, получавшей мексидол (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); ЛО - группа ложнооперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля; Мексидол - группа животных, получавшая мексидол; Ацетилцистеин – группа крыс, которой вводили ацетилцистеин; Мальвидин – группа животных, получавшая мальвидин.

Следующий блок экспериментов по выявлению потенциального механизма действия мальвидина был посвящен оценке антиоксидантной активности соединения в условиях фокальной ишемии головного мозга (Рисунок 2,3).

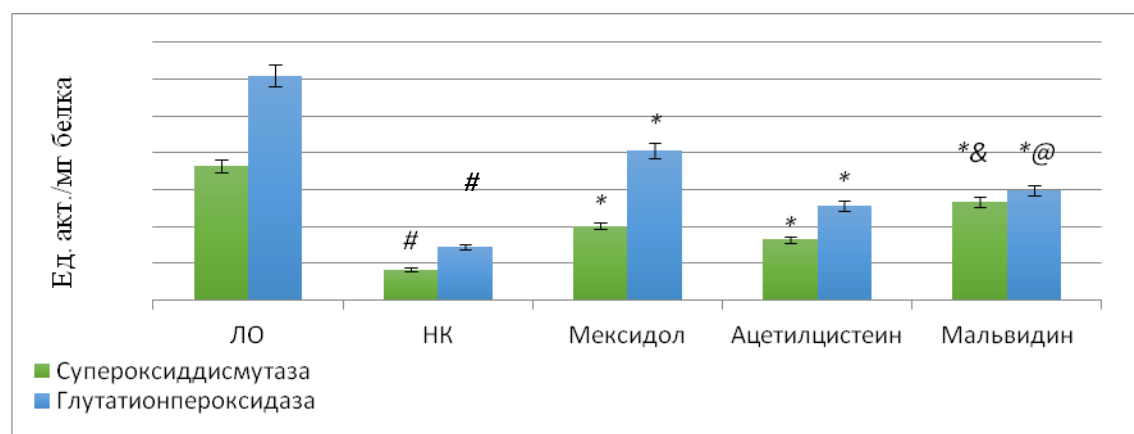


Рисунок 2 – Влияние препаратов сравнения и мальвидина на активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в супернатанте головного мозга крыс на фоне ишемии

Примечание: # - достоверно относительно ЛО группы (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); \* - достоверно относительно группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); & - достоверно относительно группы животных, получавшей ацетилцистеин (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); @ - достоверно относительно группы животных, получавшей мексидол (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

При введении мальвидина установлено повышение активности ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД) на 217% ( $p < 0,05$ ), глутатионпероксидазы (ГП) на 104,56% ( $p < 0,05$ ) и каталазы в 3,16 раза ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что мальвидин превосходил референтные препараты: относительно группы, которой вводили мексидол и ацетилцистеин активность СОД была увеличена на 32,05% ( $p < 0,05$ ) и на 61,76% ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 2,3).

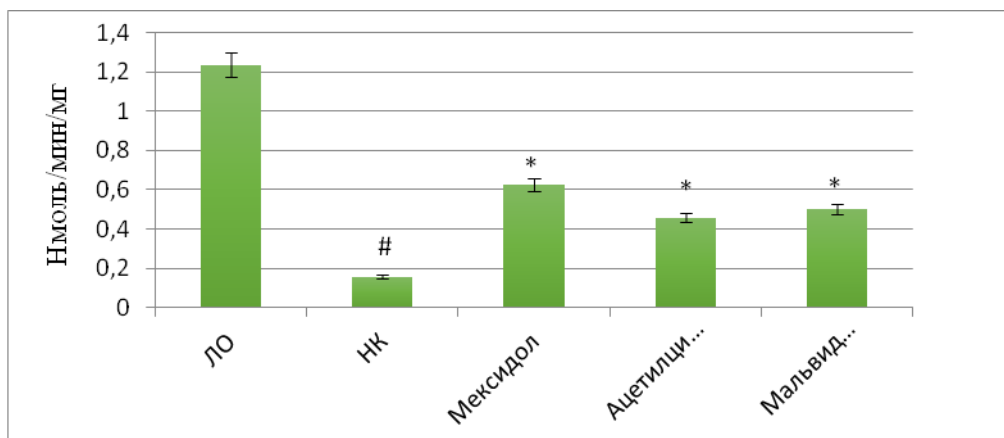


Рисунок 3 – Влияние препаратов сравнения и мальвидина на активность каталазы в супернатанте головного мозга крыс на фоне ишемии

