

І. Ф. Бєленічев¹, Н. В. Бухтіярова¹, О. О. Нефьодов²

Мітохондріальна дисфункція при цереброваскулярній патології як об'єкт для фармакологічної модуляції: фокус на бензодіазепіни

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя²Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
м. Одеса

*Ключові слова: мітохондріальна
дисфункція, бензодіазепіни,
цереброваскулярна патологія,
нейропротекція*

Актуальність дослідження різних видів церебральної патології та розробки методів їхнього лікування не потребує детального обґрунтування. За поширеністю та смертністю захворювання головного мозку посідають третє місце серед захворювань населення промислово розвинених країн, призводять не лише до зменшення тривалості життя, а й обмежують соціальну активність людини внаслідок розвитку когнітивного дефіциту, зниження здатності індивіда до мислення, навчання, адекватного сприйняття інформації та прийняття рішень. При захворюванні мозку деструктивного та дегенеративного генезу відбувається порушення дихального ланцюга мітохондрій, енергетичного обміну, іонного гомеостазу клітини з підвищеним вмістом іонів кальцію, розвиток глутаматної ексайтотоксичності та ушкоджуючої дії нітрозуючого й оксидативного стресу, ініціація нейрона. Первинним джерелом активних форм кисню (АФК) виявляються мітохондрії, які відіграють ключову роль в енергетичному забезпеченні клітини. Нині існує узагальнене

поняття «мітохондріальна дисфункція» (МД). Це типовий патологічний процес, який не має етіологічної та нозологічної специфічності. Розвиток МД призводить зрештою до загибелі нейрона. Можна говорити про МД як про новий патобіохімічний механізм нейродегенеративних розладів широкого спектра. Вищевикладене висвітлює наукову привабливість проблеми вивчення МД нейронів, актуальність і перспективність розробки нових підходів до фармакокорекції з погляду комплексної нейропротекції [1–4].

Мета дослідження – аналіз, узагальнення даних наукової літератури та власних результатів щодо ролі МД за цереброваскулярної патології та визначення підходів до її фармакологічної корекції.

Роль мітохондрій в енергетичному метаболізмі головного мозку

Сьогодні не викликає сумнівів висока значущість мітохондрій у життєдіяльності еукаріотичних клітин. Домінуюча роль цих органел у продукції аденозинтрифосфату (АТФ), реалізації процесів програмованої загибелі клітини, участь у генерації АФК та депонуванні іонів кальцію визначає участь порушень МД у розвитку багатьох патологічних процесів [4–9].

Поняття про МД

На підставі експериментальних досліджень була сформульована концепція про МД, особливості її формування, молекулярні, біохімічні й ультраструктурні ознаки [4]. Розвиток МД призводить до порушення зворотного захоплення медіаторів (катехоламінів, серотоніну), іонного транспорту, генерації та проведення імпульсу, синтезу білка *de novo*, процесів трансляції та транскрипції; активізуються «паразитарні» енергопродукуючі реакції, що призводить до суттєвих втрат енергетичних запасів нейрональної клітини. Крім того, під дією АФК і, зокрема, гідроксил-радикала відбувається відкриття мітохондріальних пор з експресією та виходом у цитозоль проапоптотичних білків [10–12]. Відкриття пор перетворює мітохондрії з «електростанцій» на «топку» субстратів окиснення без утворення АТФ. Встановлено, що взаємодія мітохондріальних структур з активними похідними NO та АФК, «перевантаження» Ca^{2+} , зниження внутрішньомітохондріального глутатіону посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків із пошкоджених мітохондрій [12, 13]. Таким чином, можна говорити про МД як про новий патобіохімічний механізм нейродегенеративних розладів широкого спектра. Сьогодні виділяють два види МД – первинну як наслідок вродженого генетичного дефекту та вторинну, що виникає під дією різних факторів: гіпоксії, ішемії, оксидативного та нітрозуючого стресу, експресії прозапальних цитокінів. У сучасній медицині все більш значуще положення займає вчення про полісистемні порушення клітинного енергообміну, так звана мітохондріальна патологія, або МД. Ключова сфера цього розділу медицини – спадкові синдроми, в основі яких лежать

мутації генів, які є відповідальними за мітохондріальні білки (синдроми Кернса–Сейра, MELAS, MERRF, Пірсона, Барта та інших) [4, 14]. Проте клас станів, що характеризуються МД, не обмежується цими первинними МД. Величезна кількість хвороб включає порушення клітинного енергообміну – вторинні МД як важливі ланки патогенезу. Серед них наступні: інтрацеребральна геморагія, епілептогенні судоми, локальне термічне пошкодження мозку, нейродегенеративні розлади, транзиторна церебральна ішемія, синдром хронічної втоми, мігрень, кардіоміопатії, алкогольні енцефалопатії, сенільна деменція, нейроінфекції, глікогенози, хвороби сполучної тканини, діабет, рахіт, тубулопатії, панцитопенія, гіпаратиреоз, печінкова недостатність і багато інших [4, 15]. Особливе значення вивчення зазначених порушень має для практичної медицини у зв'язку з наявністю досить ефективних можливостей терапевтичної корекції [4, 12, 15–18]. Натеper відомо, що основними проявами МД є зниження рівня АТФ у клітині, активізація механізмів загибелі клітини та продукція мітохондріями АФК [4, 19–26].

