

УДК 616.831-005.1:615

Современный этап нейропротекции – развитие митохондриально-направленных подходов

Шакова Ф.М., Кирова Ю.И., Романова Г.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Обзор посвящен рассмотрению современных подходов к фармакологической модуляции структурно-функционального состояния митохондриального аппарата нейронов как перспективной стратегии терапии ишемического инсульта головного мозга, составляющего по современным оценкам до 85% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения. В обзоре проведен анализ классических представлений о нейропротекции как терапии, направленной на блокирование ключевых патогенетических звеньев «ишемического каскада», в контексте современного понимания приоритетной роли коррекции митохондриальной дисфункции в ограничении механизмов повреждения при церебральной ишемии. Обсуждаются возможности применения препаратов плейотропного нейропротекторного действия, реализующих митохондриально-направленные защитные эффекты через модуляцию активности транскрипционного коактиватора PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-1 γ coactivator-1 α), контролирующего процессы биогенеза митохондрий, ангиогенеза, ферментативное звено антиоксидантной системы.

Ключевые слова: ишемия; нейропротекция; фармакологическая модуляция; митохондрии; PGC-1 α

Для цитирования: Шакова Ф.М., Кирова Ю.И., Романова Г.А. Современный этап нейропротекции – развитие митохондриально-направленных подходов. Патогенез. 2020; 18(2): 4-19.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.4-19

Для корреспонденции: Шакова Фатимат Мухамедовна, e-mail: shakova.fatima@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.12.2019

The current stage of neuroprotection: development of mitochondria-targeted approaches

Shakova F.M., Kirova Yu.I., Romanova G.A.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

The review addresses modern approaches to pharmacological modulation of structure and function of the neuronal mitochondrial apparatus. This is a promising strategy for therapy of ischemic stroke, which accounts for up to 85% of all cases of acute cerebrovascular disease. The review analyzes classical concepts of neuroprotection as a therapy aimed at blocking key pathogenetic components of the "ischemic cascade". These concepts are based on current ideas about the importance of correcting mitochondrial dysfunction for alleviation of damage in cerebral ischemia. The authors discussed possibilities of using pleiotropic neuroprotectors that implement mitochondria-targeted protective effects by modulating the activity of transcriptional coactivator, peroxisome proliferator-activated receptor-1 γ coactivator-1 α (PGC-1 α), which controls mitochondrial biogenesis, angiogenesis, and the enzymatic antioxidant system.

Key words: ischemia; neuroprotection; pharmacological modulation; mitochondria; PGC-1 α

For citation: Shakova F.M., Kirova Yu.I., Romanova G.A. [The current stage of neuroprotection: development of mitochondria-targeted approaches]. Patogenez [Pathogenesis]. 2020; 18(2): 4-19. (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.4-19

For correspondence: Shakova Fatimat Mukhamedovna, e-mail: shakova.fatima@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 09.12.2019

Введение

Ишемический инсульт остается чрезвычайно важной медицинской и социальной проблемой вследствие высоких показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. В Российской Федерации на сегодняшний день отсутствует статистика заболеваемости инсультом и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), включая инсульт, которые рассма-

триваются как одна нозологическая форма. По данным Министерства здравоохранения, показатель заболеваемости ЦВЗ в РФ в 2016 году составил 950,9 случаев на 100 тысяч населения, из которых примерно у четверти зарегистрирован ишемический инсульт. По данным официальной статистики, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а инвалидизация вследствие инсульта занимает первое

место среди всех причин первичной инвалидизации. В острый период инсульта летальность достигает 35% и к первому году с момента развития заболевания погибают около 50% больных. В РФ проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к трудовой же деятельности возвращается только каждый четвертый пациент [1].

Социально-экономический ущерб от инсульта в мировом масштабе также весьма высок. По данным международного проекта Global Burden Diseases – GBD, опубликованным в 2015 году, ежегодно регистрируется 10,3 млн случаев инсульта, из которых 6,5 млн заканчиваются смертью. Инсульт занимает второе место среди причин смертности в мире (11,9%). В 2013 году насчитывалось 25,7 млн лиц, перенесших инсульт и живущих с его последствиями. В последние десятилетия для выражения бремени инсульта также широко используется показатель преждевременно утраченных лет полноценной жизни (Disability-Adjusted Life Years – DALY), который в мировом масштабе составляет 113 млн лет [1]. В этих условиях поиск новых лекарственных препаратов с возможным нейропротективным действием и разработка новых стратегий терапии инсульта остаются одними из важнейших задач современной медицины.

Нейропротекция получила популярность в последние 30 лет. За это время пройден сложный путь от изучения основных механизмов ишемического повреждения головного мозга, на защиту которого и направлена нейропротекция, до разработок различных стратегий эффективного лечения острого инсульта. До 1999 года инсульт, в основном, считался сосудистым заболеванием, вызванным окклюзией мозговых артерий, приводящим к повреждению нейронов. С 1999 года была введена нейроваскулярная единица, включающая в себя – нейрон, микроглию, астроциты и эндотелиальные клетки, которая предполагает, что все уровни, связанные с ишемическим повреждением мозга, должны рассматриваться как интегрированные. В 2012 году нейроваскулярный блок был расширен до сосудистой нейронной сети, что подчеркнуло внимание к венозной системе и появилось предложение поддерживать рециркуляцию после инсульта [2].

Этот подход открыл широкие возможности для повышения эффективности нейропротекторов путем реканализации, которая может быть достигнута с помощью эндоваскулярной терапии [3, 4]. Однако, помимо положительных эффектов, реканализация окклюзированных артерий может также привести к реперфузионному повреждению сосудов и геморрагическим осложнениям. Кроме этого, процент больных, которым может быть проведен эффективный тромболитический и обеспечена адекватная реперфузия, в силу и объективных причин (короткий период терапевтического окна, структура тромба, наличие большого числа сопутствующих заболеваний), и организационных трудностей,

пока невелик и только в 2–5% случаев пациенты с инсультом своевременно получают тромболитики, что не позволяет кардинально решить проблему эффективной терапии острого инсульта. Несмотря на эти ограничения, эндоваскулярное лечение по праву считается самым большим достижением в терапии инсульта за последние два десятилетия и входит в стандарты лечения пациентов с острым ишемическим инсультом [5].

Механизмы развития церебральной ишемии сегодня подробно изучены. Центр очага при ишемическом инсульте, как зона с минимальным уровнем, либо отсутствием кровотока, представляет собой так называемое «ишемическое ядро». В этой области кровотока истощается так, что нейроны погибают в течение нескольких минут. Вокруг ядра находится пенумбра или зона полутени – область, где снижен уровень кровотока, но нейроны остаются жизнеспособными, благодаря коллатеральному кровоснабжению. Именно нейроны в области пенумбры и являются мишенью для нейропротекторов. Ишемия запускает сложный биохимический каскад, который включает: высвобождение глутамата, активацию глутаматных рецепторов, эксайтотоксичность, приток Ca^{2+} в клетки, митохондриальную дисфункцию, активацию внутриклеточных ферментов, продукцию свободных радикалов, продукцию оксида азота, апоптоз и воспаление, в конечном счете приводящие к гибели нейронов [6, 7]. Значительное количество накопленных данных позволило установить патофизиологические основы нейропротекции и выявить механизмы повреждения нервной ткани при ишемии, многие из которых стали потенциальными мишенями для стратегий терапевтического вмешательства. Таким образом, точкой приложения того или иного нейропротективного агента может быть практически каждый элемент патофизиологического каскада церебрального инсульта [6].

Молекулярные механизмы, приводящие к гибели клеток в пенумбре, отличаются от механизмов в зоне инфаркта. Несколько типов регулируемой гибели клеток, таких как – аутофагия, апоптоз, некроптоз и пироптоз, могут быть вызваны ишемией и способствовать постинсультному повреждению мозговой ткани. В какой-то степени различные виды гибели клеток могут перекрестно регулировать друг друга [8]. Митохондрии играют при этом решающую роль, как один из главных регуляторов стресс-сигнализации. Митохондриальная дисфункция является ранним и инициирующим событием в патофизиологии инсульта. Нарушение биоэнергетики и структуры митохондрий, аберрантная митохондриальная динамика играют ключевую роль в активации сигнальных путей гибели нейронов. Устранение поврежденных митохондрий (аутофагия) и замещение здоровыми является перспективным терапевтическим подходом к лечению ишемии [9].

В обзоре представлен анализ классических представлений о нейропротекции как терапии, направленной на блокирование ключевых патогенетических звеньев

«ишемического каскада», в контексте современного понимания приоритетной роли эффективной коррекции митохондриальной дисфункции в ограничении механизмов повреждения при церебральной ишемии. Обсуждаются возможности применения препаратов плейотропного нейропротекторного действия, реализующих митохондриотропные защитные эффекты через модуляцию активности транскрипционного коактиватора PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-1 γ coactivator-1 α), контролирующего процессы биогенеза митохондрий, ангиогенеза, ферментативное звено антиоксидантной системы. Трансплантация митохондрий и клеток-доноров интактных митохондрий (мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки) составляет отдельную стремительно развивающуюся область митохондриотропной терапии. Материалы, касающиеся методологии, защитных и побочных эффектов клеточной терапии ишемического инсульта, являются вопросами специального рассмотрения и выходят за рамки настоящего аналитического обзора.

Коррекция глутаматной эксайтотоксичности

Глутамат – один из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в центральной нервной системе. В настоящее время глутамат рассматривается как медиатор, обеспечивающий множественный ответ нейрона на разнообразные физиологические и биохимические стимулы, которые реализуются через различные глутаматные рецепторы. В современных представлениях о нейробиологических и патофизиологических механизмах развития нейродегенеративных заболеваний ЦНС важная роль отводится нарушениям в глутаматергической системе мозга, в частности избыточному высвобождению возбуждающего нейротрансмиттера глутамата. Являясь быстрым нейротрансмиттером в структурах мозга, обеспечивающих механизмы памяти и обучения (кора больших полушарий, гиппокамп и ядра Мейнерта), глутамат в условиях ишемии может проявлять эксайтотоксические свойства и непосредственно участвовать в процессе нейродегенерации [6, 10]. Эксайтотоксичность возникает в результате чрезмерной или продолжительной активации рецепторов глутамата. Выделяют два основных типа глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. Особый интерес представляют ионотропные N-метил-D-аспаратат (NMDA) рецепторы, активация которых в нормальных условиях связана с пластичностью структур центральной нервной системы и участвует в механизмах выживания нейронов, защите нейронов от апоптотической смерти при окислительном стрессе. Гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к входу Ca²⁺ в клетку; его высокая концентрация в цитоплазме запускает нейротоксические процессы, включающие разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, активацию ряда ферментов (протеазы, липазы, фосфатазы, эндону-

клеазы, оксидазы), повреждающих нейроны, и нейрональную гибель [10].

Антитела к глутамату являются эндогенными защитными факторами, вырабатываемыми в организме в ответ на избыточную продукцию глутамата, ведущую к гибели нейронов. Ранее было показано, что антитела к глутамату оказывают защитный эффект на нарушения памяти в условиях избыточной продукции глутамата. Интраназальное введение антител к глутамату в начальном периоде избыточной продукции глутамата, ведущей к дегенерации нейронов, оказалось эффективным в сохранении памятного следа у животных, обученных в тесте УРПИ [11]. Можно предположить, что в механизмах действия антител к глутамату лежит их способность снижать избыточное содержание глутамата в структурах мозга, в частности, в префронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе, ядрах Мейнерта и, тем самым, защищать нейроны от гибели.