Примечание: # - достоверно относительно ЛО группы крыс (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); \* - достоверно относительно группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

В группе крыс НК наблюдали повышение содержания провоспалительных цитокинов по отношению к группе ЛО крыс – ФНО на 48,4% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 на 18,4% ( $p < 0,05$ ). Введение животным ацетилцистеина привело к понижению концентрации ФНО на 49,4% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 на 27,6% ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс НК (Рисунок 4).

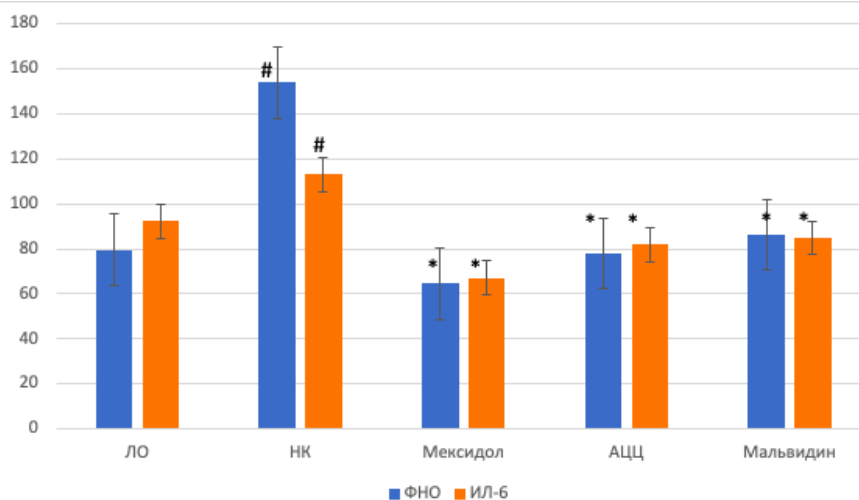


Рисунок 4 - Влияние мальвидина на концентрацию ФНО, ИЛ-6

Примечание: \* - статистически значимо относительно группы НК животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); # - статистически значимо относительно группы Л/О животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

Введение мексидола крысам способствовало также снижению ФНО на 58% ( $p < 0,05$ ), а ИЛ-6 на 40,7% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой крыс НК. При введении мальвидина было отмечено, что содержание ФНО (на 44% ( $p < 0,05$ )) и ИЛ-6 (на 25% ( $p < 0,05$ )) достоверно снижалось по сравнению с группой крыс, не получавшей фармакологической поддержки (Рисунок 4).

Заключительным этапом выявления потенциального механизма действия мальвидина было изучение влияния исследуемого соединения на митохондриальную функцию.

При введении мальвидина наблюдалось увеличение АТФ-генерирующей способности митохондрий в 3,72 раза ( $p < 0,05$ ) и повышение максимального уровня дыхания в 3,91 раза

( $p < 0,05$ ), тогда как респирометрическая емкость усиливалась в 4,13 раза ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс, получавших мексидол (Рисунок 5).