У функціонально повноцінних мітохондріях дія мітохондріальної антиоксидантної системи, що включає глутатіон, тіоредоксин-2, глутатіонпероксидазу, фосфоліпід-гідропероксид-глутатіон-пероксидазу та Mn-супероксиддисмутазу, запобігає пошкодженню мітохондріальних структур АФК. Глутатіон відновлений (GSH) є найважливішим антиоксидантом у мітохондрії [4, 12, 19, 27–29]. Надлишок активних форм азоту (пероксинітрит, іон нітрозонію), що утворюються при дефіциті GSH у мітохондріях, призводить до вторинного «сплеску» вільно-радикальних реакцій та формуванню стійкої

МД [30–36]. Надлишок супер-оксидрадикала, пероксинітриду надалі окиснює тіольні групи цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору. Мітохондріальна пора є каналом, що проходить крізь обидві мітохондріальні мембрани та складається з трьох білків: транслокатора аденинових нуклеотидів, потенціал-залежного аніонного каналу (порину) і регуляторного бензодіазепінового рецептора. З бензодіазепіновим рецептором асоційовані антиапоптичний bcl-2 та проапоптичний Вах-білки. Дані білки є компонентами зовнішньої мембрани та цитозолу й беруть участь в апоптозі, контролюючи вивільнення цитохрому С [4, 10, 12, 35]. Пошкодження мембрани мітохондрії призводить до зменшення вироблення АТФ та знижує внутрішній мембранний потенціал мітохондрій [4, 37–39].

Ще одним з механізмів розвитку МД є накопичення пошкоджень у мітохондріальному геномі та виснаження пулу мітохондріальної ДНК. Порушення енергопродукуючої функції мітохондрій пов'язано і з недостатністю функції дихального ланцюга, спричиненої мутаціями мітохондріальної ДНК (мт ДНК). Подібні порушення позначаються на різних біохімічних функціях мітохондрій, таких як потенціал мітохондріальної мембрани, синтез АТФ, генерація АФК [39–41].

Суттєво впливає на мітохондрії зростання цитоплазматичного рівня іонів кальцію внаслідок порушення іонного гомеостазу клітини. Показано, що збільшення концентрації іонів кальцію в цитоплазмі сприяє індукції вивільнення танатогенних факторів із мітохондрій, ініціює процеси

ліполізу в мітохондріальних мембранах і порушує функціонування дихальних комплексів [42–45].

HIF-1 і МД

Фактор, індукований гіпоксією (HIF), який був відкритий на початку 1990-х років, функціонує як головний регулятор кисневого гомеостазу й є механізмом, за допомогою якого організм, відповідаючи на тканинну гіпоксію, контролює експресію білків, які відповідають за механізм доставки кисню в клітину, тобто, регулює адаптивні відповіді клітини на зміни оксигенації тканин.

HIF-1 опосередковує мітохондріальний біогенез, мітофагію та мітохондріальну динаміку для регулювання мітохондріальної популяції. HIF-1 регулює морфологію мітохондрій, таку як розмір, форма та структура, які можуть лежати в основі функціональних змін або бути вторинними відносно функціональної регуляції [4, 35, 36, 38, 46–50].

Hsp70 і МД

Hsp70 білки відносять до класу клітинних білків, які називаються «молекулярними шаперонами» (chaperone – посередник). Під шаперонною активністю мається на увазі здатність Hsp70 пізнавати та зв'язувати експоновані гідрофобні поверхні нативних поліпептидних ланцюгів, денатурованих та окиснювально пошкоджених поліпептидів. Hsp70 беруть участь також у процесах транслокації поліпептидів у мітохондрії, у відновленні структури пошкоджених і денатурованих білків, а також формуванні олігомерних білкових комплексів. Дослідженнями останніх років було встановлено нейропротективну активність Hsp70 та HIF-1, спрямовану на зниження явищ МД та оксидативного стресу. Hsp70 в умовах ішемії проявляє антиапоптичну та мітопротективну дію [4, 10, 12, 38, 39, 50–52].

Активация нейроапоптозу, на думку багатьох дослідників, є першопричиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи (ЦНС). Було встановлено, що порушення кисневого режиму тканин, гіперпродукція ексайтотоксичних амінокислот, зниження «нормальної» акумуляції Ca^{2+} мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з пошкоджених мітохондрій. Це призводить до зниження мембранного потенціалу та набухання матриксу, цілісність зовнішньої мембрани неминуче порушується, і з міжмембранного простору до цитоплазми виходять білки апоптозу [4, 12, 54–59].