Применение неселективных антагонистов NMDA-рецепторов (NMDAR) сопровождается нежелательными и вредными побочными эффектами (когнитивные нарушения, галлюцинации, кома), что связано с тотальным подавлением активности участвующих в нейротропности GluN2A-содержащих синаптических NMDAR и экстраинаптических GluN2B-содержащих NMDAR, инициирующих эксайтотоксичность. Недавние исследования показали, что NMDAR (GluN2B) связаны с нейрональной NO-синтазой (nNOS), белком PSD-95 (белок-95 постсинаптической плотности) в сигнальный комплекс. Активация nNOS с последующей генерацией NO, медиатора глутамат-индуцируемой эксайтотоксичности, зависит от PSD-95 и от опосредованного рецептором NMDA (GluN2B) притока кальция. Ингибирование PSD-95 под действием пептида Tat-NR2B9c или малых молекул (ZLOO6, IC87201) предотвращает образование комплекса NMDAR/PSD-95/nNOS и тем самым уменьшает образование вредоносного NO. Другие ключевые физиологические функции в ЦНС, опосредованные рецепторами NMDA, не затрагиваются ингибированием PSD-95. Это особенно важно, поскольку неудача предыдущих исследований антагонистов рецепторов NMDA была связана с побочными эффектами, обусловленными блокадой NMDAR-ассоциированного ионного потока и сигнальных путей выживания клеток. Было показано, что ингибирование PSD-95 не оказывает побочных эффектов, опосредованных рецептором NMDA, что делает эти соединения подходящей и безопасной терапией у пациентов. Показано, что ингибиторы PSD-95 снижают объем инфаркта на модели инсульта у мышей при введении до трех часов после начала ишемии. Помимо своей эффективности у грызунов, ингибирование PSD-95 проявило нейропротекторные свойства у нечеловекообразных обезьян, что позволяет их рассматривать как перспективные субстанции для лечения инсульта [12].

Не связанный с ингибированием NMDAR подход в коррекции глутаматной нейротоксичности предпо-

лагают применение агонистов пуринергических рецепторов, которые регулируют уровни Ca^{2+} , снижают высвобождение глутамата и эксайтотоксичность после инсульта [13]. При инсульте показана способность таурина (β -аминокислота; обнаруживается в высоких концентрациях в возбудимых тканях; тормозный нейромодулятор) снижать токсичность глутамата, уменьшать окислительный стресс и нагрузку кальцием. Таурин как слабый агонист ГАМК-рецепторов, рецепторов глицина, может частично заменить ГАМК, вызывая торможение нейрональной возбудимости. Таурин выделяется из срезов мозга в ответ на стимуляцию глутаматных рецепторов, что необходимо для ограничения глутаматной токсичности, увеличения соотношения bcl-2/bad, подавления стресса ЭПР [14].

Внимание многих исследователей привлекает феномен прекондиционирования различными факторами, при котором достигается состояние повышенной устойчивости к последующему повреждению, обусловленное активацией эндогенных адаптивных механизмов. Показано, что применение сублетальных концентраций глутамата активирует через стимуляцию NMDA рецепторов эндогенные протективные механизмы мозга (NMDA прекондиционирование) против глутаматной цитотоксичности и различных повреждающих воздействий. Селективная фармакологическая активация этих механизмов рассматривается как перспективная терапия инсультов. Исследования на культуре нейронов показали, что нейропротекция с помощью NMDA-прекондиционирования связана с изменением экспрессии ряда белков, среди которых протеинкиназы, факторы транскрипции, ферменты антиоксидантной защиты [15].

Коррекция окислительного стресса при церебральной ишемии / реперфузии

Окислительный стресс признается ведущим патогенетическим механизмом в ишемическом повреждении мозга, поскольку вызывает окислительную модификацию, нарушение конформации и дисфункцию макромолекул, инициирует митохондриальный путь апоптоза и воспаление. Причины развития окислительно-восстановительного дисбаланса при ишемии/реперфузии заключаются, с одной стороны, в активации и индукции прооксидантных ферментов, а, с другой, в несостоятельности антиоксидантных систем [16].

Глутаматная эксайтотоксичность при ишемии сопровождается кальциевой перегрузкой нейронов и кальций-зависимой активацией цитоплазматических АФК-продуцирующих ферментов, таких как НАДФН-оксидаза (NOX), нейрональная NO-синтаза (nNOS), ксантинооксидаза (ХО) [12, 16]. При ишемии происходит диссоциация респирасом (суперкомплекс) дыхательной цепи митохондрий, сопряженная с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК),

АФК-зависимым открытием в митохондриях неспецифической поры высокой проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, МРТР) и деполяризацией [17]. Поддержание потенциала внутренней мембраны в этих условиях обеспечивается митохондриями за счет обращения активности АТФ-синтазы – выброса протонов из матрикса в межмембранное пространство, сопряженного с гидролизом гликолитического АТФ, обратным транспортом электронов в дыхательной цепи и продукцией АФК – механизма, известного как «АФК-индуцированная продукция АФК» (ROS-induced ROS release) [18].

Сравнительные исследования объемов продукции АФК прооксидантными ферментами в остром ишемическом периоде привели к заключению, что приоритетная роль в окислительном повреждении принадлежит семейству НАДФН-оксидаз, включающему семь изоформ, и митохондриальным источникам АФК [9, 12, 19]. При ишемии патологические эффекты NOXs, генерирующих супероксидный анион-радикал как целевой (не побочный) продукт реакции, обусловлены активацией: (1) фагоцитарной NOX2 в резидентных макрофагах ЦНС (микроглия) и рекрутированных из циркулирующей крови лейкоцитах; (2) NOX1, NOX2, NOX4, NOX5 в сосудах головного мозга и сопряженным повреждением ГЭБ; (3) NOX1, NOX2, NOX4, DUOX1 в нейронах и астроцитах [12, 19]. NOX5 проявляет срочную кальций-зависимую активацию и отвечает за ранние повреждающие эффекты [20]. NOX2, NOX4, DUOX1 значительно индуцируются в мозге в период с 24 ч до 72 ч после реперфузии на мышиных моделях окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) и определяют отсроченные повреждающие эффекты. Недавно было показано, что транскрипционный фактор провоспалительных/иммунных ответов NF-kB активирует экспрессию гена каталитической субъединицы gp91phox всех изоформ NOX и, таким образом, применение фармакологических ингибиторов NF-kB (аспирин) ограничивает индукцию NOX при инсульте [19].

Действие *ингибиторов NOX* основано на блокировании сборки активного ферментного комплекса (апоцинин) или конкурентном ингибировании (GSK2795039, GKT137831). Широко применяемые ингибиторы NOX не имеют селективного действия, могут ингибировать другие флавопротеины (дифенилен йодоний), оказывают токсические и нежелательные побочные эффекты (иммуносупрессия). Недавно созданный селективный пептидный ингибитор (Gp91ds-tat) NOX2 представляется наиболее перспективным и безопасным [19, 21]. Несмотря на патогенетически оправданное применение ингибиторов NOX, внимания заслуживает исследование по нокауту гена ключевой субъединицы (p22phox) NOX в генерации АФК, типичной для всех изоформ NOX. Оказалось, что нокаут не устранял продукцию АФК в нейронах и сопровождался слабым положительным эффектом на резистентность мозга к

ишемии. Результаты были кардинально улучшены при совместном с нокаутом применении митохондриальных антиоксидантов, в частности, убихинона [22]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация митохондриальной продукции АФК имеет критическое значение в повреждении нейронов, в которых содержание митохондрий может достигать 40% объема цитоплазмы [9].

Применение *митохондриально-адресованных антиоксидантов*, конъюгированных с липофильным катионом (триметилфосфоний, ТФФ), способных селективно потенциалзависимо накапливаться в митохондриях, оказывает выраженный защитный эффект при использовании существенно меньших концентраций препаратов. Вследствие адресной доставки внутримитохондриальное содержание таких антиоксидантов в тысячи раз превышает их уровень в цитоплазме. Примерами являются mitoQ (митохинон, убихинон-ТФФ), SkQ1 (пластохинонил-децил-ТФФ), растительный полифенол ресвератрол-ТФФ, mitoVitE (токоферол-ТФФ). MitoVitE был в 350 раз более эффективен в подавлении окислительного стресса, чем «ненаправленный» антиоксидант витамин Е или его водорастворимый аналог trolox (тролокс) [13, 23]. Разработаны миметики супероксиддисмутазы (СОД) MitoSOD с низким молекулярным весом, высокой скоростью диффузии в митохондрию, отсутствием иммуногенности [13]. Стоит отметить, что не все антиоксиданты данного типа обладают выраженными нейропротекторными эффектами.

Препараты селена (Se) повышают активность ключевых антиоксидантных ферментов клеток – глутатионпероксидазы (ГПО) и тиоредоксинредуктазы (ТР) – каталитический центр которых содержит Se в форме аминокислоты селеноцистеин (Sec). У человека и грызунов изоформа ГПО1 присутствует в нейронах и глиальных клетках во всех отделах мозга, а ГПО4 – в нейронах. Влияние соединений Se на клетки головного мозга состоит в повышении активности ГПО, снижении интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и защите клеток от гибели. Селенопротеин Р (SeIP) – главный селенопротеин плазмы крови – поступает в мозг через рецептор-опосредованные механизмы и проявляет нейротрофическую активность [24]. Селенопротеин Н (SeIH) – тиоредоксинподобный ДНК-связывающий белок, участвующий в регуляции генов, способствует экспрессии белков, которые усиливают антиоксидантную систему клетки, защищают нейроны от УФО-повреждения, предотвращают внутренний путь апоптоза, стабилизируют мембранный потенциал митохондрий, стимулируют митохондриогенез и митохондриальные функции [24]. Сверхэкспрессия SeIH ограничивала продукцию АФК в культуре мышечных нейронов гиппокампа HT22 и предотвращала гибель клеток от глутамат-индуцированной смерти [25]. Предварительное введение селенита (0,2 мг/кг, 1 раз в день, 7 дней) мышам, подвергнутым 60-минутной

фокальной церебральной ишемии, уменьшало объем инфаркта головного мозга и снижало окисление ДНК [26]. Такие препараты Se как селенит и селенат Na, селенометионин могут быть востребованы в коррекции ишемического повреждения головного мозга [25].

Нейротрофины способствуют выживанию нейронов посредством активации сигнального пути PI3K/Akt. Этот путь регулирует антиоксидантные механизмы, включая Cu/Zn-СОД, гем-оксигеназу 1, каталазу и ГПО. Через сигнальный путь PI3K/Akt/NFκB нейротрофины регулируют митохондриальную функцию, увеличивая экспрессию антиапоптотических белков. При удалении NGF (nerve growth factor) из культуры нейрональных клеток PC12 в течение 24 ч отмечали значительное снижение жизнеспособности клеток, которому предшествовало усиление продукции АФК через 6 ч депривации и снижение мембранного потенциала митохондрий через 12 ч [27].

В экспериментах на крысах исследовано нейропротекторное и антиамнестическое действие гексаметилендиамида бис-(N-моносукцинил-глицил-лизина), ГК-2h, димерного дипептидного миметика человеческого NRF, при двустороннем фокальном фотоиндуцированном ишемическом повреждении префронтальной коры головного мозга крыс. Установлено, что внутривентрикулярное введение ГК-2h приводило к уменьшению объема коркового инфаркта, а также сохраняло выработанный до инсульта условный рефлекс пассивного избегания [28].