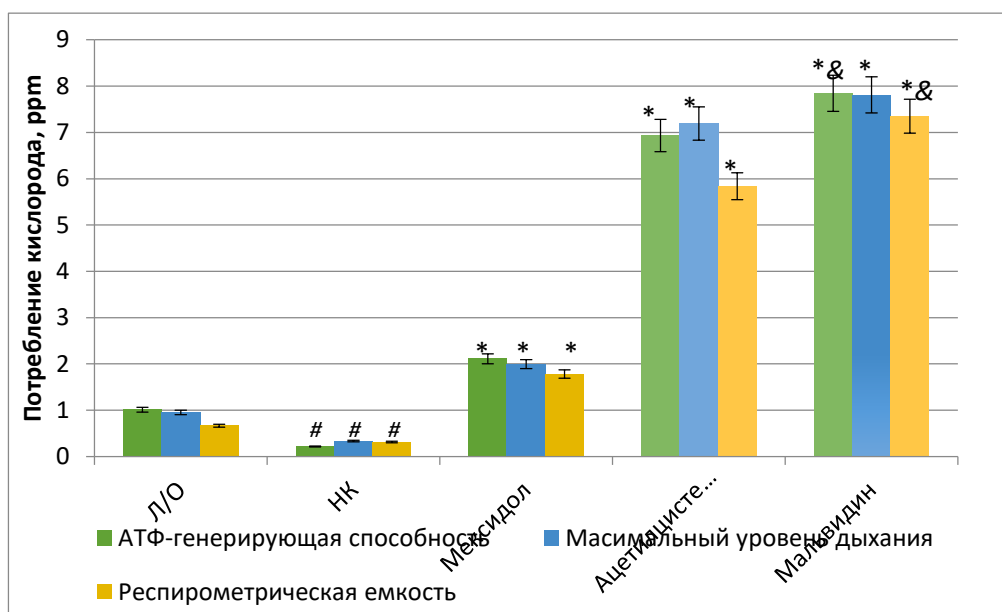


Рисунок 5 – Влияние препаратов сравнения и соединения-лидера на общую респирометрическую функцию митохондрий в условиях церебральной ишемии

Примечание: \* - статистически значимо относительно группы НК животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); # - статистически значимо относительно группы Л/О животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); & - достоверно относительно группы животных, получавшей ацетилцистеин (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

Мальвидин вызывал уменьшение интенсивности гликолиза в 9,4 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой крыс НК. Также установлено увеличение гликолитической емкости в 2,11 раза ( $p < 0,05$ ) и гликолитического резерва в 1,35 раза ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 6).

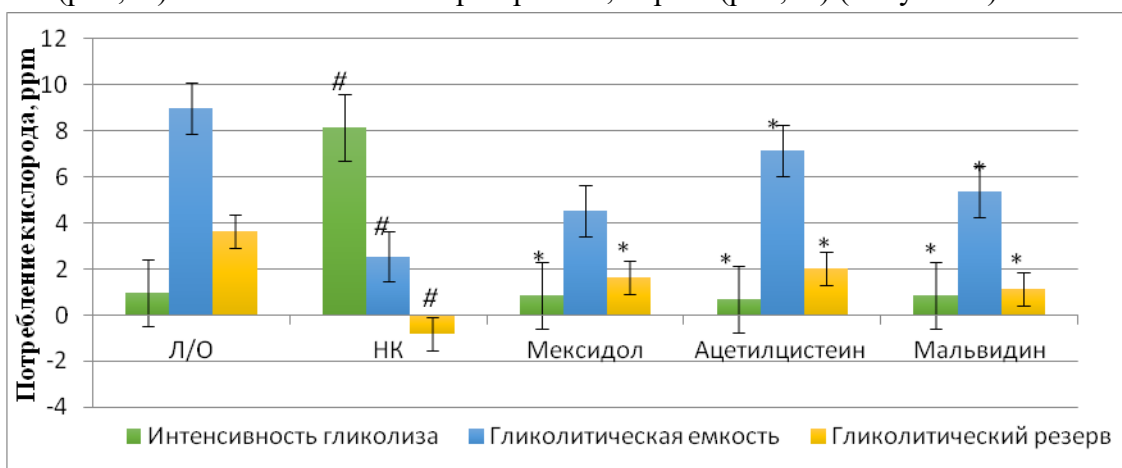


Рисунок 6 – Изменение процессов гликолиза на фоне введения препаратов сравнения и соединения-лидера в условиях церебральной ишемии

Примечание: # - статистически значимо относительно группы ЛО животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); \* - статистически значимо относительно группы НК животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

При введении мальвидина крысам установлено, что соединение увеличивает активность всех митохондриальных комплексов электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий. Мальвидин превзошел референтные препараты по влиянию на активность II –



НАДН-дегидрогеназного митохондриального комплекса (в 2,9 раза ( $p < 0,05$ )) и IV – Цитохром с-кислород-оксидоредуктазного митохондриального комплекса (в 10 раз ( $p < 0,05$ )), чем введение мексидола. В сравнении с группой ацетилцистеина, мальвидин повышал активность Цитохром с-кислород-оксидоредуктазный митохондриальный комплекса (в 3,6 раза ( $p < 0,05$ )) (Рисунок 7).