Можливі стратегії фармакологічної корекції МД

Натепер постулюються такі шляхи можливої фармакологічної корекції МД [4, 39, 60–63]:

1) підвищення ефективності використання мітохондріями дефіцитного кисню внаслідок попередження роз'єднання окиснення та фосфорилювання, стабілізація мембран мітохондрій;

2) ослаблення пригнічення реакцій циклу Кребса, особливо підтриманням активності сукцинатоксидазної ланки;

3) відшкодування втрачених компонентів дихального ланцюга;

4) формування штучних редокс-систем, що шунтують перевантажений електронами дихальний ланцюг;

5) економізація використання кисню та зниження кисневого запиту тканин або ослаблення дихального контролю в мітохондріях, або інгібування шляхів його споживання, які не є необхідними для екстреної підтримки життєдіяльності в критичних станах (нефосфорилююче фермента-

тивне окиснення – терморегуляторне, мікосомальне та ін., неферментативне окиснення ліпідів);

6) збільшення утворення АТФ у ході гліколізу без збільшення продукції лактату;

7) зниження витрачання АТФ клітиною на процеси, що не визначають екстрену підтримку життєдіяльності в критичних ситуаціях (різні синтетичні відновлювальні реакції, функціонування енергозалежних транспортних систем та ін.);

8) запровадження ззовні високоенергетичних сполук;

9) модуляція функціонування мітохондріальної пори.

Сьогодні не існує лікарського засобу, який би впливав на всі вищенаведені шляхи корекції енергетичного метаболізму. З метою корекції МД та енергодефіциту застосовують переважно антигіпоксанти – засоби, що покращують засвоєння організмом кисню та знижують потребу головного мозку в ньому, тим самим сприяють підвищенню стійкості організму до кисневої недостатності [4, 12, 39]. З позиції корекції МД найперспективнішими є наведені нижче антигіпоксанти.

Ідебенон – похідне убихінона (коензиму Q). Ідебенон має знижену гідрофобність, здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, активізує дихальну функцію мітохондрій і позитивно впливає на процеси вільно-радикального окиснення в тканині головного мозку. Показано ефективність ідебенону в комплексній терапії таких первинних МД, як синдром MELAS, атрофія зорового нерва Лебера, хвороба Лея [4, 39, 64].

Полідигідроксифенілентіосульфونات натрію має в структурі поліфенольний убихіноновий компонент, сприяє зменшенню витоку електронів з дихального ланцюга, виявляє

антигіпоксичні й антиоксидантні властивості. Засіб запобігає розвитку реакцій ліпепероксидації мембран суспензії мітохондрій, зберігає заряд зовнішньої мембрани мітохондрій, стимулює руйнування продуктів перекисного окиснення. Цей засіб застосовується при прояві вторинної МД внаслідок хронічної ішемії міокарда та робочої гіпоксії внаслідок фізичних навантажень. Виявляє актопротективну дію [4, 39, 65–67].

Бурштинова кислота та її похідні мають антигіпоксичну та мітопротективну дію. Бурштинова кислота є субстратом циклу трикарбонових кислот і ферменту сукцинатдегідрогенази та відіграє роль сигнальної молекули, активує HIF-1 α та орфанні рецептори SUCNR1 і GPR91. Показано ефективність препаратів бурштинової кислоти при вторинних МД, спричинених ішемією міокарда, хронічною церебральною ішемією та робочою гіпоксією. Можливість застосування препаратів бурштинової кислоти при первинній МД активно обговорюється, зокрема в пацієнта з синдромом MELAS [4, 39]. Комбіновані препарати, що містять сукцинат, такі як Реамберин, Цитофлавін, Ремаксол, знайшли застосування в клінічній практиці [68–73].

Димефосфон – диметиловий ефір 1,1-диметил-3-оксобутил фосфонової кислоти – має виражені антигіпоксичні й антиішемічні властивості. Димефосфон гальмує процеси ліпепероксидації мембран мітохондрій, що виділені з нейронів гіпокампу щурів. Засіб активний щодо вторинної МД, яка викликана церебральною ішемією [12].

Однак, незважаючи на накопичений великий клінічний матеріал щодо використання вищезгаданих препаратів, вони не задовольняють усім вимогам, що пред'являються

для препаратів, які коригують МД. Крім того, суттєвим недоліком сучасних антигіпоксиків і нейропротекторів є їхня нездатність впливати на тонкі молекулярно-біохімічні ланцюги енергетичного метаболізму при вже сформованій МД, а також неефективність щодо процесів клітинної загибелі [4, 12, 39, 71].

У зв'язку з цим сьогодні розглядається інший напрям корекції МД – застосування антиоксидантів, що зберігають SH-групи цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), лігандів периферичних бензодіазепінових рецепторів, модуляторів експресії глобальних факторів транскрипції, модуляторів Hsp70, які можуть регулювати відкриття мітохондріальної пори. Серед антиоксидантів з властивостями мітопротекторів відомі наступні засоби.

N-АЦЦ є «пасткою» пероксинітриду і NO, пригнічує вироблення IL-1 β , активність H₂O₂-залежних р38-стрескіназ в астроцитах. Встановлено, що N-АЦЦ опосередковано через зниження рівня АФК гальмує функціонування каскаду MAP-кіназ, тим самим зменшуючи вироблення факторів транскрипції знижує експресію генів, які відповідальні за синтез NO-синтази і COX-1 у культурі астроцитів [4, 7, 8, 12, 74].