Растительные полифенолы, классически определяемые как антиоксиданты прямого действия, оказывают многосторонние потенцирующие влияния на антиоксидантную систему клетки: (1) инактивируют свободнорадикальные метаболиты (супероксидный анион-радикал, гидроксильный, алкоксильный, нитроксильный и др.); (2) хелатируют металлы переменной валентности; (3) оказывают опосредованное стимулирующее влияние на экспрессию генов антиоксидантных ферментов через активацию сиртуинов (SIRT1), транскрипционного коактиватора PGC-1α и факторов транскрипции (ERR, NRF2), причастных к экспрессии генов антиоксидантных ферментов. Наиболее активными растительными полифенольными антиоксидантами являются кверцетин, катехин (флавоноиды), а также ресвератрол, куркумин, гидрокси-тирозол (нефлавоноидные полифенолы) [27, 29].

Коррекция постишемического нейровоспаления

Некротическая гибель нейронов в очаге ишемии сопровождается высвобождением широкого спектра молекул, ассоциированных с повреждением, или DAMP (damage-associated molecular pattern). Инициация DAMP-зависимых механизмов воспаления направлена на элиминацию фагоцитами клеточного детрита в очаге инфаркта, сопровождается цитоток-

сическими эффектами и может вызывать вторичную гибель нейронов в околоишемической зоне. Наиболее изученными и значимыми соединениями среди DAMP являются фрагменты нуклеиновых кислот, белок S100, ДНК-взаимодействующий белок HMGB1 (high-mobility group protein B1), которые селективно связываются с толл-подобными рецепторами (toll-like receptor, TLR) 2 и 4 микроглии (резидентные макрофаги ЦНС), астроцитов, эндотелиальных клеток, вызывают их активацию и последующее асептическое нейровоспаление. Активация глиальных клеток и эндотелиоцитов включает морфологические, фенотипические и метаболические изменения. Основными чертами активации микроглии (провоспалительный M1-фенотип) являются пролиферация, фагоцитоз, активация гликолиза, подавление митохондриального дыхания и митохондриогенеза, активация продукции АФК iNOS и NOX2, экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП), провоспалительных цитокинов и хемокинов, необходимых в рекрутинге нейтрофилов крови [12, 21].

Активация микроглии происходит быстро, в течение часа после начала инсульта, сопровождается увеличением количества нейтрофилов в очаге инфаркта (через 2-4 ч), которое достигает пика между 1 и 3 днями и постепенно снижается в течение 15 дней. Нейтрофилам (микрофаги) отводится ключевая роль в механизмах воспалительного повреждения ишемического мозга: (1) адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов затрудняет микроциркуляцию и оксигенацию в околоишемических областях; (2) интенсивное потребление кислорода в ходе продукции АФК способствует обеднению ткани мозга кислородом, окислительному повреждению эндотелия и ГЭБ; (3) увеличение проницаемости ГЭБ под действием АФК и ММП сопровождается инфильтрацией макрофагов, моноцитов, лимфоцитов в очаг повреждения, что способствует реактивации воспалительного процесса; (4) секреция нейтрофилами эйкозаноидов, лейкотриенов, простагландинов, факторов активации тромбоцитов вызывают вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов [12, 21].

Таким образом, главными мишенями в ограничении развития воспалительного ответа могут быть TLR, рецепторы цитокинов и хемокинов. Способность ингибировать TLR2 и TLR4 была недавно обнаружена для блокаторов рецепторов ангиотензина II (валсартан) и статинов (флувастатин, симвастатин, аторвастатин) [30]. В качестве эффективной и безопасной стратегии подавления экспрессии TLR2 и TLR4 разрабатывается применение природных полифенолов, преодолевающих ГЭБ (ресвератрол, куркумин), производных флавоноидов (салимарин) и полифенолов, инкорпорированных в наночастицы (кверцетин) [31]. Антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra) является противовоспалительным цитокином, естественным конкурентным антагонистом рецептора IL-1, блокирует все

известные эффекты IL-1, включая воспалительную реакцию. IL-1ra пересекает ГЭБ как у крыс, так и у людей, вызывает значительное снижение объема инфаркта (на 40%) [32].

Одним из наиболее перспективных современных подходов к коррекции воспаления является модуляция активности и экспрессии главного регулятора генетически-опосредованных провоспалительных/иммунных ответов транскрипционного фактора NF-κB. NF-κB контролирует активацию, дифференцировку, выживание иммунных клеток, активирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-6), ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1), циклооксигеназы-2 (COX-2), iNOS, каталитической субъединицы gp91phox белков семейства NOX, MMP9. Недавние исследования продемонстрировали, что активацию NF-κB потенцируют условия гипоксии и окислительного стресса, которые сопровождают острый, подострый период ишемии и воспаление. Таким образом, длительная неконтролируемая постишемическая активация NF-κB приводит к развитию нерегулируемого нейровоспаления, отсроченной нейрональной гибели и диффузного поражения головного мозга [12, 33].

NF-κB имеет димерное строение, связан в цитоплазме с ингибиторным белком (IκB) в неактивный комплекс. Цитокиновая и/или DAMP-стимуляция активирует киназу IκB (IκB kinase, IKK), которая фосфорилирует ингибиторный белок, в результате чего комплекс NF-κB—IκB диссоциирует. IκB убиквитинируется, деградирует в 26S протеасоме. NFκB транслоцирует в ядро, активирует транскрипцию генов провоспалительных белков [33].

В настоящее время разработаны несколько категорий ингибиторов активации NF-κB: (1) ингибиторы IKK (PS1145, аспирин, салицилат, кверцетин, лютеолин, генистеин, катехин, ресвератрол); (2) ингибиторы протеасом (бортезомиб, лактацистин); (3) блокаторы транслокации NF-κB в ядро (такролимус); (4) ингибиторы ДНК-связывающей активности NF-κB (глюкокортикоиды) [33, 34].

Одной из мишеней NF-κB является ген гипоксического фактора транскрипции HIF-1α (hypoxia-inducible factor), контролирующего генно-опосредованные механизмы адаптации к гипоксии. HIF-1α считается перспективной терапевтической мишенью из-за его влияния на многие сигнальные пути клеточного выживания, тем не менее, увеличивается количество доказательств, что HIF-1α может индуцировать клеточную смерть в условиях тяжелой и продолжительной ишемии. HIF-1α является главным фактором, который подавляет биогенез и дыхание митохондрий, активирует митофагию, что влечет уменьшение митохондриальной массы, снижение энергопродуцирующей функции митохондрий и толерантности клеток к ишемии. HIF-1α активирует гены провоспалительных факторов (TLR4, iNOS, MMP), проапоптотиче-

ских белков (Vnр3, Nix). В результате взаимодействия HIF-1 α с p53, p53 стабилизируется и активирует гены проапоптотических факторов. Ингибирование сигнальной оси NF-kB/HIF-1 α может ограничивать пути воспаления, митохондриальной дисфункции, апоптотической гибели нейронов [33, 35, 36].

Коррекция митохондриальной дисфункции при инсульте

Митохондрии осуществляют энергопродукцию, участвуют в пластическом обмене, контролируют кальциевую и редокс-сигнализацию, выживание и гибель клеток. Митохондриальная дисфункция сопровождает неврологические заболевания и острые нарушения мозгового кровообращения, что, в целом, послужило основанием рассматривать митохондрию как критически значимую мишень для фармакологических воздействий при лечении нейропатологии. Митохондриальная дисфункция является ранним инициирующим событием в патофизиологии инсульта и характеризуется: (1) нарушением структуры и функции электрон-транспортной цепи; (2) деполяризацией; (3) избыточной продукцией АФК; (4) открытием неспецифической митохондриальной поры высокой проницаемости (mPTP); (5) высвобождением апоптотических факторов (цитохром с, фактор, индуцирующий апоптоз (AIF)). Разработка эффективных подходов к коррекции митохондриальной дисфункции имеет решающее значение для выживания нейронов и неврологического улучшения, в связи с чем развивающаяся митохондриотропная терапия является перспективным нейропротекторным направлением в лечении инсульта [9, 13, 37].

Индукция биогенеза митохондрий. В нейронах суммарный объем митохондрий составляет 40% цитоплазмы. Высокие энергетические запросы нейронов связаны с поддержанием ионных градиентов, потенциала мембраны и возбудимости. Дисфункция митохондрий и энергетический дефицит провоцируют нарушение ионного гомеостаза, перегрузку нейронов ионами натрия и кальция, инициацию программ клеточной гибели. Таким образом, высокая активность механизмов контроля качества митохондрий (биогенез митохондрий и митофагия), эффективная регуляция баланса между потребностью в энергии и ее предложением, является основой выживания и функционирования нейронов, повышения их толерантности к условиям ишемии/гипоксии [29].

Церебральный митохондриогенез признается важнейшим звеном в эндогенных механизмах защиты нейронов при ишемически-реперфузионном повреждении, поскольку высокое содержание функциональных митохондрий обеспечивает поддержание внутриклеточного пула НАД⁺ и НАД⁺-зависимого гликолиза, секвестрацию ионов кальция, продукцию адаптогенных метаболитов (сукцинат, оксалоацетат), иницииру-

ющих механизмы локальной и системной адаптации к кислород-субстратной депривации [36-39]. Индукция биогенеза митохондрий рассматривается как новая терапевтическая стратегия, современный нейропротекторный подход в лечении большинства нейродегенеративных заболеваний и острых нарушений мозгового кровообращения [40].

Биогенез митохондрий представляет собой процесс образования новых митохондрий в результате роста и деления предсуществующих, характеризующийся специфическими признаками: (1) скоординированный синтез митохондриальных белков, кодируемых митохондриальной (мтДНК) и ядерной ДНК; (2) синтез липидов, составляющих внутреннюю и наружную мембраны митохондрий; (3) репликация мтДНК; (4) формирование протяженных и/или разветвленных митохондриальных сетей (митохондриальный ретикулум); (5) формирование высокого мембранного потенциала на внутренней мембране митохондрий и эффективная продукция АТФ в ответ на энергетические потребности. В постмитотических нейронах биогенез митохондрий осуществляется ограничено в соме, обновление митохондрий в аксонах происходит в результате аксонального транспорта вдоль микротрубочек [29].

Механизмы регуляции биогенеза митохондрий в мозге остаются мало изученными. Тем не менее, принципы и закономерности индукции митохондриогенеза, хорошо известные для скелетных мышц, сердца, печени и жировой ткани, по-видимому, имеют универсальные черты. Основными триггерами биогенеза митохондрий являются: деление и репарация клеток, эмбриональное развитие, изменение в физиологическом состоянии (симпатическая стимуляция), ограничение калорий, гормональные сигналы (тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, адреналин, норадреналин, лептин, эритропоэтин), митохондриальные заболевания/повреждения, воспаление, гипоксия, ишемия, холодное воздействие, окислительный/нитрозативный стресс [29, 40, 41]. Возраст-зависимое снижение тиреоидных, глюкокортикоидных, половых гормонов приводит к снижению скорости биогенеза и обновления митохондрий, уменьшению площади внутренней мембраны митохондрий, что сопровождается снижением толерантности нейронов к воздействию ишемии/гипоксии [42].