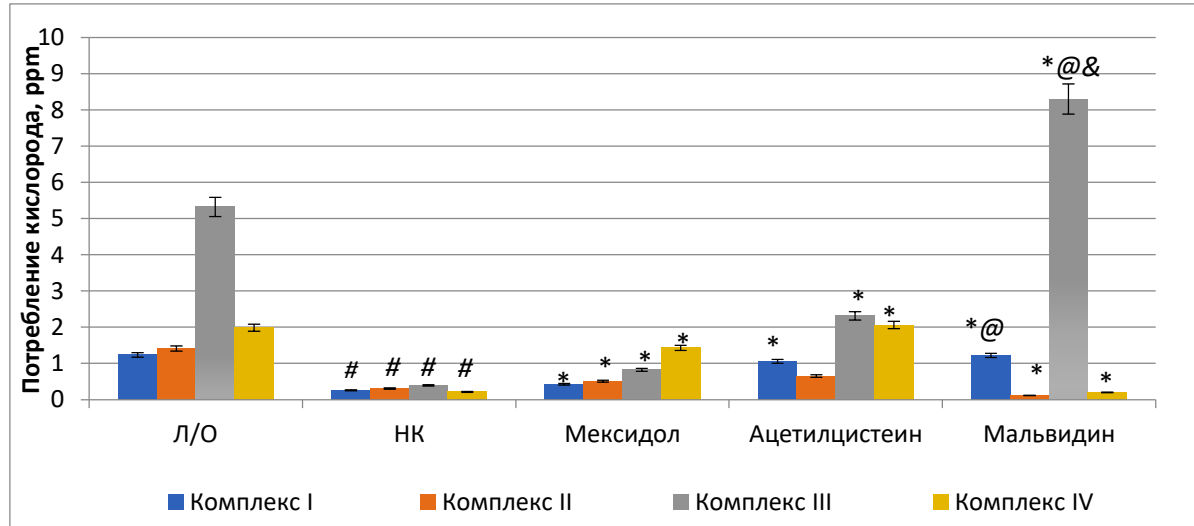


Рисунок 7 – Изменение активности комплексов митохондриальной дыхательной цепи под влиянием препаратов сравнения и соединения-лидера в условиях церебральной ишемии

*Примечание:* \* - статистически значимо относительно группы ЛО животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); & - достоверно относительно группы животных, получавшей ацетилцистеин (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); @ - достоверно относительно группы животных, получавшей мексидол (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).

Также дополнительно изучались важнейшие показатели функционального состояния митохондрий: митохондриальный мембранный потенциал ( $\Delta\Psi_m$ ) и латентное время открытия митохондриальной поры (mPTP), а также концентрация кальция в гомогенате головного мозга (Рисунок 8).