Етилметилгідроксипіридину сукцинат (Мексидол, Мексикор) сьогодні широко застосовується як антиоксидант та антигіпоксик. Він активує компенсаторний метаболічний процес за рахунок входу сукцинату в дихальний ланцюг, енергосинтезуючу функцію мітохондрій, покращує енергетичний обмін у разі недостатності мітохондрій. Мексидол модулює роботу мембранозв'язаних ферментів, транспортних систем нейромедіаторів, іонних каналів,

рецепторів і рецепторних комплексів [39,75]. Мексидол покращував ультраструктуру мітохондрій міокарда після ішемії та реперфузії. Мексидол застосовують в основному при вторинних МД, що супроводжують хронічну церебральну ішемію, ураження ЦНС внаслідок пренатальної гіпоксії, розсіяного склерозу, робочої гіпоксії. При первинних МД Мексидол застосовувався у складі комплексної терапії синдрому MELAS і при мітохондріальній міопатії [4, 36, 39, 75, 76].

Мельдоній (Мілдронат) – метаболітотропний кардіопротектор. Основним механізмом його дії є оборотне пригнічення швидкості синтезу карнітину з його попередника – γ -бутиробетайну, що призводить до зниження карнітино-опосередкованого транспорту довголанцюгових жирних кислот без зміни метаболічних процесів коротколанцюгових жирних кислот крізь мітохондріальні мембрани. Мельдоній застосовувався при вторинних МД внаслідок ішемії міокарда, робочої гіпоксії, кардіоміопатії після перенесеної пренатальної гіпоксії, церебральної ішемії. Є спроби застосування Мельдонію для лікування первинних МД, зокрема синдрому MELAS [12, 39].

Тіотриазолін (thiazotacacid (thio-triazoline). Показано здатність Тіотриазоліну впливати на окиснювальні процеси в мітохондріях при ішемічних ураженнях головного мозку та серця. В основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, активувати компенсаторний малат-аспартатний човниковий механізм. Тіотриазолін *in vitro* та *in vivo* гальмував продукцію АФК мітохондріями. Тіотриазолін ефективний при вторинній МД внаслідок ішемії міо-

карда, церебральній ішемії, робочій гіпоксії після фізичних навантажень, внутрішньоутробній гіпоксії [4, 12, 36, 39, 75–77].

(S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат – принципово новий метаболітотропний ендотеліопротектор з протиішемічними, кардіопротективними, нейропротективними та мітопротективними властивостями. Препарат ефективний при вторинній мітохондріальній дисфункції після хронічної церебральної ішемії та внутрішньоутробної гіпоксії [4, 12, 36, 39, 70, 71, 76, 77].

Естрогени та селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM)

Проведеними експериментальними дослідженнями було встановлено досить високу нейропротективну та мітопротективну ефективність SERM. Встановлено, що активація рецепторів естрогенів призводить до від'єднання від них Hsp70, що забезпечує проникнення останніх всередину мітохондрії. SERM ефективні при вторинних МД внаслідок церебральної ішемії [4, 12, 36].

Нейропептиди. Найбільший успіх мають Церебралізін, Цереброкурин, Кортексин, Семакс, які успішно застосовуються в клініці неврологічних порушень. Ці засоби є ефективними як у разі первинної МД (MELAS, MERRF), так і в разі вторинної, особливо внаслідок церебральної ішемії, внутрішньоутробної гіпоксії та ішемічної оптикопатії [4, 36, 39].

Бензодіазепіни

Епоха бензодіазепінів почалася з початку 1960-х років з появою таких первістків цієї групи, як Хлордіазепоксид і Діазепам. Спочатку ці препарати застосовували для лікування інсомній різного походження. Так як вони були безпечнішими та виклика-

ли сон більш подібний до фізіологічного ніж барбітурати та інші снодійні, то дуже швидко завоювали симпатії лікарів, фармацевтів і пацієнтів. Потім були оцінені анксиолітичні, протисудомні, вегетотропні властивості бензодіазепінів. Їх почали застосовувати при комплексному лікуванні алкогольної хвороби, артеріальної гіпертензії, вегетативної дисфункції, дерматозів (псоріаз, екземативні поразки та ін.) [78–85]. Повномасштабні роботи і розробки, створення та вивчення нових похідних бензодіазепінів почалися в 1970-ті роки, коли в 1973 році в Одеському державному університеті ім. І. І. Мечникова було створено Проблемну лабораторію синтезу психотропних препаратів, а з 1977 року – подібну структуру в Фізико-хімічному інституті НАН України. Біля витоків цих робіт стояв академік НАМН України М. Я. Головенко. Враховуючи те, що мітохондріальна пора містить у своїй структурі регуляторний бензодіазепіновий рецептор, заслуговують на увагу модулятори бензодіазепінових рецепторів. Дослідженнями останніх років встановлено, що бензодіазепіни можуть зменшувати прояви МД при ішемічних ураженнях ЦНС, можливо за рахунок регулювання відкриття мітохондріальних пор. Найбільший інтерес серед них становлять похідні 1,4-бензодіазепіну та 1,3,4-бензтріазепіну, які мають широкий спектр нейротропної активності: антидепресивні, антигіпоксичні, ноотропні ефекти. Показано вплив похідних 1,4-бензодіазепіну та 1,3,4-бензтріазепіну на функціональну активність мітохондрій нейронів головного мозку *in vitro*, що демонструє їхню мітопротективну дію й визначає перспективність подальших досліджень у цьому напрямі. Відомий транслокаторний білок 18 кДа (TSPO), який

охарактеризований як периферичний бензодіазепіновий рецептор, локалізується в зовнішній мітохондріальній мембрані. TSPO відіграє ключову роль у мітохондріальному транспорті холестерину, ключовому етапі утворення стероїдних гормонів. TSPO відіграє роль у функціонуванні мітохондріальної пори щодо підвищення проникності (РТР), яка пов'язана з загибеллю клітин при багатьох патологічних станах людини. TSPO може утворювати мультимірний комплекс з потенціалозалежним аніонним каналом (32 кДа) та транслокатором аденілових нуклеотидів (30 кДа). TSPO зустрічається в різних видів і поширений у ЦНС.