В настоящее время в качестве ключевого внутриклеточного координатора биогенеза митохондрий рассматривают транскрипционный коактиватор PGC-1 α (proliferator peroxisome-activated receptor (PPAR) γ co-activator 1 α). PPAR γ был первым ядерным рецептором и транскрипционным фактором, активность которого увеличивалась в ассоциации с PGC-1 α и сопровождалась экспрессией генов ферментов окисления высших жирных кислот. Впоследствии было показано, что PGC-1 α активирует десятки транскрипционных факторов, причастных к энергетическому обмену, тканевому

дыханию, окислительному фосфорилированию, ангиогенезу, антиоксидантной защите (ядерные респираторные факторы, nuclear respiratory factor, NRF1, NRF2; ядерные рецепторы, родственные рецептору эстрогена, estrogen-related receptor, ERR; рецепторы тиреоидных гормонов, ретиноидов, глюкокортикоидов, эстрогена). Главными в регуляции биогенеза митохондрий признаются ядерные респираторные факторы NRF1 и NRF2 (nuclear respiratory factor), которые играют интегративную роль в ядерно-митохондриальном взаимодействии, активируют экспрессию более 70% субъединиц ферментов энергопродуцирующей системы митохондрий и митохондриального фактора транскрипции TFAM (mitochondrial transcription factor A), необходимого для транскрипции и репликации мтДНК, определяющего количество копий мтДНК в митохондрии [29, 40, 41].

PGC-1 α интегрирует метаболическую и нейрогормональную информацию, контролирует генетический уровень адаптации митохондриальной массы и окислительного метаболизма к конкретным клеточным условиям и/или стадии развития [29].

Индукция PGC-1 α связана с: (1) активацией PPAR γ липидными агонистами; (2) увеличением уровня цАМФ, активацией протеинкиназы А и фактора транскрипции CREB (β 3-адренергическая сигнализация); (2) увеличением продукции оксида азота и цГМФ (NO-сигнальный путь); (3) увеличением внутриклеточного уровня Ca²⁺, активацией кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMK), которая активирует CREB; (4) активацией p38 MAPK, фосфорилированием/активацией фактора 2 энхансера миоцитов (MEF2) и фактора транскрипции ATF2, которые имеют сайты связывания в промоторе PGC-1 α [41, 43].

Активация PGC-1 α происходит на этапе постреперфузионной модификации путем фосфорилирования (AMP-активированная протеинкиназа; AMP-activated protein kinase, AMPK) и деацетилирования (silent information regulator 1, SIRT1; НАД⁺-зависимая деацетилаза). AMPK и SIRT1 являются главными детекторами энергетического дефицита и окислительно-восстановительного состояния клетки, активация которых происходит при снижении объемов продукции АТФ, увеличении содержания АМФ и НАД⁺ в клетке. Регуляторная ось AMPK/SIRT1/PGC-1 α признается определяющей в индукции биогенеза митохондрий и на нее направлена разработка эффективных и безопасных фармакологических модуляторов [9, 29].

Природными активаторами SIRT1 являются растительные полифенолы (ресвератрол, кверцетин, гидрокситирозол, куркумин), проявляющие антиоксидантные и противовоспалительные свойства [43, 44]. Метиленовый синий, одобренный FDA для лечения нейродегенеративных заболеваний и инсульта, стимулировал биогенез митохондрий через изменение отношения НАД⁺/НАДН и активацию AMPK. Метформин и рибонуклеозид-5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AICAR) являются активаторами AMPK [13, 29, 41].

Для индукции PGC-1 α применяют доноры NO, фибраты, пиоглитазон (pioglitazone), росиглитазон (rosiglitazone) (агонисты PPAR γ), агонисты β_2 -адренорецепторов, карнозин, эритропоэтин [29]. Препараты селена увеличивают базовый уровень белков PGC-1 α и NRF1 в мозге животных, а также после ишемии и реперфузии [26].

Некоторые интермедиаты энергетического обмена (L-лактат, оксалоацетат) оказывают нейропротекторное действие и активируют церебральный митохондриогенез [39]. Новый ингаляционный анестетик севофлуран индуцировал экспрессию белков регуляторов митохондриогенеза (PGC-1 α , NRF1, TFAM) после глобальной ишемии мозга [13]. В целом, несмотря на многообещающие перспективы, связанные с индукцией и активацией PGC-1 α , очень мало фармакологических препаратов исследовано на способность положительно регулировать PGC-1 α и биогенез митохондрий, а некоторые индукторы митохондриогенеза (фибраты, метформин) оказывают нейротоксическое действие [29].

Известно, что увеличение в клетке уровня АФК и Ca²⁺, характерное для ишемии/реперфузии мозга, способствует, в случае непродолжительного воздействия, индукции и активации PGC-1 α , увеличению митохондриальной массы, но хронический выраженный окислительный стресс вызывает репрессию биогенеза митохондрий [43]. В настоящее время установлены основные закономерности митохондриогенеза в мозге при ишемических воздействиях разной тяжести и продолжительности. Известно, что кратковременная ишемия (30-минутная ОСМА) сопровождается снижением уровня мтДНК непосредственно после инсульта и последующим восстановлением до контрольного уровня через 4 ч реперфузии. Однако после 90-минутной окклюзии снижение содержания мтДНК не восстанавливается спустя 24 ч реперфузии [45]. В другом исследовании окклюзия (120 минут) сопровождалась первичным снижением уровня мРНК и белка ключевых регуляторов митохондриогенеза (PGC-1 α , NRF1, TFAM) с последующим восстановлением контрольного уровня через 24 ч реперфузии и дальнейшим ростом к 3 дню реперфузии, что коррелировало с динамикой содержания мтДНК. Таким образом, реперфузия может усиливать экспрессию PGC-1 α и биогенез митохондрий [46].

Митохондриальный биогенез активируется после церебральной ишемии/реперфузии, что позволяет считать биогенез митохондрий важным звеном репаративных механизмов [46]. В модели «неонатальной ишемии-гипоксии» (120-минутная окклюзия общей сонной артерии, сменяющаяся продолжительным пребыванием в гипоксической среде (8% O₂; 2,5ч) уровень мтДНК и мРНК/белка регуляторов митохондриального биогенеза (NRF1, TFAM) увеличивался сопряженно через 24 ч. Раннюю положительную динамику маркеров биогенеза митохондрий авторы связали с возраст-

ными особенностями мтДНК мозга новорожденных крыс [47].

В модели эндотелин-1-индуцированного инсульта в ипсилезиальной моторной и сенсорной коре наблюдали устойчивое снижение содержания мтДНК (на 70% в течение 6 анализируемых дней), снижение кортикального уровня мРНК и белка ядерно- и митохондриально-кодируемых ферментов дыхательной цепи (на 25% мРНК *NDUFS1*, на 50% мРНК *COX1*, *ND1* в течение 6 дней). Инъекции эндотелина-1 вызывают воспроизводимые, очаговые ишемические поражения, которые имитируют подострое начало ишемии человека, со сниженным кровотоком в коре в течение 16 часов. Полученные данные свидетельствуют о нарушении транскрипционной регуляции митохондриальных белков энергопродуцирующей системы митохондрий после индукции эндотелином-1 церебральной ишемии. Таким образом, при длительной ишемии ткани мозга эндогенные механизмы индукции биогенеза митохондрий оказываются несостоятельными, что требует применения фармакологических модуляторов митохондриогенеза [48].

Ингибиторы mPTP. mPTP (mitochondrial permeability transition pore; *пора*, вызывающая переход (мембраны митохондрий) в состояние *высокой проницаемости*) – белковый комплекс внутренней мембраны митохондрий (мегаканал), определяющий функциональное состояние митохондрий и выживаемость/гибель клеток. mPTP обеспечивает быстрый обмен между матриксом и цитоплазмой низкомолекулярных (не более 1,5 кДа) заряженных и электронейтральных молекул (ионов, метаболитов, кофакторов, сигнальных молекул, воды), что сопровождается снижением мембранного потенциала [49].

mPTP имеет непосредственное отношение к регуляции потенциала внутренней мембраны митохондрий в условиях нормы и при патологиях. В физиологических условиях увеличение потенциала внутренней мембраны митохондрий сопровождается экспоненциальным ростом продукции АФК и АФК-зависимым открытием mPTP. В норме кратковременное открытие поры (мерцание, «flicker») ведет к быстрому умеренному сбросу мембранного потенциала, что защищает клетку от чрезмерного производства АФК. Известно, что открытие mPTP в 15% митохондрий нейронов не сопровождается инициацией программ клеточной гибели. В физиологических условиях длительное открытие поры блокируется молекулами АТФ/АДФ [49, 50].

В условиях гипоксии/ишемии падение уровня АТФ, гиперпродукция АФК и перегрузка митохондрий ионами кальция индуцируют длительное неконтролируемое открытие mPTP и необратимую деполяризацию митохондрий (коллапс мембранного потенциала), что не только блокирует синтез АТФ, но и увеличивает потребление митохондриями цитозольного АТФ с целью поддержания потенциала, сопряженное с активацией производства АФК (АФК-зависимая гиперпродукция

АФК), инициацией деления и митофагии, развитием осмотического отека, разрывом наружной митохондриальной мембраны, высвобождением Ca^{2+} , АФК, проапоптотических факторов (сyt c, AIF) [9, 50]. Таким образом, mPTP признается основным эффектором гибели клеток при различных патологиях. Открытие mPTP увеличивается с возрастом и является патогенетическим звеном в развитии нейродегенеративных заболеваний [36, 49].

Несмотря на то, что исследования mPTP были начаты 40 лет назад, окончательное представление о структурных компонентах поры все еще не сформировано. До 2013 г mPTP рассматривали как митохондриальный контактный сайт, формируемый внутренней и наружной мембранами. В образовании поры предполагали участие трех обязательных компонентов: (1) адениннуклеотид-транслоказа внутренней мембраны ANT (adenine nucleotide translocase), (2) потенциалзависимый анионный канал наружной мембраны VDAC (voltage-dependent anion channel), (3) пептидилпролил-цис/транс-изомераза матрикса CypD (циклофилин D). Однако в генетических экспериментах с нокаутами этих белков mPTP формировалась в митохондриях, но проявляла меньшую чувствительность к ионам кальция и АФК, что, в целом, свидетельствует о второстепенной роли ANT, VLAC и CypD в структуре mPTP. В связи с чем на роль кандидатов структурных элементов mPTP были предложены другие каналобразующие белки наружной (периферический бензодиазепиновый рецептор, проапоптотические белки Bax/Bak) и внутренней (переносчик фосфатов) мембран митохондрий [49-51]. На современном этапе обсуждаются две гипотезы структурной организации поры, каждая из которых имеет экспериментальные подтверждения: (1) «гипотеза димера» рассматривает формирование mPTP как результат перехода АТФ-синтазы (F_0/F_1) от АТФ-синтезирующей конформации к АТФ-диссипирующей (АТФаза); (2) «гипотеза с-кольца» («гипотеза одномерной поры») предполагает, что центральным компонентом поры является с-субъединица АТФ-синтазы, которая проявляет свойства канала в результате АФК- и Ca^{2+} -зависимой диссоциации F_1 и F_0 доменов АТФ-синтазы. Гипотеза одномерной поры в качестве обязательных структурных элементов mPTP рассматривает субъединицу с АТФ-синтазы и CypD, поскольку генетическая блокада остальных компонентов поры не устраняет феномен формирования mPTP в митохондриях [49-51].