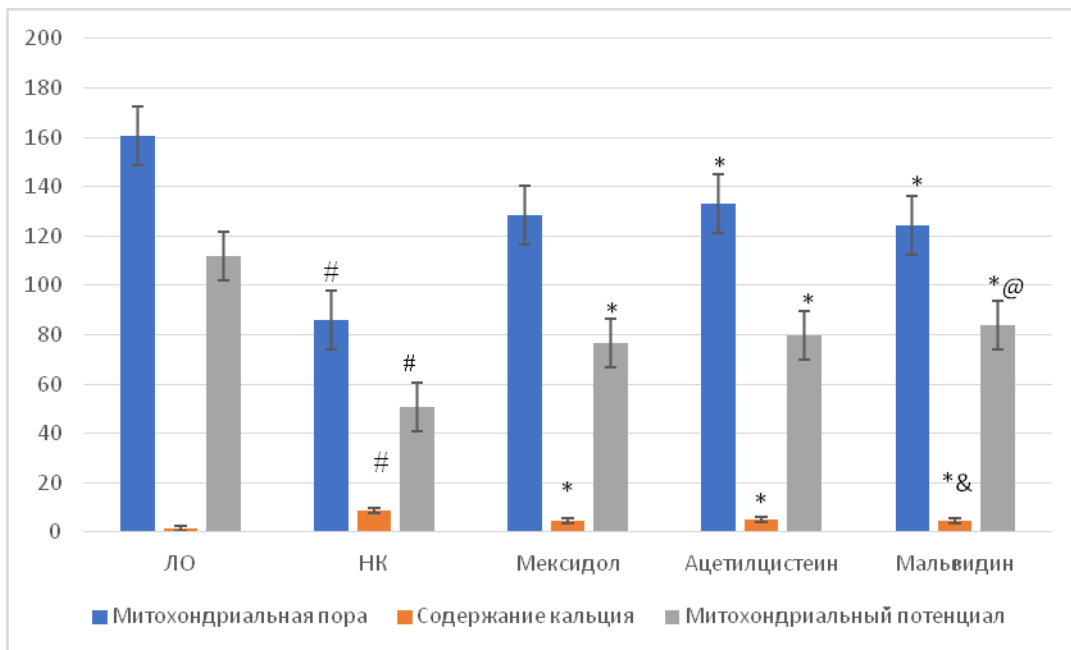


Рисунок 8 – Изменение латентного времени открытия митохондриальной поры, митохондриального потенциала и содержания кальция на фоне введения мальвидина в условиях фокальной ишемии

*Примечание: \* - статистически значимо относительно группы ЛО животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); # - статистически значимо относительно группы НК животных (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); & - достоверно относительно группы животных, получавшей ацетилцистеин (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ); @ - достоверно относительно группы животных, получавшей мексидол (критерий Ньюмена-Кейсла,  $p < 0,05$ ).*

В условиях фокальной ишемии головного мозга мальвидин приводил к понижению концентрации кальция в гомогенате мозга на 45,97% ( $p < 0,05$ ), увеличению латентного времени открытия митохондриальной поры на 44,33% ( $p < 0,05$ ) и митохондриального мембранного потенциала на 65,02% ( $p < 0,05$ ). Мальвидин более выраженно, чем мексидол увеличивал митохондриальный мембранный потенциал (на 9,5% ( $p < 0,05$ )). Мальвидин эффективнее ацетилцистеина на 9,6% ( $p < 0,05$ ) снижал содержание кальция в гомогенате головного мозга (Рисунок 8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного фармакологического скринингового исследования в ряду производных коричной кислоты и флавоноидов (13 соединений), было выявлено, что наибольшим церебропротекторным эффектом обладало соединение мальвидин. Стоит отметить, что аспектами механизма действия мальвидина выступают эндотелиопротекторное, антиоксидантное, метаболическое, противовоспалительное действия, а также положительное влияние соединения на митохондриальную функцию в условиях ишемии головного мозга. Опираясь на особенности патогенеза ишемического инсульта и химическую структуру соединения-лидера, можно говорить, что мальвидин обладает многотаргетным церебропротекторным механизмом действия, что соответствует требованию комплексной терапии цереброваскулярных заболеваний. Церебропротекторные свойства мальвидина можно связать с их положительным действием на митохондрии, что находит подтверждение в гипотезе о митохондриях, как о перспективной мишени для

средств, обладающих церебропротективным эффектом. Очевидно, что все эффекты мальвидина объединены в многокомпонентный пул, выступающий против гетерогенного патогенеза ишемического инсульта.