Останніми десятиліттями було показано, що TSPO відіграє важливу роль у регуляції мітохондріального дихання, мітохондріального мембранного потенціалу, апоптозу та вироблення активних форм кисню. Більше того, було висловлено припущення, що TSPO відіграє роль у зміні фізіологічних функцій головного мозку, таких як пам'ять, емоції, сон та ін., а також за патологічних станів, таких як ішемія/реперфузійне пошкодження, реакції на стрес, тривога [4, 12, 83, 84]. Дослідженнями *in vitro* в умовах ініціювання гіпоксії в суспензії ізольованих мітохондрій головного мозку, встановлено, що похідні 1,4-бензодіазепіну (Циназепам (levana), Феназепам[®], Нітразепам) чинили позитивний вплив різного ступеня на функціональну активність мітохондрій, а також обмежували розвиток МД, підвищуючи поріг чутливості до індукції відкриття мітохондріальної пори [4, 12, 78–82]. Так, преінкубація суспензії мітохондрій з модулятором бензодіазепінових рецепторів (Циназепам (levana), 10^{-5} моль/л) і внесенням нейротоксину МРТР

(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) (60 μ M) призводила до зменшення ознак дисфункції мітохондрій – зниження швидкості відкриття циклоспорин-А-залежної мітохондріальної пори ($p \leq 0,05$) та підвищення заряду мембрани мітохондрій ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою. Преінкубація суспензії нейрональних клітин з Циназепамом (10^{-5} моль/л) призводила до збільшення концентрації внутрішньомітохондріального Hsp70 ($p \leq 0,05$) на 30 хв МРТР-гіпоксії порівняно з контрольними пробами. Циназепам (levana) (10^{-5} моль/л) гальмував реакції оксидативного стресу *in vitro* при МРТР-гіпоксії, про що свідчило зниження концентрації нітротирозину в мітохондріях і цитозолі ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольними пробами.

Отримані дані свідчать, що похідні бензодіазепіну здатні впливати на синтез білків-шаперонів, а також зменшувати концентрацію в суспензії нейронів цито- та геномотоксичного маркера окисної деструкції білків нітротирозину. Подібні ефекти дозволяють припустити здатність похідних 1,4-бензодіазепіну позитивно впливати на функціональну активність мітохондрій, а також модулювати відкриття мітохондріальних пор в умовах гіпоксії.

Однак похідні 1,4-бензодіазепіну не впливали на процеси мітоптозу та нейроаптоптозу *in vitro* при МРТР-гіпоксії. Результатами досліджень *in vitro* та *in vivo* показано, що нове похідне бензодіазепіну – 4'-хлордіазепам (Ro5-4864) зменшував утворення мітохондріями АФК, гістохімічних і молекулярних показників апоптозу, знижував концентрацію фактора ініціювання апоптозу розщепленої каспази-7 і підвищував концентрацію антиапоптичного білка bcl-2 у цитоплазмі, підвищував заряд

мембрани мітохондрій ($\Delta\Psi$), гальмував набухання мітохондрій, нормалізував експресію TSPO і зменшував ультраструктурні пошкодження мітохондрій порівняно з контролем ($p = 0,001$). Референс-препарат Мідазолам достовірно впливав на показники апоптозу та ультраструктуру мітохондрій [86].

Є суперечливі експериментальні дані щодо спрямованості впливу модуляторів бензодіазепінових рецепторів на мітохондрію – від значної мітопротекції до ініціювання мітоптозу. Вочевидь, така суперечливість залежить від низки характеристик бензодіазепінів – повного або часткового агонізму до рецептора, афінності зв'язування, дози, що вводиться, тривалості введення, а також умов експерименту (фізіологічна норма або патологія). Як правило, негативний вплив відмічався в препаратів першого покоління в разі тривалого введення більш високих доз. Усе це потребує додаткових досліджень.

Модулятори бензодіазепінів мають нейропротекторну дію протягом щонайменше 35 днів при незначному терапевтичному вікні (не більше ніж 30 хв). Діазепам (10 мг/кг), що був введений монгольським піщанкам через 30 хв після оклюзії середньомозкової артерії, забезпечував значний захист пірамідальних нейронів гіпокампу СА1 через 7 днів та 35 днів. Імідазеніл (3 мг/кг) захищав ділянку СА1 гіпокампу так само, як і Діазепам через 7 днів після ішемії. Через 35 днів після ішемії нейропротективна дія Імідазинілу зберігалася, але була значно меншою порівняно з 7 днем [4, 39, 85].