Управление проницаемостью mPTP является главной целью фармакологических воздействий, поскольку поддержание митохондриального потенциала ограничивает деление, митофагию и апоптотическую гибель клеток. Современные разработки в коррекции высокой проницаемости mPTP основаны на ингибировании активности ключевых структурных компонентов поры ANT, VDAC, CypD, АТФ-синтазы. Наиболее заметные эффекты десинсибилизации поры ока-

зывают иммуносупрессоры санглиферин А (sanglifehrin А), циклоспорин А (CsA) и его неиммунноактивные аналоги (N-Me-Ala-6-cyclosporine А, N-Me-Val-4-cyclosporine А, NIM811, Debio-0125), которые взаимодействуют с СурD, ингибируют его пептидилпролил-цис/транс-изомеразную активность, предотвращают его связывание с АНТ и другими компонентами mPTP. Однако при системном введении они характеризуются низкой растворимостью и биодоступностью, требуют введения высоких концентраций, проявляют нейро-, нефро-, гепатотоксичность. Основной прием усиления действия ингибиторов mPTP состоит в их целевой митохондрио-адресованной доставке с применением: (1) инкапсулирования препарата в биоабсорбируемые полилактатные-гликолевые наночастицы; (2) конъюгации с положительно-заряженными митохондриальнотропными пептидами или липофильными катионами, поступающими в митохондрии потенциалзависимо [9, 36, 52].

Поскольку действие прямых ингибиторов mPTP реализуется в результате преодоления препаратами цитоплазматической и митохондриальных мембран, альтернативный подход в ограничении проницаемости mPTP связан с применением агонистов клеточных рецепторов, инициирующих нейропротекторные сигнальные каскады на поверхности клетки. Эффективными непрямыми ингибиторами mPTP являются агонисты D₂-рецептора дофамина (прамипексол, pramipexol), которые предотвращали открытие mPTP в модели окклюзии средней мозговой артерии у крыс по механизму модуляции киназ (PI3K/АКТ/GSK3 β), ингибирования транслокации Вах в наружную мембрану митохондрий [53].

В качестве эффективных не прямых блокаторов mPTP могут быть использованы ингибиторы гликогенсинтазы-киназы-3 β (GSK-3 β), которая имеет решающее значение для митохондриального гомеостаза, участвует в патогенезе сердечных и церебральных заболеваний. Транслокация GSK-3 β из цитозоля в митохондрии способствует открытию mPTP. Ингибирование GSK-3 β (SB216763, гинкголид К, галловая кислота) подавляет открытие пор за счет снижения взаимодействия АНТ и СурD. Активаторы АМПК (А-769662, метформин) ингибировали GSK-3 β , снижали производство АФК и открытие mPTP [9, 36, 52].

Высокий потенциал в ограничении проницаемости mPTP имеют антиоксиданты поскольку именно АФК, а не ионы кальция, являются более важными триггерами открытия mPTP в возбудимых клетках, таких как нейроны и кардиомиоциты [18, 52]. Есть сообщения о выраженных протективных эффектах и ингибировании открытия mPTP при использовании митохондриально-направленных антиоксидантов. Были разработаны митохондриально-адресованные полифенолы, что повышало их селективное накопление и эффективность в митохондриях. Флавоноиды наиболее распространенные биологически активные

полифенолы. Некоторые флавоноиды проникают через ГЭБ (кверцетин, гесперидин, куркумин, ресвератрол) и обладают наиболее мощной антиапоптотической активностью [54]. Полифенолы предотвращают открытие mPTP в результате непосредственного взаимодействия с компонентами поры. СурD инактивируется деацетилазой SIRT3, активация которой осуществляется флавоноидами. Куркумин взаимодействует с VDAC1. Ресвератрол способствует деацетилированию VDAC1 через Sirt1, ингибирует взаимодействие с Вах, предотвращает открытие mPTP и апоптоз [36, 54].

Активация слияния митохондрий. Митохондрии представляют собой высокодинамичные органеллы, сложная архитектурная организация которых формируется в результате процессов слияния, деления и транспорта внутри клетки. Зрелые нейроны с развитыми синаптическими связями отличаются более длинными и стационарными митохондриями, тогда как незрелые нейроны имеют мелкие и подвижные митохондрии [36]. Известно, что слабый непродолжительный стресс инициирует слияние митохондрий, поддержание митохондриального потенциала и продукции АТФ. Слияние способствует оптимальному функционированию митохондрий за счет «разбавления» поврежденной мтДНК и «спасения» дефектных митохондрий путем приобретения ключевых компонентов из здоровых органелл [29, 36]. Условия длительного тяжелого стресса провоцируют фрагментацию (деление) и деполаризацию митохондрий. Было показано, что митохондрии подвергаются массивной фрагментации в течение 20 минут ишемии [9, 40].

Динамику митохондрий (слияние и деление) контролируют белки, принадлежащие семейству динаминов – гомологичных белков, проявляющие активность ГТФаз. Таким образом, как слияние, так и деление митохондрий являются энергозависимыми процессами. Деление митохондрий регулирует динамин-связанный белок 1 (dynamин-related protein 1, *Drp1*). *Drp1* находится в цитозоле. После фосфорилирования киназами (PKC, CaMK, PKA) и активации *Drp1* связывается митохондриальным фактором деления (mitochondrial fission factor, MFF) наружной мембраны митохондрий и запускает деление. Слияние митохондрий опосредуют белки митофузины (mitofusin 1, *Mfn1*; mitofusin 2, *Mfn2*), встроенные в наружную мембрану митохондрий и обеспечивающие ее слияние, а также белок зрительной атрофии (optic atrophy 1, *OPA1*), включенный во внутреннюю мембрану и опосредующий ее слияние. Мутации этих белков вызывают тяжелые неврологические нарушения, такие как периферическая нейропатия Шарко-Мари-Тута и аутосомно-доминантная атрофия зрительного нерва, соответственно [9, 29, 40].

Помимо участия в контроле динамики митохондрий *Mfn2* активирует образование контактов митохондрий с мембранами ЭПР и, таким образом, участвует в механизмах ЭПР-митохондриальной секвестрации ионов кальция, а также способствует аксональному транс-

порту митохондрий, что тесно связывает Mfn2 с механизмами нейропротекции и нейрорепарации [55].

Долгое время считалось, что деление митохондрий является необходимым механизмом в осуществлении репаративных и регенеративных процессов в поврежденных нейронах, поскольку облегчает подвижность и доставку митохондрий к участку повреждения. Кроме того, мелкие митохондрии с дефектами энергопроизводящей системы и низким мембранным потенциалом доступны для регулируемой быстрой элиминации из митохондриального аппарата с помощью митофагии [9, 55]. Тем не менее, новые данные, полученные на моделях ишемии, гипоксии, кислород-глюкозной депривации, показывают, что тяжелая гипоксия/ишемия влечет деполяризацию митохондрий, сопряженную PINK1/parkin-опосредованную убиквитинацию и деградацию Mfn1/2, расщепление OPA1 стресс-активируемыми пептидазами (YME1L, OMA1), что провоцирует активацию деления митохондрий. Подавление слияния сопровождается нарушением распределения и кластеризацией нуклеоидов (комплексы мтДНК с белками), нарушением репликации и транскрипции мтДНК, что блокирует процесс биогенеза митохондрий, препятствует обновлению и поддержанию функциональности митохондриальной массы в поврежденных клетках. Более того, на участках деления митохондрий происходит выход проапоптотических белков, запускающих каскад реакций «внутреннего» митохондриозависимого пути апоптоза [9, 29, 56].

Таким образом, стимуляция слияния митохондрий после воздействия ишемии является важнейшей нейропротекторной стратегией, которая, с одной стороны, обеспечивает поддержание репликации/транскрипции мтДНК, митохондриогенеза, биоэнергетических характеристик (высокий митохондриальный потенциал, продукция АТФ, секвестрация ионов кальция), с другой – блокирование апоптотических механизмов [29, 36, 56].

Фармакологические препараты, которые ингибируют деление митохондрий, либо способствуют слиянию защищают нейроны от ишемического повреждения. Dpr1 siRNA и малые молекулы-ингибиторы Dpr1 предотвращали деление митохондрий, потерю мембранного потенциала и гибель клеток при глутаматной эксайтотоксичности или кислород-глюкозной депривации (КГД) *in vitro* и после ишемического повреждения головного мозга *in vivo* [36]. Гинголид К – природное соединение, обнаруженное в листьях гинкго билоба – ослаблял апоптоз нейронов в модели КГД путем ингибирования рекрутинга Dpr1. P110 – новый селективный ингибитор Dpr1 – снижал объем инфаркта у крыс при ишемически-реперфузионном повреждении. Динасор (dynasore) и Midivi 1 (ингибитор митохондриального деления, mitochondrial division inhibitor, Mdivi 1) – селективные ингибиторы Dpr1, защищали мозг в модели окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) [13, 36].

Учитывая, что активность Dpr1 и деление митохондрий необходимы для синаптогенеза, а ингибирование и делеции Dpr1 приводят к дефектам синаптической передачи, нарушениям обучения и памяти, наибольшее значение в регуляции митохондриальной динамики при ишемии может иметь активация слияния по механизму индукции/активации PGC-1 α (эти подходы рассмотрены в предыдущем разделе), поскольку известно, что PGC-1 α служит коактиватором фактора транскрипции ERRA, контролирующего ген Mfn2 [57]. Действительно, недавно было показано, что растительные биофлавоноиды ресвератрол и куркумин (активаторы PGC-1 α) вызывают слияние митохондрий и формирование крупных и разветвленных митохондриальных сетей [44].

Модуляция митофагии. Аутофагия – регулируемый процесс деградации клеточных органелл и макромолекул, осуществляющий: (1) элиминацию дисфункциональных белков и органелл; (2) деструкцию нормально функционирующих органелл в условиях недостатка питательных веществ (голодание); (3) утилизацию органелл в ходе структурно-функциональной трансформации/дифференцировки клетки [58].

Из трех известных видов аутофагии – макроаутофагия, микроаутофагия, шаперон-опосредованная аутофагия – термин «аутофагия» наиболее часто используется применительно к макроаутофагии (типичная аутофагия), при которой клеточные органеллы и белки, «помеченные» для уничтожения, окружаются двойной мембраной (сходной с цистерной ЭПР) и формируют аутофагосому. Аутофагосома сливается с лизосомой, образует аутолизосому, содержимое которой расщепляется кислыми лизосомальными гидролазами. При микроаутофагии цитоплазматические частицы окружаются лизосомой (без промежуточной везикулы). Опосредованная шапероном аутофагия нацелена на дисфункциональные белки, реализуется при участии цитозольного шаперона HSC-70 (heat shock cognate 70 kDa). Белок-шапероновый комплекс взаимодействует со специфическим лизосомальным мембранным рецептором LAMP-2A (lysosomal-associated membrane protein 2A), транспортируется в лизосому и деградирует [8, 58].

В реализации всех стадий аутофагии (инициация, формирование аутофагосомы, слияние с лизосомой и деградация) задействованы специализированные белки, связанные с аутофагией (autophagy-related proteins, Apg). Наиболее изученными белками в этой группе являются беклин-1 (beklin-1; Apg6; участвует в инициации аутофагии), LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3; белок легкой цепи 3, ассоциированный с микротрубочками; вовлечен в формирование аутофагосом), p62 (белок-адаптер, селективно связывает и поставляет в аутофагосому убиквитинированные белки-мишени, подлежащие деградации). Активность беклина-1 подавляется антиапоптотическими белками bcl-2 и bcl-xl, что приводит к блокаде аутофагии. Другие члены семейства Bcl-2 (Noxa, BHL3-on-

ly белки) могут вытеснять bcl-2 из комплекса с беклином-1 и способствовать аутофагической гибели клеток [58, 59]. Фосфорилирование беклина-1 и торможение аутофагии осуществляется серин/треониновой протеинкиназой mTOR (mammalian target of rapamycin), которая служит главным сенсором уровня питательных веществ и энергетического статуса клетки. При снижении уровня субстратов и увеличении соотношения АМФ/АТФ происходит активация АМФ-зависимой киназы (АМПК), фосфорилирование и дезактивация mTOR, что, в целом, сопровождается инициацией аутофагии. АМПК также фосфорилирует/активирует фактор деления митохондрий (mitochondrial fission factor, MFF), связывающий белок Drp1 в митохондриях, опосредующий их фрагментацию и последующую митофагию [8, 58, 59].