Соответственно, мальвидин является новым перспективным соединением растительного происхождения для профилактики и/или терапии цереброваскулярных патологий, а также представляет собой интерес для дальнейшего изучения с целью создания нового лекарственного препарата с церебропротекторной активностью.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе скрининга в ряду производных коричной кислоты и флавоноидов (13 соединений) установлено, что наиболее выраженным церебропротекторным действием обладает мальвидин, что обусловлено улучшением психо-эмоционального статуса и поисково-двигательной активности крыс в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Кроме того, мальвидин способствовал уменьшению зоны некроза на 53,78% ( $p < 0,05$ ) и отека на 10,83% ( $p < 0,05$ ), а также снижению концентрации лактата на 28,1% ( $p < 0,05$ ), пирувата на 46,86% ( $p < 0,05$ ), гомоцистеина на 32,26% ( $p < 0,05$ ). Мальвидин приводил к более выраженному уменьшению зоны некроза, чем введение мексидола на 15,23% ( $p < 0,05$ ) и ацетилцистеина на 12,9% ( $p < 0,05$ ).
2. Исследование доза-эффект мальвидина показало, что наиболее выраженное церебропротекторное действие соединение проявляет в дозе 100 мг/кг.
3. Мальвидин в дозе 100 мг/кг сохраняет вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов, о чем можно судить по реакции на эндотелийспецифические анализаторы. На фоне введения АЦХ и L-аргинина скорость кровотока возросла на 37,4% ( $p < 0,05$ ) и на 20,34% ( $p < 0,05$ ), L-NAME привел к снижению скорости кровотока на 31,1% ( $p < 0,05$ ). Мальвидин восстанавливает антитромбогенный потенциал эндотелия сосудов, что отражено в снижении степени агрегации тромбоцитов и скорости агрегации тромбоцитов в 5,9 раза ( $p < 0,05$ ) и 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) относительно группы НК.
4. Мальвидин увеличивает активность ферментов антиоксидантной системы: СОД на 217% ( $p < 0,05$ ), ГП на 104,56% ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 216,45% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе крыс НК. В сравнении с мексидолом, мальвидин повышал активность СОД на 32,05% ( $p < 0,05$ ) выраженнее. Относительно ацетилцистеина данный показатель был повышен на 61,76% ( $p < 0,05$ ).
5. Мальвидин на фоне фокальной ишемии головного мозга приводит к снижению уровня ФНО- $\alpha$  на 44% ( $p < 0,05$ ) и ИЛ-6 на 25% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой НК.
6. Применение мальвидина в условиях церебральной фокальной ишемии привело к улучшению митохондриальной функции, на что указывает восстановление респирометрической функции (усиление АТФ-генерирующей способности в 35,83 раза ( $p < 0,05$ ), максимального уровня дыхания в 23,38 раза ( $p < 0,05$ ) и респирометрической ёмкости на 23,49% ( $p < 0,05$ )). На фоне введения мальвидина наблюдалось увеличение АТФ-генерирующей способности митохондрий в 3,72 раза ( $p < 0,05$ ) и повышение максимального уровня дыхания в 3,91 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как респирометрическая ёмкость усиливалась в 4,13 раза ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс, получавших мексидол. Мальвидин привел к более выраженному возрастанию активности I митохондриального комплекса в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) и IV митохондриального комплекса в 10 раз ( $p < 0,05$ ), чем мексидол. Относительно

ацетилцистеина, мальвидин вызывал повышение активности IV митохондриального комплекса в 3,6 раза выраженнее ( $p < 0,05$ ).

7. Мальвидин снижал концентрацию кальция в гомогенате головного мозга на 45,97% ( $p < 0,05$ ), повышал латентное время открытия митохондриальной поры на 44,3% ( $p < 0,05$ ) и митохондриальный потенциал на 65,02% ( $p < 0,05$ ). Мальвидин способствовал более выраженному увеличению митохондриального потенциала на 9,5%, чем мексидол. У крыс, которым вводили мальвидин содержание кальция на 9,6% ( $p < 0,05$ ) оказалось ниже, чем у группы крыс, получавшей ацетилцистеин.

8. Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о целесообразности дальнейшего углубленного изучения церебропротекторных свойств мальвидина с целью создания на его основе средства для терапии и/или профилактики ишемического инсульта.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перспективной стратегией является дальнейшее изучение мальвидина с целью создания на его основе церебропротекторного средства для терапии и/или профилактики ишемических поражений головного мозга.

2. Данные диссертационного исследования позволяют рекомендовать химикам-синтетикам целенаправленный поиск и синтез новых биологически активных соединений из класса антоцианов.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Воронков, А.В. Дозозависимое изучение церебропротективных свойств мальвидина / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, **С.А. Нигарян (Даниелян)** // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2019. – № 2. – С. 3–11.
2. Воронков, А.В. Церебропротекторная активность мальвидина, гиперозида и глицистеина в условиях фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, **С.А. Нигарян (Даниелян)**, Д.И. Поздняков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – №7. – С.3-6.
3. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза / Воронков А.В. [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 20–30.
4. Воронков, А.В. Изучение ноотропной активности гесперидина и куркумина в условиях фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, **С.А. Нигарян (Даниелян)**, Д.И. Поздняков // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – Т.3. №75. – С. 107–111.
5. Воронков, А.В. Изучение церебропротекторных свойств некоторых флавоноидов и производных коричной кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга крыс / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, **С.А. Нигарян (Даниелян)** // Крымский терапевтический журнал. – 2019. №3. – С. 71-76.
6. Воронков, А.В. Церебропротективное действие некоторых фенолокислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, **С.А. Нигарян (Даниелян)** // Фармация и фармакология. – 2019. – Т.7. №6. – С.332-338.