Проведені дослідження показали, що введення препарату Феназепам® (1 мг/кг) щурам після екстремальних впливів, які були спричинені депривацією парадоксальної фази сну (ПФС), поряд з нормалізацією сну

зменшував тривожність, агресивну поведінку і страх ($p \leq 0,05$) при дослідженні в тесті «відкрите поле». Результати досліджень, отримані в умовах «конфліктної ситуації», яка створюється зіткненням питного та оборонного рефлексів, показали, що отримання больового удару в момент пиття води викликає у тварин (щурів) почуття страху, що супроводжується виразною тахікардією, коливаннями дихання, неадекватністю реагування. Контрольні тварини в цій ситуації роблять ще 1–2 спроби отримати воду та відмовляються від них. Феназепам® (1 мг/кг) має виразну антистресорну дію, усуває в цій ситуації почуття страху в тварин, що виявляється збільшенням кількості взяття води в 7–8 разів ($p \leq 0,05$). Феназепам® (1 мг/кг), що вводять одразу після моделювання ПФС та «конфліктної ситуації», не впливав на збереження набутої щурами навички (умовна реакція пасивного уникнення), але знижував кількість помилок при навчанні експериментальних тварин у радіальному лабіринті ($p \leq 0,05$). Також Феназепам® (1 мг/кг) зменшував підвищену експресію генів «раннього реагування» *c-fos* у CA1 гіпокампу щурів після ПФС і «конфліктної ситуації» ($p \leq 0,05$).

Встановлено, що селективний анксиолітик Гідазепам™ має більш високу спорідненість до TSPO порівняно з центральними рецепторами бензодіазепіну та з іншими відомими анксиолітиками бензодіазепінового ряду [87]. Згідно зі схемою, запропонованою чл.-кор. НАМН України В. І. Чернієм, бензодіазепіни (зокрема, Гідазепам™) включені до схем комплексної терапії важкої черепно-мозкової травми (ЧМТ). Так, хворим із вкрай тяжкою ЧМТ (оцінка за шкалою ком Глазго < 6 балів) доцільно поряд з екстрацеребральним впливом засто-

совувати варіант лікувально-реанімаційного комплексу, що включає зниження внутрішньочерепного тиску (помірну гіпервентиляцію, петльові діуретики), відновлення мозкового кровотоку, метаболізму мозку, відновлення енергетичного дефіциту нервової тканини та нейромедіаторного балансу, поліпшення венозного відтоку з порожнини черепа, профілактику та лікування набряку та набухання головного мозку, усунення церебрального вазоспазму, а також підвищення захисного гальмування й обмеження трансмітерного аутокоїдозу (бензодіазепіни) [4].

Цікавим є застосування бензодіазепінів при розладах аутистичного спектра (РАС). У деяких роботах не рекомендують бензодіазепіни при РАС через їхні парадоксальні ефекти, толерантність і ризик звикання. Але ці твердження мають малу клінічну вибірку та отримані на людях з обмеженими інтелектуальними можливостями або на дорослих з аутизмом. Досить часто бензодіазепіни застосовують молоді з РАС, особливо при порушеннях сну та гострій тривозі. І це не призводить до зниження інтелектуальної активності [88]. Клінічні ознаки, такі як затримка мови, порушення соціальної взаємодії, пізнання, рухової функції, поведінка, що повторюється, і шлунково-кишкові симптоми були пов'язані з МД. Тому корекція МД дуже корисна при РАС [89]. Застосування бензодіазепінів та, зокрема, препарату Гідазепам™ при РАС може бути корисним оглядом на мітопротективну дію [90].

Висновки

Таким чином, МД постає як перспективна та важлива ланка-мішень для фармакологічного впливу при церебральній ішемії, а антиоксиданти,

селективні модулятори естрогенових рецепторів, нейропептидні препарати, а також модулятори бензодіазепінових рецепторів усе більше знаходять своє застосування в клінічній неврології, нейрохірургії, неонатології, нейрореаніматології як потенційні мітопротектори. Разом з тим, низка питань, що стосуються нейрота мітопротективних ефектів, механізмів дії зазначених груп лікар-

ських засобів, й особливо похідних 1,4-бензодіазепіну, потребують більш детального та поглибленого вивчення. Усе це визначає необхідність дослідження впливу похідних 1,4-бензодіазепіну на явища МД з метою обґрунтування їхнього застосування в комплексній нейропротективній терапії в разі різних уражень головного мозку

1. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. A. M. Cook, G. Morgan Jones, G. W. J. Hawryluk et al. *Neurocrit. Care.* 2020. V. 32 (3). P. 647–666. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959>.
2. Cenini G., Lloret A., Cascella R. Oxidative stress and mitochondrial damage in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2020. V. 2020. P. 1270256. <https://doi.org/10.1155/2020/1270256>.
3. Neuroprotection and neuroplasticity. I. F. Belenichev, V. I. Cherniy, E. A. Nagornaya, N. V. Bukhtiyarova et al. Kiev : Logos, 2015. 510 p.
4. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases: potential targets for treatment. J. Yang, Q. Guo, X. Feng et al. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 10. P. 841523. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.841523>.
5. Recent advances in mitochondrial diseases: from molecular insights to therapeutic perspectives. A. M. Aldossary, E. A. Tawfik, M. N. Alomary et al. *Saudi Pharm. J.* 2022. V. 30 (8). P. 1065–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.05.011>.
6. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013. V. 36 (10). P. 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>.
7. Focusing on mitochondria in the brain: from biology to therapeutics. N. Song, S. Mei, X. Wang et al. *Transl. Neurodegener.* 2024. V. 13 (1). P. 23. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00409-w>. PMID: 38632601.
8. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. S. C. Cunneane, E. Trushina, C. Morland et al. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020. V. 19 (9). P. 609–633. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0072-x>.
9. Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuroinflammation and neurodegeneration. Y. Mi, G. Qi, F. Vitali et al. *Nat. Metab.* 2023. V. 5 (3). P. 445–465. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00756-4>.
10. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. I. Belenichev, O. Popazova, N. Bukhtiyarova et al. *Antioxidants (Basel).* 2024. V. 13 (5). P. 504. <https://doi.org/10.3390/antiox13050504>.
11. Mitochondrion-targeted antioxidant SkQ1 prevents rapid animal death caused by highly diverse shocks. V. P. Skulachev, M. Y. Vyssokikh, B. V. Chernyak et al. *Sci. Rep.* 2023. V. 13 P. 4326. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31281-9>.
12. Targeting mitochondrial dysfunction in cerebral ischemia: advances in pharmacological interventions. I. Belenichev, O. Popazova, N. Bukhtiyarova et al. *Antioxidants (Basel).* 2025. V. 14 (1). P. 108. <https://doi.org/10.3390/antiox14010108>.
13. Diversity and complexity of cell death: a historical review. W. Park, S. Wei, B. S. Kim et al. *Exp Mol Med.* 2023. V. 55 (8). P. 1573–1594. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>. Epub 2023 Aug 23. Erratum in: *Exp. Mol. Med.* 2023 Sep;55(9):2083. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01107-9>.
14. Mitochondrial syndromes revisited. D. Orsucci, E. Caldarazzo Ienco, A. Rossi et al. *J. Clin. Med.* 2021. V. 10 (6). P. 1249. <https://doi.org/10.3390/jcm10061249>.
15. Molecular and biochemical mechanisms of diabetic encephalopathy. I. Belenichev, O. Aliyeva, O. Popazova, N. Bukhtiyarova. *Acta Biochimica Polonica.* 2023. V. 70, No. 4. P. 751–760. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6953.

16. Valenti D., Vacca R. A. Brain mitochondrial bioenergetics in genetic neurodevelopmental disorders: focus on Down, Rett and Fragile X syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 12488. <https://doi.org/10.3390/ijms241512488>.
17. The link between oxidative stress, redox status, bioenergetics and mitochondria in the pathophysiology of ALS. E. Obrador, R. Salvador-Palmer, R. López-Blanch et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (12). P. 6352. <https://doi.org/10.3390/ijms22126352>.
18. Methodological approaches to experimental evaluation of neuroprotective action of potential drugs. I. Belenichev, N. Bukhtiyarova, V. Ryzhenko et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 10475. <https://doi.org/10.3390/ijms251910475>.
19. Sirtuins at the crossroads between mitochondrial quality control and neurodegenerative diseases: structure, regulation, modifications, and modulators. H. Xu, Y. Y. Liu, L. S. Li, Y. S. Liu. *Aging Dis.* 2023. V. 14 (3). P. 794–824. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.1123>.
20. Mitochondrial sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target. J. Zhang, H. Xiang, J. Liu et al. *Theranostics.* 2020. V. 10 (18). P. 8315–8342. <https://doi.org/10.7150/thno.45922>.
21. Anti-mitochondrial autoantibodies in systemic lupus erythematosus and their association with disease manifestations. Y. Becker, R. C. Loignon, A. S. Julien et al. *Sci. Rep.* 2019. V. 9 (1). P. 4530. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40900>.
22. New moonlighting functions of mitochondrial cytochrome c in the cytoplasm and nucleus. K. González-Arzola, A. Velázquez-Cruz, A. Guerra-Castellano et al. *FEBS Lett.* 2019. V. 593 (22). P. 3101–3119. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13655>.
23. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. H. A. Kalpage, V. Bazylanska, M. A. Recanati et al. *FASEB J.* 2019. V. 33 (2). P. 1540–1553. <https://doi.org/10.1096/fj.201801417R>.
24. Shayota B. J. Biomarkers of mitochondrial disorders. *Neurotherapeutics.* 2024. V. 21 (1). P. e00325. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00325>.
25. McClintock C. R., Mulholland N., Krasnodembskaya A. D. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* 2022. V. 9. P. 1011819. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1011819>.
26. Virmani M. A., Cirulli M. The Role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23 (5). P. 2717. <https://doi.org/10.3390/ijms23052717>.
27. A system that delivers an antioxidant to mitochondria for the treatment of drug-induced liver injury. M. Hibino, M. Maeki, M. Tokeshi et al. *Sci. Rep.* 2023. V. 13. P. 6961. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33893-7>.
28. Mitochondrial glutathione in cellular redox homeostasis and disease manifestation. T.-H. Chen, H.-C. Wang, C.-J. Chang, S.-Y. Lee. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 1314. <https://doi.org/10.3390/ijms25021314>.
29. Hass D. T., Barnstable C. J. Uncoupling proteins in the mitochondrial defense against oxidative stress. *Prog Retin Eye Res.* 2021. V. 83. P. 100941. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100941>.
30. The neuroprotective activity of tamoxifen and tibolone during glutathione depletion in vitro. I. F. Belenichev, O. V. Odnokoz, S. V. Pavlov et al. *Neurochem. J.* 2012. V. 6. P. 202–212. <https://doi.org/10.1134/S181971241203004X>.
31. Neurochemical status of nitric oxide in the settings of the norm, ischemic event of central nervous system, and pharmacological intervention. I. Belenichev, S. Gorbachova, S. Pavlov, N. Bukhtiyarova et al. *Georgian Med. News.* 2021. V. 315. P. 169–176. PMID: 34365445.
32. Nitric oxide and mitochondrial function in neurological diseases. M. Ghasemi, Y. Mayasi, A. Hannoun et al. *Neuroscience.* 2018. V. 376. P. 48–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.02.017>.
33. Han D., Williams E., Cadenas E. Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space. *Biochem. J.* 2001. V. 353 (Pt 2). P. 411–416. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3530411>.
34. Nagy P. Kinetics and mechanisms of thiol-disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 18 (13). P. 1623–1641. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4973>.
35. The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: the therapeutic effects of nootropic drugs. I. F. Belenichev, S. V. Gorbacheva, A. V. Demchenko et al. *Neurochem. J.* 2014. V. 8. P. 24–27. <https://doi.org/10.1134/S181971241401005X>.
36. Thiol-disulfide system: role in endogenous cyto- and organoprotection, pharmacological modulation pathways. I. F. Belenichev, I. S. Chekman, F. Shah et al. Kiev : LLC Publishing House Euston, 2020. 232 p.
37. Lipid (per) oxidation in mitochondria: an emerging target in the ageing process? O. S. Ademowo, H. K. I. Dias, D. G. A. Burton, H. R. Griffiths. *Biogerontology.* 2017. V. 18 (6). P. 859–879. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9710-z>.