Основными мишенями фармакологических воздействий, направленных на регуляцию аутофагии, являются беклин-1 и mTOR. Активаторы беклина-1 были использованы для лечения инсультов и инфарктов, ингибиторы mTOR (рапамицин и его аналоги СС1-779, RAD001, AP23573) – при нейродегенеративных заболеваниях, связанных с нарушениями механизмов аутофагии, активацией апоптоза и некроза [8, 59].

Процесс деградации митохондрий по механизму макроаутофагии был назван митофагией в 2005 г. Митофагия элиминирует поврежденные митохондрии, контролирует качество и количество митохондрий, устраняя дисфункциональные или избыточные митохондрии, которые могут генерировать АФК и вызывать гибель клеток [58]. В нейронах в физиологических условиях полное обновление митохондриальной массы (митохондриальный оборот) осуществляется за 2-4 недели. Митофагия происходит в коме, где локализованы зрелые лизосомы, и связана с ретроградным движением митохондрий [29].

Устранение дисфункциональных митохондрий имеет решающее значение для выживания клеток при гиперпродукции АФК и активации апоптоза. Митофагия происходит без выделения апоптотических факторов и часто рассматривается в исследованиях инсульта как механизм выживания клеток, предотвращающий апоптоз нейронов [60].

При ишемии мозга осуществляется процесс селективной митофагии деполаризованных митохондрий (путь PINK1/parkin; паркин-зависимый) и паркин-независимый Bnip3/Nix путь, реализуемый для митохондрий со стабильным мембранным потенциалом, опосредуемый активацией HIF-1 α при ишемии/гипоксии. PINK1, parkin, Bnip3, Nix определяют как рецепторы митофагии в клетках млекопитающих [9, 40].

PINK1 и паркин имеют определяющее значение в реализации митофагии в нервной системе, а их мутации и дисфункции связаны с семейными формами болезни Паркинсона [9, 36, 60]. PINK1 (phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced putative kinase protein 1; протеинкиназа 1, индуцируемая фосфатазой и гомоло-

гом *тензина*) является серин/треониновой протеинкиназой, которая содержит N-терминальную митохондриотропную последовательность. В здоровых клетках PINK1 импортируется в митохондрии и расщепляется протеазой PARL (presenilins-associated rhomboid-like protein) внутренней мембраны митохондрий. В условиях деполаризации митохондрий PINK1 активируется фосфорилированием, стабилизируется, связывается с поверхностью митохондрий, что приводит к фосфорилированию и рекрутингу паркина на наружной мембране митохондрий. Паркин-убиквитинлигаза E3 – полиубиквитинирует белки наружной мембраны митохондрий, вызывает их связывание с убиквитин-специфичными доменами рецепторов аутофагии (p62 – убиквитин-связывающий адаптер; соединяет убиквитинированные белки, LC3 и мембрану ЭПР для формирования аутофагосомы). Митохондрии, изолированные с помощью мембран ЭПР, сливаются с лизосомами и деградируют [9, 29, 60]. Транслокация паркина в деполаризованные митохондрии ингибируется белками выживания (Bcl-xl, Mcl-1) и провоцируется Bnip3-only белками (Bad, Vim, Noxa) [60].

Bnip3 (Bcl-2/E1B-19 kD – interacting protein 3) является проапоптотическим белком и мишенью HIF-1 α . На ранней стадии острого инсульта двойной нокаут HIF-1 α /HIF-2 α у мышей предотвращал раннюю Bnip3-опосредованную гибель нейронов и неврологические нарушения. Bnip3 и Nix (Bnip3-like, Bnip3L), гомологичные белки семейства bcl-2, локализованы на наружной мембране митохондрий, контролируют включение (секвестрацию) поляризованных митохондрий в аутофагосомы. Bnip3 и Nix участвуют в митофагии, вызванной ишемией-реперфузией головного мозга [59, 60]. Bnip3 и Nix связывают Bcl-2, вызывают диссоциацию Bcl-2-беклин-1-комплекса, высвобождение беклина-1 для инициации аутофагии и митофагии. При паркин-независимой митофагии, в условиях голодания или гипоксии, экспрессия NIX и Bnip3 активирована, белки экспонированы на цитозольную поверхность митохондрий и взаимодействуют с белками аутофагии – Atg8 и LC3 [9, 29, 60]. Bnip3 участвует в гибели нейронов в моделях ишемии мозга и кислород-глюкозной депривации корковых нейронов, что связано с Bnip3-опосредованной чрезмерной митофагией. Гиперактивация митофагии в сочетании с угнетением биогенеза митохондрий и снижением биосинтеза белка при ишемии, приводит к снижению митохондриальной массы, дефициту производства АТФ, инициации программ апоптоза и некроза [40].

Исследования патогенетических механизмов инсульта свидетельствуют о повреждающей роли чрезмерной индукции митофагии после церебральной ишемии. Хотя физиологические или умеренные уровни митофагии способствуют выживанию нейронов, генерализованная активация PINK1/паркин и Bnip3/Nix путей митофагии может усугубить ишемическое повреждение головного мозга [9, 40].

Ингибирование паркин-зависимой митофагии, триггером которой является гиперпродукция АФК, может осуществляться с помощью антиоксидантов, в особенности, митохондриально-адресованных антиоксидантов. Митохондриотропный ресвератрол, связанный с липофильным катионом трифенилфосфония (ТФФ), поглощается митохондриями при потенциале 30–60 мВ в 5–10 раз интенсивнее, чем свободный ресвератрол, а при потенциале 150–180 мВ – в 100–500 раз (Naoi, 2019). ТФФ-конъюгаты ресвератрола и кверцетина улучшают митохондриальную функцию в моделях церебральной ишемии [57]. Также сообщалось, что ингибирование митофагии карнозином после ОСМА у крыс реализовывалось за счет снижения рекрутинга паркина в митохондрии [60].

Подавление паркин-независимой митофагии может осуществляться с помощью широко применяемого ингибитора NIF-1 α 2-ME2 (2-methoxyestradiol; метаболит эстрадиола). 2-ME2 вызывает значительное снижение экспрессии беклина-1 и LC3-II, подавление аутофагии и оказывает выраженные защитные эффекты при ишемии/реперфузии. В качестве эффективных ингибиторов NIF-1 α применяют дигоксин, акрифлафин, доксорубин [9, 35].

Подавление митофагии может быть реализовано с помощью индукции антиапоптотических белков (bcl-2, bcl-xl), которые инактивируют беклин-1 и механизмы аутофагии. Известно, что растительные полифенолы проявляют нейротрофин-подобную активность в мозге путем вмешательства в механизмы транскрипции, либо путем активации рецепторов нейротрофинов [54].

Флавоноиды (кверцетин, катехин, генистеин) и другие природные полифенолы (куркумин, ресвератрол) наиболее заметно активируют mTOR-регулируемую экспрессию генов и посттранскрипционную модификацию факторов, связанных с митофагией, стимулируют митохондриогенез, динамику митохондрий и, предположительно, могут быть наиболее перспективными нейропротективными фитохимическими агентами [36, 54, 60].

Заключение

Проблема неуклонного роста заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения требует, с одной стороны, глубокого и всестороннего исследования причин угрожающей тенденции распространения патологии и, с другой – разработки эффективных мер коррекции ишемического повреждения мозга, тяжелых функциональных нарушений, предупреждения рецидивирования инсульта и вторичных осложнений.

Исследования патогенетических механизмов ишемического инсульта, выполненные в минувшем десятилетии, показали, что главенствующая роль в развитии повреждения нейронов пенумбры принадлежит митохондриальной дисфункции, а поддержание структурно-функциональной стабильности митохон-

дрий является основой эффективной и надежной нейропротекции.

Стоит отметить, что одним из наиболее перспективных направлений митохондриотропной стратегии противоишемической защиты нейронов следует признать применение митохондриально-адресованных антиоксидантов (mitoQ, SkQR1, ресвератрол-ТФФ и др.), поскольку именно нерегулируемая гиперпродукция АФК является триггером открытия митохондриальной неспецифической поры высокой проницаемости (mPTP) и сопряженной инициации апоптотической клеточной гибели.

Пристального внимания заслуживают плейотропные регуляторы митохондриального гомеостаза, которые активируют транскрипционный коактиватор PGC-1 α , причастный к биогенезу митохондрий, митохондриальному слиянию, поддержанию антиоксидантной системы митохондрий и нейронов.

Поскольку область ишемии и пенумбры является, в силу резкого ограничения кровотока, условно доступной для поставки нейропротекторных агентов представляется оправданным производить фармакологическую стимуляцию репаративных и регенеративных функций в сопряженных с областью поражения нейронах и глиальных клетках.

Таким образом, с учетом имеющихся на сегодняшний день данных о возможных методах коррекции нейродегенеративных нарушений, а также клинических неудачах, наиболее оправданным и приоритетным подходом может быть тактика нейропротекции препаратами с мультитаргетным механизмом действия, модулирующим нейромедиаторный профиль, окислительно-восстановительный баланс, митохондрио- и ангиогенез, репаративную поляризацию микроглии.

Список литературы

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт, пошаговая инструкция*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.
2. Xiong X.-Y., Liu L., Yang Q.-W. Refocusing neuroprotection in cerebral reperfusion era: new challenges and strategies. *Front. Neurol.* 2018; 9: 249. DOI: 10.3389/fneur.2018.00249
3. Chamorro A., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016; 15(8): 869–881. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9
4. Goyal M., Hill M.D., Saver J.L., Fisher M. Challenges and opportunities of endovascular stroke therapy. *Ann. Neurol.* 2016; 79(1): 11–17. DOI: 10.1002/ana.24528
5. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патфизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(3): 64–68.
6. Гусев Е.И. Сковрцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина, 2001. 328 с.
7. Сковрцова В.И., Евзельман М.А. *Ишемический инсульт*. Орел, 2006. 404 с.
8. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Cross-talk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833: 3448–3459. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.06.001
9. Yang J.-L., Mukda S., Chena S.-D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biology.* 2018; 16: 263–275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002

10. Давыдова Т.В., Романова Г.А., Фомина В., Ветрилэ Л.А., Шакова Ф.М. Антитела к глутамату – возможные нейропротекторы при нейродегенеративной патологии головного мозга. *Патогенез*. 2010; 8(1): 19-22.
11. Шакова Ф.М., Давыдова Т.В., Романова Г.А. Влияние антител к глутамату на сохранение памяти и уровень нейромедиаторных аминокислот в структурах мозга крыс при ишемическом повреждении префронтальной коры. *Патогенез*. 2013; 11(3): 49-53.
12. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F.Y., Rosenberg G.A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*. 2019; 16(142): 1-24. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2
13. Russo E., Nguyen H., Lippert T., Tuazon J., Borlongan C.V., Napoli E. Mitochondrial targeting as a novel therapy for stroke. *Brain Circ*. 2018; 4(3): 84-94. DOI: 10.4103/bc.bc_14_18
14. Schaffer S., Kim H.W. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol. Ther*. 2018; 26(3): 225-241. DOI: 10.4062/biomolther.2017.251
15. Архипов В.И., Капралова М.В., Першина Е.В. Эكсайтоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 5: 486-489.
16. Simion A., Jurcau A. The role of antioxidant treatment in acute ischemic stroke: past, present and future. *Neurol. Res. Surg*. 2019; 2(2): 1-7. DOI: 10.2174/1871527319666200303121016
17. Genova M.L., Lenaz G. Functional role of mitochondrial respiratory supercomplexes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1837: 427-443. DOI: 10.1016/j.bbabi.2013.11.002
18. Zorov D.B., Juhaszova M., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Res*. 2009; 83(2): 213-225. DOI: 10.1093/cvr/cvp151
19. Kim J.Y., Park J., Lee J.E., Yenari M.A. NOX inhibitors – a promising avenue for ischemic stroke. *Exp. Neurobiol*. 2017; 26(4): 195-205. DOI: 10.5607/en.2017.26.4.195
20. Casas A.I., Kleikers P.W.M., Geuss E., Langhauser F., Adler T., Busch D.H., Gailus-Durner V., Angelis M.H., Egea J., Lopez M.G., Kleinschnitz C., Schmidt H.H.H.W. Calcium-dependent blood-brain barrier breakdown by NOX5 limits postreperfusion benefit in stroke. *J. Clin. Invest*. 2019; 129(4): 1772-1778. DOI: 10.1172/JCI124283
21. Yang Q., Huang Q., Hu Z., Tang X. Potential neuroprotective treatment of stroke: targeting excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation. *Front. Neurosci*. 2019; 13: 1036. DOI: 10.3389/fnins.2019.01036
22. Ngarashi D., Fujikawa K., Ferdaus M.Z., Zahid H.M., Ohara H., Nabika T. Dual inhibition of NADPH oxidases and xanthine oxidase potentially prevents salt-induced stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res*. 2019; 42(7): 981-989. DOI: 10.1038/s41440-019-0246-2
23. Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Pros and Cons of use of mitochondria-targeted antioxidants. *Antioxidants (Basel)*, 2019; 8(8): 316. DOI: 10.3390/antiox8080316
24. Savaskan N.E., Hore N., Eyupoglu I.Y. *Metal ion in stroke*. NY: Springer, 2012. 820 p.
25. Ma Y.-M., Guo Y.-Z., Ibeanu G., Wang L.-Y., Dong J.-D., Wang J., Jing L., Zhang J.-Z., Li P.A. Overexpression of selenoprotein H prevents mitochondrial dynamic imbalance induced by glutamate exposure. *Int. J. Biol. Sci*. 2017; 13(11): 1458-1469. DOI: 10.7150/ijbs.21300
26. Mehta S.L., Kumari S., Mendelev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neuroscience*. 2012; 13: 79. DOI: 10.1186/1471-2202-13-79
27. Amara F., Berbenni M., Fragni M., Leoni G., Viggiani S., Ippolito V.M., Larocca M., Rossano R., Alberghina L., Riccio P., Colangelo A.M. Neuroprotection by cocktails of dietary antioxidants under conditions of nerve growth factor deprivation. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2015; 2015: 1-15. DOI: 10.1155/2015/217258
28. Гудашева Т.А., Романова Г.А., Шакова Ф.М., Котельникова С.О., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Середенин С.Б. Нейропротекторное и антиамнестическое действие дипептидного миметика человеческого фактора роста ГК-2 нервов при экспериментальном инфаркте коры головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(10): 12-15.
29. Uittenbogaard M, Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr. Pharm. Des*. 2014; 20(35): 55745593. DOI: 10.2174/1381612820666140305224906
30. Gao W., Xiong Y., Li Q., Yang H. Inhibition of toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: a journey from molecular to nano therapeutics. *Front. Physiol*. 2017; 8(508): 1-20. DOI: 10.3389/fphys.2017.00508
31. Azam S., Jakaria M., Kim I.-S., Kim J., Haque M.E., Choi D.-K. Regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: focus on TLR4 signaling. *Front. Immunol*. 2019; 10(1000): 1-17. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01000
32. Liu X., Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Front. Neurol*. 2018; 9(8): 1-11. DOI: 10.3389/fneur.2018.00008
33. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transd. Target. Ther*. 2017; 2: e17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23
34. Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*. 2018; 10(1618): 1-23. DOI: 10.3390/nu10111618
35. Russo M.A., Tomino C., Vernucci E., Limana F., Sansone L., Frustaci A., Tafani M. Hypoxia and inflammation as a consequence of β -fibril accumulation: a perspective view for new potential therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: 1-10. DOI: 10.1155/2019/7935310
36. Farshbaf J.M., Kiani-Esfahani A. Succinate dehydrogenase: prospect for neurodegenerative diseases. *Mitochondrion*. 2018; 42: 77-83. DOI: 10.1016/j.mito.2017.12.002
37. Liu F., Lu J., Manaenko A., Tang J., Hu Q. Mitochondria in ischemic stroke: new insight and implications. *Aging Dis*. 2018; 9(5): 924-937. DOI: 10.14336/AD.2017.1126
38. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2002; 5(1): 7-12.
39. Wilkins H., Harris J.L., Carl S.M., E L., Lu J., Selfridge J. E., Roy N., Hutfles L., Koppe S., Morris J., Burns J.M., Michaelis M.L., Michaelis E.K., Brooks W.M., Swerdlow R.H. Oxaloacetate activates brain mitochondrial biogenesis, enhances the insulin pathway, reduces inflammation and stimulates neurogenesis. *Hum. Mol. Genet*. 2014; 23(24): 6528-6541. DOI: 10.1093/hmg/ddu371
40. Anzell A.R., Maizy R., Przyklenk K., Sanderson T.H. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol. Neurobiol*. 2018; 55(3): 2547-2564. DOI: 10.1007/s12035-017-0503-9
41. Gureev A.P., Shaforostova E.A., Popov V.N. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Front. Genet*. 2019; 10: 1-12. DOI: 10.3389/fgene.2019.00435
42. Bratic A., Larsson N.G. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest*. 2013; 123(3): 951-957. DOI: 10.1172/JCI64125
43. Bouchez C., Devin A. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial reactive oxygen species (ROS): a complex relationship regulated by the cAMP/PKA signaling pathway. *Cells*. 2019; 8(287): 1-14. DOI: 10.3390/cells8040287
44. Santos T.W., Pereira Q.C., Teixeira L., Gambero A., Villena J.A., Ribeiro M.L. Effects of polyphenols on thermogenesis and mitochondrial biogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(2757): 1-14. DOI: 10.3390/ijms19092757
45. Chen H., Hu C.-J., He Y.Y. Reduction and restoration of mitochondrial DNA content after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Stroke*. 2001; 32(10): 2382-2387. DOI: 10.1161/hs1001.097099
46. Xie Y., Li J., Fan G., Qi S., Li B. Reperfusion promotes mitochondrial biogenesis following focal cerebral ischemia in rats. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): e92443. DOI: 10.1371/journal.pone.0092443
47. Yin W., Signore A.P., Iwai M., Cao G., Gao Y., Chen J., Rapidly increased neuronal mitochondrial biogenesis after hypoxic-ischemic brain injury. *Stroke*. 2008; 39(11): 3057-3063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.520114
48. Gibbs W.S., Weber R.A., Schnellmann R.G., Adkins D.A.L. Disrupted mitochondrial genes and inflammation following stroke. *Life Sci*. 2016; 1(166): 139-148. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.09.021
49. Šileikytė J., Hindawi M.F. The mitochondrial permeability transition in mitochondrial disorders. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: DOI: 10.1155/2019/3403075
50. Zorova L.D., Popkova V.A., Plotnikova E.Y., Silacheva D.N., Pevznera I.B., Jankauskasa S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balaki-

- revad A.V., Juhaszovae M., Sollotte S.J., Zorova D.B. Mitochondrial membrane potential. *Anal Biochem.* 2018; 552: 50-59. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009
51. Karch J., Bround M.J., Khalil H., Sargent M.A., Latchman N., Tera-da N., Peixoto P.M., Molkenin J.D. Inhibition of mitochondrial permeability transition by deletion of the ANT family and CypD. *Sci. Adv.* 2019; 5(8): 4597-4604. DOI: 10.1126/sciadv.aaw4597
 52. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Oeltgen P.R. Pharmacology of mitochondrial permeability transition pore inhibitors. *Drug Dev. Res.* 2019; 80(8): 1013-1030. DOI: 10.1002/ddr.21593
 53. Andrabi S.S., Ali M., Tabassum H., Parveen S., Parvez S. Pramipexole prevents ischemic cell death via mitochondrial pathways in ischemic stroke. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12(8): 1-11. DOI: 10.1242/dmm.033860
 54. Naoi M., Wu Y., Shamoto-Nagai M., Maruyama W. Mitochondria in neuroprotection by phytochemicals: bioactive polyphenols modulate mitochondrial apoptosis system, function and structure. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2451. DOI: 10.3390/ijms20102451
 55. Chang C.-Y., Liang M.-Z., Chen L. Current progress of mitochondrial transplantation that promotes neuronal regeneration. *Transl. Neurodegener.* 2019; 8: 17. DOI: 10.1186/s40035-019-0158-8
 56. Ramos S.E., Motori E., Brusler C., Kuhl I., Yeroslaviz A., Ruzzenente B., Kauppila J.H.K., Busch J.D., Hultenby K., Habermann B.H., Jakobs S., Larsson N.-G., Mourier A. Mitochondrial fusion is required for regulation of mitochondrial DNA replication. *PLoS Genet.* 2019; 15(6): e1008085. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008085
 57. Flippo K.H., Strack S. Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity. *J. Cell Sci.* 2017; 130(4): 671-681. DOI: 10.1242/jcs.171017
 58. Coculescu B.-I., Manole G., Coculescu E.C., Ionescu E., Popoviciu O., Stocbeci C.M. Autophagy as a neuronal survival mechanism in ischemic stroke. *Rom. J. Leg. Med.* 2018; 26: 333-339. DOI: 10.4323/rjlm.2018.333
 59. Sun Y., Zhu Y., Zhong X., Chen X., Wang J., Ying G. Crosstalk between autophagy and cerebral ischemia. *Front. Neurosci.* 2019; 12: 1022. DOI: 10.3389/fnins.2018.01022
 60. Guan R., Zou W., Dai X., Yu X., Liu H., Chen Q., Teng W. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke. *J. Biomed. Sci.* 2018; 25(1): 87. DOI: 10.1186/s12929-018-0487-4