7. Воронков, А.В. Изучение церебропротективных свойств хризина и хризантемина в условиях фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, **С.А. Нигарян (Даниелян)** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т.15. №1. – С.112-116.
8. Ethylmethylhydroxypyridine succinate, acetylcysteine and choline alphoscerate improve mitochondrial function under condition of cerebral ischemia in rat / Pozdnyakov D.I. [et al.] // Bangladesh J Pharmacol. – 2019. Т.14. Р.152-158.
9. **Даниелян, С.А.** Исследование антиоксидантной активности мальвидина в условиях ишемии головного мозга / **С.А. Даниелян**, Д.И. Поздняков // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – №3. – С.71-76.
10. Нигарян, С.А. Изучение влияния глицетеина на респирометрическую функцию митохондрий / **С.А. Нигарян (Даниелян)** // Системная трансформация – основа устойчивого инновационного развития: сборник статей междунар. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Новосибирск, 25 ноября 2020 г. – Уфа: Аэтерна. – 2020. – С.3.
11. Нигарян, С.А. Влияние хризантемина на поведенческий статус и когнитивный дефицит в условиях церебральной ишемии / **С.А. Нигарян (Даниелян)** [и др.] // Беликовские чтения: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск. – 2019. – С. 152-159.
12. **Нигарян, С.А. (Даниелян)** Ноотропная активность гиперозида и глицетина в условиях фокальной ишемии головного мозга / **С.А. Нигарян (Даниелян)**, А.В. Воронков, Д.И. Поздняков // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс. – 2019. – С. 128.
13. **Нигарян, С.А. (Даниелян)** Влияние коричной и 4-гидрокси-3,5-дитрет-бутилкоричной кислоты на поведение крыс в тестах УРПИ и ТЭИ / **С.А. Нигарян (Даниелян)**, А.В. Воронков, Д.И. Поздняков // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс. – 2019. – С. 127.
14. **Нигарян, С.А. (Даниелян)** Гесперидин уменьшает зону некроза и отек головного мозга в условиях экспериментальной церебральной ишемии / **С.А. Нигарян (Даниелян)**, А.В. Воронков, Д.И. Поздняков // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс. – 2019. – С. 127.
15. **Нигарян, С.А. (Даниелян)** Хризин в тесте приподнятый крестообразный лабиринт в условиях церебральной ишемии / **С.А. Нигарян (Даниелян)** // Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований: сборник статей междунар. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Волгоград, 10 февраля 2022 г. – Уфа, Аэтерна. – 2022. – С.145-146.
16. **Нигарян, С.А. (Даниелян)** Изучение влияния некоторых флавоноидов на респирометрическую функцию митохондрий в условиях фокальной ишемии головного мозга / **С.А. Нигарян (Даниелян)**, Д.И. Поздняков // Взаимодействие науки и общества – путь к модернизации и инновационному развитию: сборник статей междунар. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Тюмень, 11 сентября 2019 г. – Уфа: Аэтерна, 2019. – С.90-92.
17. **Нигарян, С.А. (Даниелян)** Влияние нового производного хромон-3-альдегида на мышечную функцию в условиях истощающих физических нагрузок / А.В. Воронков

[и др.] // Беликовские чтения: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск. – 2019. – С.172-178.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

НК – негативный контроль

ЛО – группа ложнооперированных животных

ПКЛ – тест «приподнятый крестообразный лабиринт»

ОП – тест «открытое поле»

ТЭИ – тест «экстраполяционного избегания»

УРПИ – тест «условный рефлекс пассивного избегания»

АЦХ – ацетилхолин

L – NAME – нитро-L-аргинин метиловый эфир

СОД – супероксиддисмутаза

ГП – глутатионпероксидаза

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ИЛ-6 – интерлейкин-6

$\Delta\Psi_m$  – митохондриальный мембранный потенциал

mPTP – митохондриальная пора

**ДАНИЕЛЯН СИРАНУШ АРТУРОВНА**

**КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
ПРОИЗВОДНЫМИ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ И ФЛАВОНОИДАМИ В  
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук