

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-3-7

## ВЛИЯНИЕ 3-[(Е)-3-(3,5-ДИТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-3-ОКСОПРОП-1-ЕНИЛ]-6-МЕТОКСИ-ХРОМЕН-4-ОНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Д. И. Поздняков<sup>1</sup>, В. М. Руковицина<sup>1</sup>, В. Т. Абаев<sup>2</sup>,  
Э. Т. Оганесян<sup>1</sup>, М. В. Ларский<sup>1</sup>

Исследовано влияние 3-[(е)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-она в дозах 25, 50, 100, 200 и 400 мг/кг на активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы), концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-активные продукты и диеновые конъюгаты) и содержание митохондриального пероксида водорода в головном мозге крыс линии Вистар с фокальной ишемией. Соединение в дозе 50 мг/кг (внутрь, 1 раз в сутки на протяжении 3 дней после моделирования ишемии) повышало активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты в среднем в 2,3 раза ( $p \leq 0,05$ ), снижало концентрацию продуктов перекисного окисления липидов в сопоставимой с препаратом сравнения (этилметилгидроксипиридина сукцинат) степени (в среднем в 2 раза,  $p \leq 0,05$ ), превосходя при этом последний по степени влияния на уровень митохондриальной перекиси водорода на 28,9 % ( $p \leq 0,05$ ). В дозах 25 и 100 мг/кг исследуемое соединение также способствовало восстановлению антиокислительного статуса клеток, тогда как в дозах 200 и 400 мг/кг значимых изменений про/антиоксидантного состояния в головном мозге крыс отмечено не было.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; нейропротекция; антиоксиданты; производные 3-формилхромена; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт является второй по значимости причиной смертности, на долю которой приходится около 9 % всех случаев летальных исходов. Согласно статистике ВОЗ, ежегодно от ишемического инсульта страдают более 15 млн. человек, из них 6 млн. человек умирают в острой фазе, а 5 млн. приобретают инвалидность [18]. Установлено, что неотъемлемой частью патогенеза ишемического инсульта является окислительный стресс. Известно, что окислительный стресс развивается из-за дисбаланса между генерацией активных форм кислорода (АФК) и процессами их детоксикации эндогенной антиоксидантной системой. АФК участвуют в непосредственном повреждении нейронов как на ранних, так и на поздних стадиях инсульта. Во время начальной фазы инсульта нейротоксичность АФК связана с развитием энергодифицита,

глутаматно-кальциевой эксайтотоксичности и нитро-окислительного стресса [19]. Возникающий в следствие недостаточности кровоснабжения энергетический дефицит способствует снижению активности мембранных АТФ-зависимых ионных каналов и электрохимического градиента. В результате усиливается вход  $Ca^{2+}$  в клетку и запускается глутаматергический каскад повреждения, сопряженный с активацией кальмодулина, который отвечает за увеличение активности нейрональной синтазы окиси азота (nNOS). Кроме того, по независимому от кальмодулина пути происходит активация индуцируемой изоформы синтазы оксида азота (iNOS), что в совокупности с ростом каталитических свойств nNOS приводит к гиперпродукции NO [10]. Несмотря на то, что окись азота непосредственно не оказывает нейротоксического действия, она может реагировать с супероксид-радикалом (митохондриального происхождения) с образованием пероксинитрита – чрезвычайно цитотоксичной реактивной формы азота.

Во время вторичной фазы инсульта АФК генерируются активированной микроглией/периферическими иммунными клетками с развитием нейровоспаления [20]. Кроме того, АФК способствуют активации мат-

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11.

<sup>2</sup> Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова, Россия, Республика Северная Осетия — Алания, 362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44 – 46.

риксных металлопротеиназ, которые разрушают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Увеличенная проницаемость ГЭБ способствует повышенной миграции иммунных клеток в головной мозг (ГМ). Проникающие в ГМ фагоцитарные клетки также способны генерировать АФК, посредством увеличенной активности миелопероксидазы — фермента, катализирующего образование хлорноватистой кислоты. Кроме того, повышение активности НАДФН-оксидазы, способствует продукции АФК в макрофагах и нейтрофилах, усиливая окислительный стресс (ОС) [13].

Учитывая высокую патогенетическую роль ОС в развитии ишемического поражения ГМ, представляется целесообразным применение лекарственных средств (ЛС), обладающих антиоксидантной активностью. К числу потенциально эффективных антиоксидантов можно отнести эбселен, этилметилгидроксипиридина сукцинат, препараты на основе *Ginkgo biloba*,  $\alpha$ -липовую кислоту [12]. Также в недавно проведенных исследованиях было установлено, что производные 3-формилхромона *in vitro* способны подавлять генерацию АФК и кроме того, данные соединения характеризуются наличием противоишемической активности [17].

В связи с этим целью данного исследования состояла в оценке антиоксидантной активности представителя класса производных 3-формилхромона — 3-[(е)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-она в условиях экспериментальной ишемии ГМ у крыс линии Вистар, в дозах 25; 50; 100; 200 и 400 мг/кг, внутрь).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена на 80 крысах-самцах линии Вистар, массой 220 – 230 г, полученных из питомника лабораторных животных “Рапполово” (Ленинградская обл.). Во время эксперимента крыс содержали в стандартных условиях лаборатории живых систем Пяти-

горского медико-фармацевтического института при температуре окружающего воздуха  $22 \pm 2$  °С, относительной влажности  $60 \pm 5$  %, естественной смене суточного цикла и полноценном корме. Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали общепринятым мировым стандартам обращения с лабораторными животными (Директива 2010/63 / EU of the European Parliament, September 22, 2010).

3-[(е)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-он (лабораторный шифр 3FC4GT) был получен на кафедре органической химии СОГУ под руководством профессора, д.х.н. В. Т. Абаева. Структура изучаемого соединения была подтверждена методом ЯМР-спектроскопии. В качестве препарата сравнения в данном исследовании использовали этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, ФАРМАСОФТ, Россия). Исследуемое соединение и референтный препарат вводили в желудок через атравматичный зонд через 30 мин после моделирования церебральной ишемии и далее 1 раз в сутки на протяжении 3 дней в следующих вариантах дозирования: этилметилгидроксипиридина сукцинат — 100 мг/кг [16]; 3FC4GT — 25; 50; 100; 200 и 400 мг/кг. Выбор доз исследуемого соединения основывался на ранее проведенных исследованиях по оценке фармакологической активности производных 3-формилхромона [17]. Ишемию ГМ крыс воспроизводили методом правосторонней необратимой термокоагуляции средней мозговой артерии [4]. В ходе проведения исследования были сформированы следующие экспериментальные группы ( $n = 10$  в каждой группе): ЛО — ложно-оперированные животные; НК — группа крыс негативного контроля (фармакологическую коррекцию церебральной ишемии данной группе животных не проводили); группа животных, которой вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат; группы крыс, получавших 3FC4GT в исследуемых дозах. На 4 день с момента операции крыс декапитировали (хлоралгид-

### Влияние 3-FC4GT и этилметилгидроксипиридина сукцината (1 раз в сутки в течение 3 дней) на показатели про/антиоксидантного статуса ткани головного мозга крыс в условиях церебральной ишемии ( $M \pm SEM$ )

Группа	СОД, Ед/мг	ГП, Ед/мг	Каталаза, ЕД/мг	ТБК-АП, нМ/мг	ДК, нМ/мг	Mito H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , нМ/мг
ЛО	256,9 ± 10,6	512,1 ± 15,9	1,01 ± 0,2	3,2 ± 0,9	2,2 ± 0,2	0,43 ± 0,01
НК	52,5 ± 14,4 <sup>#</sup>	156,9 ± 16,3 <sup>#</sup>	0,16 ± 0,03 <sup>#</sup>	19,6 ± 5,0 <sup>#</sup>	10,8 ± 2,1 <sup>#</sup>	2,2 ± 0,2 <sup>#</sup>
ЭМГПС, 100 мг/кг	163 ± 12,1*	323,8 ± 13,6*	0,6 ± 0,01*	8,5 ± 0,3*	5,2 ± 0,5*	1,3 ± 0,1* <sup>Δ</sup>
3FC4GT, 25 мг/кг	90,4 ± 16,7* <sup>Δ</sup>	206,5 ± 18,2 <sup>Δ</sup>	0,2 ± 0,05 <sup>Δ</sup>	15,6 ± 2,8 <sup>Δ</sup>	7,2 ± 1,1* <sup>Δ</sup>	1,2 ± 0,04* <sup>Δ</sup>
3FC4GT, 50 мг/кг	190,1 ± 14,0*	395,1 ± 17,4*	0,5 ± 0,1*	8,3 ± 0,4*	5,6 ± 0,4*	0,9 ± 0,1*
3FC4GT, 100 мг/кг	142,5 ± 15,146*	311,2 ± 12,907*	0,4 ± 0,075*	10,8 ± 1,691*	8,3 ± 0,7*	1,4 ± 0,041* <sup>Δ</sup>
3FC4GT, 200 мг/кг	102,6 ± 12,5* <sup>Δ</sup>	189,4 ± 16,6 <sup>Δ</sup>	0,2 ± 0,02 <sup>Δ</sup>	12,4 ± 1,7* <sup>Δ</sup>	9,0 ± 0,5 <sup>Δ</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>Δ</sup>
3FC4GT, 400 мг/кг	79,1 ± 13,1 <sup>Δ</sup>	217,2 ± 19,5 <sup>Δ</sup>	0,2 ± 0,01 <sup>Δ</sup>	16,7 ± 2,7 <sup>Δ</sup>	9,3 ± 1,3 <sup>Δ</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>Δ</sup>

Примечание: ЛО — ложнооперированные животные; НК — группа крыс негативного контроля; ЭМГПС — группа животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат; 3FC4GT — группа животных, которым вводили изучаемое соединение 3FC4GT; Mito H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — митохондриальная перекись водорода;

<sup>#</sup> статистически значимо относительно ЛО животных ( $p \leq 0,05$ );

\* статистически значимо относительно НК группы крыс ( $p \leq 0,05$ );

<sup>Δ</sup> статистически значимо относительно группы животных, получавших соединение 3FC4GT в дозе 50 мг/кг ( $p \leq 0,05$ ).

рат 350 мг/кг, внутривенно) и осуществляли забор ГМ, который гомогенизировали в фосфатном буфере (рН 7,4) для получения гомогената. Далее полученный гомогенат центрифугировали при 1000 г в течение 15 мин для получения супернатанта. В гомогенате ГМ определяли концентрации ТБК-активных продуктов и диеновых конъюгатов. В супернатанте оценивали активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, а также содержания митохондриальной перекиси водорода.

Концентрацию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) оценивали спектрофотометрическим методом в реакции конденсации с 2-тиобарбитуровой кислотой, в пересчете на малоновый диальдегид. Содержание диеновых конъюгатов определяли после экстракции гомогената ГМ смесью гептан — изопропанол (1:1 по объему) спектрофотометрическим методом при 233 нм [2]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали ксантин-ксантинооксидазным методом, основанном на реакции дисмутации супероксидного радикала, образующегося в ходе окисления ксантина и восстановления 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилтетразолия хлорида [22]. Активность глутатион пероксидазы (ГП) определяли по уровню НАДФН при 340 нм в сопряженной глутатионредуктазной реакции [14]. Каталитические свойства каталазы оценивали по скорости деструкции перекиси водорода, количество которой определяли спектрофотометрически в реакции 4 % раствором аммония молибдата [3]. Количество митохондриального перекиси водорода оценивали по изменению величины флуоресцентного сигнала окрашенного комплекса резорурфина при длине волны возбуждения/эмиссии 570/585 нм согласно протоколу исследования AmplexRed [9] на спектрофлуориметре Hitachi MPF-4. Активность антиоксидантных ферментов и концентрацию прооксидантов оценивали в пересчете на содержание белка в образце (мг), которую определяли по методу Бредфорда [1].

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Данные выражали в виде  $M \pm SEM$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Сравнение средних осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-обработкой критерием Ньюмена-Кейлса при  $p < 0,05$ . В работе использовали программный пакет статистического анализа "STATISTICA 6.0" (StatSoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс НК-группы в сравнении с ЛО животными в супернатанте ГМ наблюдали уменьшение активности ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: СОД — 79,6 %; каталазы — 84,6 % и ГП — на 69,4 %, ( $p < 0,05$ ). В тоже время у НК-группы крыс концентрация ТБК-АП, ДК (в гомогенате) и митохондриального

$H_2O_2$  (в супернатанте) превосходили аналогичные показатели ЛО животных в 6,1; 4,9 и 5,1 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 1). На фоне применения этилметилгидроксипиридина сукцината отмечено увеличение (относительно НК-группы крыс) активности СОД, ГП и каталазы в 3,1 раза; 2,1 раза и 3,6 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, при снижении концентрации ТБК-АП — на 56,6 %; ДК — на 51,9 % и митохондриального  $H_2O_2$  — на 42,1 % ( $p < 0,05$ ). Введение изучаемого соединения 3FC4GT в дозе 25 мг/кг относительно НК группы животных способствовало повышению активности СОД на 70 %, а также уменьшению содержания ДК и митохондриального  $H_2O_2$  в ткани ГМ на 33,3 % и 45,2 % ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 1). При применении соединения 3-FC4GT в дозе 50 мг/кг у крыс отмечали уменьшение уровня продуктов перекисного окисления: ТБК-АП — на 48,1 % и ДК — на 58,8 % ( $p < 0,05$ ), а также увеличение активности СОД — в 3,6 раза и ГП — в 2,5 раза и каталазы — в 3,2 ( $p < 0,05$ ), при снижении концентрации митохондриального  $H_2O_2$  в супернатанте ГМ на 58,8 % ( $p < 0,05$ ). На фоне введения животным 3-FC4GT в дозе 100 мг/кг, активность антиоксидантных ферментов СОД, ГП и каталазы увеличилась в сравнении с НК группой крыс в 2,7 раза; 2 раза и 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно. При этом у животных, получавших 3FC4GT в дозе 100 мг/кг, наблюдали снижение (относительно группы крыс, лишенных фармакологической поддержки) содержания ТБК-АП, ДК и митохондриального  $H_2O_2$  на 44,9, 23,1 и 38,5 % ( $p < 0,05$ ), соответственно. Применение соединения 3-FC4GT в дозе 200 мг/кг способствовало увеличению активности СОД, а также снижению концентрации ТБК-АП по отношению к НК-группе животных в 2 раза и на 36,7 % ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Стоит отметить, что между группами крыс, которым вводили 3-FC4GT в дозе 400 мг/кг, и НК животными статистически значимых отличий в изменении про/антиоксидантного состояния не установлено (таблица).

У животных, которым вводили соединение 3-FC4GT в дозе 50 мг/кг, активность СОД была выше аналогичного показателя у крыс, получавших 3-FC4GT в дозах 25; 200 и 400 мг/кг в 2,1 раза; 1,9 раза и 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно. Также активность каталазы у животных на фоне введения соединения 3-FC4GT в дозе 50 мг/кг превосходила таковую у крыс, которым 3-FC4GT вводили в дозе 25 мг/кг — в 2 раза; 200 мг/кг — в 2,3 раза и 400 мг/кг — в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ). Кроме того, необходимо подчеркнуть, что концентрация митохондриальной перекиси водорода у крыс, получавших в качестве фармакологической коррекции соединение 3-FC4GT в дозе 50 мг/кг, была ниже аналогичной у крыс, которым вводили 3-FC4GT в дозах 25; 100; 200 и 400 мг/кг на 24,8; 33,1; 51,3 и 52,6 % ( $p < 0,05$ ), а также этилметилгидроксипиридина сукцинат — на 28,9 % ( $p < 0,05$ ). Также активность

ГП была выше у животных, получавших 3FC4GT в дозе 50 мг/кг, нежели у крыс, которым вводили соединение 3-FC4GT в дозе 25 мг/кг — в 1,9 раза; 200 мг/кг — 2,1 раза и 400 мг/кг — 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что концентрация ТБК-АП (на 46,8; 33,1 и 50,3 %,  $p < 0,05$ ) и ДК (на 22,2; 37,8 и 39,8 %,  $p < 0,05$ ) на фоне введения 3-FC4GT в дозе 50 мг/кг была ниже таковой у крыс, получавших данное соединение в дозах 25; 200 и 400 мг/кг, соответственно (табл. 1).

ОС является значимым элементом “ишемического каскада” повреждения ГМ. В условиях церебральной ишемии основным источником АФК является митохондриальная дыхательная цепь, а именно комплексы I и III, разобщение функции которых приводит к образованию супероксид-радикала, спонтанно дисмутирующего в митохондриальную перекись водорода [23]. Как супероксид, так и митохондриальный  $H_2O_2$ , могут оказывать цитотоксическое действие, приводя к образованию ацил-гидроперекисей и альдегид-конъюгатов, повреждающих ДНК. Однако, стоит отметить, что несмотря на гиперпродукцию АФК, патологические свойства данные биомолекулы приобретают только в случае дисфункции эндогенной системы антиоксидантной защиты, ферментативный компонент которой представлен супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой [21]. В связи с высокой патогенетической ролью ОС в развитии повреждений ГМ неудивительно, что антиоксиданты находят все большее клиническое применение в качестве ЛС адъювантной терапии ишемического инсульта. Существует разные направления нейропротекции — с использованием ЛС антиоксидантного действия: прямая нейтрализация свободных радикалов и повышение активности эндогенных антиоксидантных ферментов [8]. В то же время, прямая инактивация свободных радикалов требует применения этих ЛС в высоких дозах, а воздействие на ферментативный компонент эндогенной системы антиоксидантной защиты является эффективной и экономически выгодной стратегией применения антиоксидантов [15].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что соединение 3-FC4GT потенциально может обладать высокой антиокислительной способностью [4], это и было подтверждено в настоящем исследовании. Так было установлено, что применение 3FC4GTу крыс в условиях ишемии ГМ способствует повышению активности СОД, ГП и каталазы, а также снижению концентрации ТБК-АП и ДК, причем данные эффекты носили дозозависимый характер. В дозе 25 мг/кг соединение 3-FC4GT приводило только к повышению активности СОД и снижению содержания ДК в ткани ГМ, в то время как в дозе 50 мг/кг был отмечен максимальный эффект с последующим его уменьшением (в дозе 200 и 400 мг/кг введение 3-FC4GT практически не оказывало влияния на изменение антиоксидантного статуса в ГМ животных). Таким образом, антиоксидантное действие соединения

3-FC4GT носит классический для данной группы ЛС “параболический” характер. В тоже время, применение 3-FC4GT способствовало уменьшению концентрации митохондриальной перекиси водорода в ткани ГМ, что может являться косвенным подтверждением наличия митохондриотропного действия и, вероятно, связано с наличием в структуре соединения 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил фенильной группы [5]. Полученные результаты могут являться предпосылкой для более детального изучения митохондриальных эффектов и антиоксидантных свойств производных 3-формилхромона. Также возможна разработка стратегии целенаправленного синтеза эффективных антиоксидантов в ряду соединений, содержащих 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил фенильную группировку.

## ВЫВОДЫ

1. Экспериментальная фокальная ишемия головного мозга приводит к развитию окислительного стресса: уменьшению активности антиоксидантных ферментов в среднем в 2,3 раза, повышению перекисного окисления и увеличению продукции митохондриальной перекиси водорода в 5,1 раз ( $p < 0,05$ ).
2. Применение 3-[(е)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-она в дозе 50 мг/кг способствовало восстановлению про/антиоксидантного баланса, что отражалось в повышении активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в 3,6; 2,5 и в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, снижении концентрации ТБК-АП, диеновых конъюгатов и митохондриального  $H_2O_2$  на 48,1; 58,8 и 58,8 % ( $p < 0,05$ ), соответственно.
3. Наиболее эффективной дозой 3-[(е)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-она у крыс можно считать дозу 50 мг/кг, поскольку при введении животным исследуемого соединения в данной дозе отмечено более значимое восстановление антиоксидантного статуса ткани головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, С. Л. Аджаихметова, Н. М. Червоная, Э. Т. Оганесян, Е. А. Олохова, *Митохондриальная дисфункция при нейродегенеративных и ишемических поражениях головного мозга. Экспериментальные и фармакологические аспекты*, БУК, Казань (2020).
2. В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная, *Лаб. дело*, **3**, 33 – 35 (1983).
3. М. А. Королюк, *Лаб. дело*, **1**, 16 – 19 (1988).
4. Э. Т. Оганесян, С. С. Шатохин, А. А. Глушко, *Фармация и фармакол.*, **7**(1), 53 – 66 (2019); doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66.
5. Д. И. Поздняков, Д. С. Золотых, М. В. Ларский, *Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии*, **23**(6), 50 – 54 (2020); doi: 10.29296 / 25877313-2020-06-09.
6. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, Орехович В. Н. (ред.), Медицина, Москва (1977), 44 – 46.

7. J. B. Bederson, L. H. Pitts, M. C. Tsuji, et al., *Stroke*, **17**(3), 472 – 476 (1986).
8. S. M. Davis, K. R. Pennypacker, *NeurochemInt*, **107**, 23 – 32 (2017); doi: 10.1016 / j.neuint.2016.12.007.
9. O. Karakuzu, M. R. Cruz, Y. Liu, D. A. Garsin, *Bio Protoc.*, **9**(21), e3409 (2019); doi: 10.21769 / BioProtoc.3409.
10. A. Khanna, K. T. Kahle, B. P. Walcott, et al., *Translational Stroke Res.*, **5**, 3 – 16 (2015).
11. T. Mei, A. Kim, L. B. Vong, et al., *Biomaterials*, **215**, 119209 (2019); doi: 10.1016 / j.biomaterials.2019.05.020.
12. R. S. Pandya, L. Mao, H. Zhou, *Cent Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, **11**(2), 81 – 97 (2011); doi: 10.2174 / 187152411796011321.
13. K. R. Pennypacker, *Translational Stroke Res.*, **5**, 635 (2014).
14. S. Pierce, A. L. Tappel, *Biochim. Biophys. Acta*, **523**(1), 27 – 36 (1978).
15. M. J. Poellmann, J. Bu, *Nanomedicine (Lond)*, **13**(18), 2327 – 2340 (2018); doi: 10.2217 / nnm-2018-0084.
16. D. I. Pozdnyakov, S. A. Nygaryan, A. V. Voronkov, et al., *Bangladesh J. Pharmacol.*, **14**(3), 152 – 158 (2019); doi: 10.3329 / bjp.v14i3.40977.
17. D. I. Pozdnyakov, A. V. Voronkov, V. M. Rukovitsyna, *Iranian J. Basic Med. Sci.*, **23**(9), 1172 – 1183 (2020); doi: 10.22038 / IJBMS.2020.46369.10710.
18. R. Rodrigo, R. Fernández-Gajardo, R. Gutiérrez, et al., *CNS NeurolDisord Drug Targets*, **12**(5), 698 – 714 (2013); doi: 10.2174 / 1871527311312050015.
19. B. Shenoda, *Translational Stroke Res.*, **6**, 181 – 190 (2015).
20. Y. Shi, R. K. Leak, R. F. Keep, J. Chen, *Translational Stroke Res.*, **7**, 89 – 92 (2016); doi: 10.1007 / s12975-016-0447-9.
21. F. Vilhardt, J. Haslund-Vinding, V. Jaquet, G. McBean, *Br. J. Pharmacol.*, **174**(12), 1719 – 1732 (2017); doi: 10.1111 / bph.13426.
22. J. A. Woolliams, G. Wiener, P. H. Anderson, C. H. McMurray, *Res. Vet. Sci.*, **34**, 253 – 256 (1983).
23. D. B. Zorov, M. Juhaszova, S. J. Sollott, *Physiol. Rev.*, **94**(3), 909 – 950 (2013); doi: 10.1152 / physrev.00026.2013.

Поступила 06.10.20

## EFFECT OF 3-[(E)-3-(3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYPHENYL)-3-OXOPROP-1-ENYL]-6-METHOXY-CHROMEN-4-ONE ON OXIDATIVE STATUS OF BRAIN TISSUE UNDER CONDITIONS OF CEREBRAL ISCHEMIA

D. I. Pozdnyakov<sup>1</sup>, V. M. Rukovitsina<sup>1</sup>, V. T. Abaev<sup>2</sup>, E. T. Oganessian<sup>1</sup>, and M. V. Larskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, prosp. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

<sup>2</sup> K. L. Khetagurov North Ossetian State University, ul. Vatutinat, 44 – 46, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia – Alania, 362025 Russia

The effect of 3-[(E)-3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxoprope-1-enyl]-6-methoxy-chromene-4-one at doses of 25, 50, 100, 200 and 400 mg/kg on the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase), the concentration of lipid peroxidation products (TBA-active products and diene conjugates) and the content of mitochondrial hydrogen peroxide in the brain tissue of Wistar rats with a model of focal cerebral ischemia was investigated. The compound at a dose of 50 mg/kg (*per os*, once a day for three days after ischemia modeling) increased the activity of endogenous antioxidant defense enzymes by an average of 2.3 times  $p \leq 0.05$ , a decrease in the concentration of lipid peroxidation products in a degree comparable to the reference drug (ethylmethylhydroxypyridine succinate) (2.0 times,  $p \leq 0.05$ ), while exceeding the reference in the degree of influence on the level of mitochondrial hydrogen peroxide by 28.9%,  $p \leq 0.05$ . At doses of 25 kg/kg and 100 mg/kg, the studied compound also restored the antioxidant status of the cell, while at doses of 200 and 400 mg/kg, no significant changes in the pro/antioxidant state of rat brain were observed.

**Keywords:** ischemic stroke; neuroprotection; antioxidants; 3-formylchromone derivatives; rats.