References

1. Piradov M.A., Maksimova M.Yy., Tanashyan M.M. [*Stroke, step by step instructions. A guide for doctors*]. M.: GEOTAR-Media, 2019. 272 p. (in Russian).
2. Xiong X.-Y., Liu L., Yang Q.-W. Refocusing neuroprotection in cerebral reperfusion era: new challenges and strategies. *Front. Neurol.* 2018; 9: 249. DOI: 10.3389/fneur.2018.00249
3. Chamorro A., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016; 15(8): 869-881. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9
4. Goyal M., Hill M.D., Saver J.L., Fisher M. Challenges and opportunities of endovascular stroke therapy. *Ann. Neurol.* 2016; 79(1): 11-17. DOI: 10.1002/ana.24528
5. Rumyantseva S.A., Afanas'ev V.V., Silina E.V. [The pathophysiological basis of complex neuroprotection in brain ischemia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2009; 109(3): 64-68. (in Russian)
6. Gusev E.I., Skvortsova V.I. [*Cerebral Ischemia*]. Moscow: Medicine, 2001. 328 p. (in Russian)
7. Skvortsova V.I., Evzelman M.A. [*Ischemic stroke*]. Oryol, 2006. 404 p. (in Russian)
8. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833: 3448-3459. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.06.001
9. Yang J.-L., Mukda S., Chena S.-D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biology.* 2018; 16: 263-275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002
10. Davydova T.V., Romanova G.A., Fomina V., Vetrile L. A., Shakova F. M. [Antibodies to glutamate-possible neuroprotectors in neurodegenerative pathology of the brain]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2010; 8(1): 19-22. (in Russian)
11. Shakova F.M., Davydova T.V., Romanova G.A. [The effect of antibodies to glutamate on memory retention and the level of neurotransmitter amino acids in the brain structures of rats with ischemic damage to the prefrontal cortex]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2013; 11(3): 49-53. (in Russian)
12. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F.Y., Rosenberg G.A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16(142): 1-24. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2
13. Russo E., Nguyen H., Lippert T., Tuazon J., Borlongan C.V., Napoli E. Mitochondrial targeting as a novel therapy for stroke. *Brain Circ.* 2018; 4(3): 84-94. DOI: 10.4103/bc.bc_14_18
14. Schaffer S., Kim H.W. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol. Ther.* 2018; 26(3): 225-241. DOI: 10.4062/biomolther.2017.251
15. Arkhipov V.I., Kapralova M.V., Pershina E.V. [Excitotoxicity and experimental approaches to neuroprotection]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2013; 5: 486-489. (in Russian)
16. Simion A., Jurcau A. The role of antioxidant treatment in acute ischemic stroke: past, present and future. *Neurol. Res. Surg.* 2019; 2(2): 1-7. DOI: 10.2174/1871527319666200303121016
17. Genova M.L., Lenaz G. Functional role of mitochondrial respiratory supercomplexes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1837: 427-443. DOI: 10.1016/j.bbabi.2013.11.002
18. Zorov D.B., Juhaszova M., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Res.* 2009; 83(2): 213-225. DOI: 10.1093/cvr/cvp151
19. Kim J.Y., Park J., Lee J.E., Yenari M.A. NOX inhibitors – a promising avenue for ischemic stroke. *Exp. Neurobiol.* 2017; 26(4): 195-205. DOI: 10.5607/en.2017.26.4.195
20. Casas A.I., Kleikers P.W.M., Geuss E., Langhauser F., Adler T., Busch D.H., Gailus-Durner V., Angelis M.H., Egea J., Lopez M.G., Kleinschnitz C., Schmidt H.H.H.W. Calcium-dependent blood-brain barrier breakdown by NOX5 limits postreperfusion benefit in stroke. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4): 1772-1778. DOI: 10.1172/JCI124283
21. Yang Q., Huang Q., Hu Z., Tang X. Potential neuroprotective treatment of stroke: targeting excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1036. DOI: 10.3389/fnins.2019.01036
22. Ngarashi D., Fujikawa K., Ferdous M.Z., Zahid H.M., Ohara H., Nabika T. Dual inhibition of NADPH oxidases and xanthine oxidase potentially prevents salt-induced stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2019; 42(7): 981-989. DOI: 10.1038/s41440-019-0246-2
23. Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Pros and Cons of use of mitochondria-targeted antioxidants. *Antioxidants (Basel)*, 2019; 8(8): 316. DOI: 10.3390/antiox8080316
24. Savaskan N.E., Hore N., Eyupoglu I.Y. *Metal ion in stroke*. NY: Springer, 2012. 820 p.
25. Ma Y.-M., Guo Y.-Z., Ibeanu G., Wang L.-Y., Dong J.-D., Wang J., Jing L., Zhang J.-Z., Li P.A. Overexpression of selenoprotein H prevents mitochondrial dynamic imbalance induced by glutamate exposure. *Int. J. Biol. Sci.* 2017; 13(11): 1458-1469. DOI: 10.7150/ijbs.21300
26. Mehta S.L., Kumari S., Mendelev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neuroscience.* 2012; 13: 79. DOI: 10.1186/1471-2202-13-79
27. Amara F., Berbeni M., Fragni M., Leoni G., Viggiani S., Ippolito V.M., Larocca M., Rossano R., Alberghina L., Ricipio P., Colangelo A.M. Neuroprotection by cocktails of dietary antioxidants under conditions of nerve growth factor deprivation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 1-15. DOI: 10.1155/2015/217258
28. Gudasheva T.A., Romanova G.A., Shakova F.M., Kotelnikova S.O., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Seredenin S.B. [Neuroprotective and anti-amnesic effect of dipeptide mimetic of human growth factor GK-2 of nerves in experimental cerebral cortex infarction]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*. 2012; 75 (10): 12-15. (in Russian)
29. Uittenbogaard M., Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(35): 55745593. DOI: 10.2174/1381612820666140305224906
30. Gao W., Xiong Y., Li Q., Yang H. Inhibition of toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: a journey from molecular to nano therapeutics. *Front. Physiol.* 2017; 8(508): 1-20. DOI: 10.3389/fphys.2017.00508

31. Azam S., Jakaria M., Kim I.-S., Kim J., Haque M.E., Choi D.-K. Regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: focus on TLR4 signaling. *Front. Immunol.* 2019; 10(1000): 1-17. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01000
32. Liu X., Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Front. Neurol.* 2018; 9(8): 1-11. DOI: 10.3389/fneur.2018.00008
33. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transd. Target. Ther.* 2017; 2: e17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23
34. Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients.* 2018; 10(1618): 1-23. DOI: 10.3390/nu10111618
35. Russo M.A., Tomino C., Vernucci E., Limana F., Sansone L., Frustaci A., Tafani M. Hypoxia and inflammation as a consequence of β -fibril accumulation: a perspective view for new potential therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 1-10. DOI: 10.1155/2019/7935310
36. Farshbaf J.M., Kiani-Esfahani A. Succinate dehydrogenase: prospect for neurodegenerative diseases. *Mitochondrion.* 2018; 42: 77-83. DOI: 10.1016/j.mito.2017.12.002
37. Liu F., Lu J., Manaenko A., Tang J., Hu Q. Mitochondria in ischemic stroke: new insight and implications. *Aging Dis.* 2018; 9(5): 924-937. DOI: 10.14336/AD.2017.1126
38. Kondrashova M.N. [Hormone-like action of succinic acid]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii [Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry]*. 2002; 1: 7-12. (in Russian)
39. Wilkins H., Harris J.L., Carl S.M., E L., Lu J., Selfridge J. E., Roy N., Hutfler L., Koppe S., Morris J., Burns J.M., Michaelis M.L., Michaelis E.K., Brooks W.M., Swerdlow R.H. Oxaloacetate activates brain mitochondrial biogenesis, enhances the insulin pathway, reduces inflammation and stimulates neurogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23(24): 6528-6541. DOI: 10.1093/hmg/ddu371
40. Anzell A.R., Maizy R., Przyklenk K., Sanderson T.H. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55(3): 2547-2564. DOI: 10.1007/s12035-017-0503-9
41. Gureev A.P., Shaforostova E.A., Popov V.N. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Front. Genet.* 2019; 10: 1-12. DOI: 10.3389/fgene.2019.00435
42. Bratic A., Larsson N.G. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(3): 951-957. DOI: 10.1172/JCI64125
43. Bouchez C., Devin A. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial reactive oxygen species (ROS): a complex relationship regulated by the cAMP/PKA signaling pathway. *Cells.* 2019; 8(287): 1-14. DOI: 10.3390/cells8040287
44. Santos T.W., Pereira Q.C., Teixeira L., Gambero A., Villena J.A., Ribeiro M.L. Effects of polyphenols on thermogenesis and mitochondrial biogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(2757): 1-14. DOI: 10.3390/ijms19092757
45. Chen H., Hu C.-J., He Y.Y. Reduction and restoration of mitochondrial DNA content after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Stroke.* 2001; 32(10): 2382-2387. DOI: 10.1161/hs1001.097099
46. Xie Y., Li J., Fan G., Qi S., Li B. Reperfusion promotes mitochondrial biogenesis following focal cerebral ischemia in rats. *PLoS ONE.* 2014; 9(3): e92443. DOI: 10.1371/journal.pone.0092443
47. Yin W., Signore A.P., Iwai M., Cao G., Gao Y., Chen J., Rapidly increased neuronal mitochondrial biogenesis after hypoxic-ischemic brain injury. *Stroke.* 2008; 39(11): 3057-3063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.520114
48. Gibbs W.S., Weber R.A., Schnellmann R.G., Adkins D.A.L. Disrupted mitochondrial genes and inflammation following stroke. *Life Sci.* 2016; 1(166): 139-148. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.09.021
49. Šileikytė J., Hindawi M.F. The mitochondrial permeability transition in mitochondrial disorders. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: DOI: 10.1155/2019/3403075
50. Zorova L.D., Popkova V.A., Plotnikova E.Y., Silacheva D.N., Pezvnera I.B., Jankauskasa S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakirevad A.V., Juhaszovae M., Sollotte S.J., Zorova D.B. Mitochondrial membrane potential. *Anal Biochem.* 2018; 552: 50-59. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009
51. Karch J., Bround M.J., Khalil H., Sargent M.A., Latchman N., Tera-da N., Peixoto P.M., Molkenin J.D. Inhibition of mitochondrial permeability transition by deletion of the ANT family and CypD. *Sci. Adv.* 2019; 5(8): 4597-4604. DOI: 10.1126/sciadv.aaw4597
52. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Oeltgen P.R. Pharmacology of mitochondrial permeability transition pore inhibitors. *Drug Dev. Res.* 2019; 80(8): 1013-1030. DOI: 10.1002/ddr.21593
53. Andrabi S.S., Ali M., Tabassum H., Parveen S., Parvez S. Pramipexole prevents ischemic cell death via mitochondrial pathways in ischemic stroke. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12(8): 1-11. DOI: 10.1242/dmm.033860
54. Naoi M., Wu Y., Shamoto-Nagai M., Maruyama W. Mitochondria in neuroprotection by phytochemicals: bioactive polyphenols modulate mitochondrial apoptosis system, function and structure. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2451. DOI: 10.3390/ijms20102451
55. Chang C.-Y., Liang M.-Z., Chen L. Current progress of mitochondrial transplantation that promotes neuronal regeneration. *Transl. Neurodegener.* 2019; 8: 17. DOI: 10.1186/s40035-019-0158-8
56. Ramos S.E., Motori E., Bruser C., Kuhl I., Yeroslaviz A., Ruzzenente B., Kauppila J.H.K., Busch J.D., Hultenby K., Habermann B.H., Jakobs S., Larsson N.-G., Mourier A. Mitochondrial fusion is required for regulation of mitochondrial DNA replication. *PLoS Genet.* 2019; 15(6): e1008085. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008085
57. Flippo K.H., Strack S. Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity. *J. Cell Sci.* 2017; 130(4): 671-681. DOI: 10.1242/jcs.171017
58. Coculescu B.-I., Manole G., Coculescu E.C., Ionescu E., Popoviciu O., Stocheci C.M. Autophagy as a neuronal survival mechanism in ischemic stroke. *Rom. J. Leg. Med.* 2018; 26: 333-339. DOI: 10.4323/rjlm.2018.333
59. Sun Y., Zhu Y., Zhong X., Chen X., Wang J., Ying G. Crosstalk between autophagy and cerebral ischemia. *Front. Neurosci.* 2019; 12: 1022. DOI: 10.3389/fnins.2018.01022
60. Guan R., Zou W., Dai X., Yu X., Liu H., Chen Q., Teng W. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke. *J. Biomed. Sci.* 2018; 25(1): 87. DOI: 10.1186/s12929-018-0487-4

Сведения об авторах:

Шакова Фатимат Мухамедовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-0494-2500>

Кирова Юлия Игоревна — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-2436-3661>

Романова Галина Александровна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-0090-351X>