38. Involvement of heat shock proteins Hsp70 in the mechanisms of endogenous neuroprotection: the prospect of using Hsp70 modulators. I. F. Belenichev, O. G. Aliyeva, O. O. Popazova, N. V. Bukhtiyarova. *Front. Cell Neurosci.* 2023. V. 17. P. 1131683. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1131683>.
39. Rational neuroprotection. I. F. Belenichev, V. I. Cherniy, Y. M. Kolesnik et al. Donetsk : Zaslavskii Publishing House, 2009.
40. Lagouge M., Larsson N. G. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *J. Intern. Med.* 2013. V. 273 (6). P. 529–543. <https://doi.org/10.1111/joim.12055>.
41. The mitochondrial response to DNA damage. Z. Rong, P. Tu, P. Xu et al. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. 669379. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.669379>.
42. Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. J. Szymański, J. Janikiewicz, B. Michalska et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. P. 1576. <https://doi.org/10.3390/ijms18071576>.
43. G. L. Nicolson, G. Ferreira de Mattos, M. Ash et al. Fundamentals of membrane lipid replacement: a natural medicine approach to repairing cellular membranes and reducing fatigue, pain, and other symptoms while restoring function in chronic illnesses and aging. *Membranes.* 2021. V. 11. P. 944. <https://doi.org/10.3390/membranes11120944>.
44. Glutamate triggers intracellular Ca^{2+} oscillations and nitric oxide release by inducing NAADP- and InsP3 -dependent Ca^{2+} release in mouse brain endothelial cells. E. Zuccolo, D. A. Kheder, D. Lim et al. *J. Cell Physiol.* 2019. V. 234 (4). P. 3538–3554. <https://doi.org/10.1002/jcp.26953>.
45. Bartoszewska S., Collawn J. F., Bartoszewski R. The role of the hypoxia-related unfolded protein response (UPR) in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2022. V. 14 (19). P. 4870. <https://doi.org/10.3390/cancers14194870>.
46. Münch C. The different axes of the mammalian mitochondrial unfolded protein response. *BMC Biol.* 2018. V. 16 (1). P. 81. <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0548-x>.
47. Mialet-Perez J., Belaidi E. Interplay between hypoxia inducible factor-1 and mitochondria in cardiac diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 2024. V. 221. P. 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.239>.
48. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-inducible factor 1 and mitochondria: an intimate connection. *Bio-molecules.* 2022. V. 13 (1). P. 50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>.
49. Kirito K., Hu Y., Komatsu N. HIF-1 prevents the overproduction of mitochondrial ROS after cytokine stimulation through induction of PDK-1. *Cell Cycle.* 2009. V. 8 (17). P. 2844–2849. <https://doi.org/10.4161/cc.8.17.9544>. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19657231.
50. Malate-aspartate shunt in neuronal adaptation to ischemic conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation. I. F. Belenichev, Y. M. Kolesnik, S. V. Pavlov et al. *Neurochem. J.* 2012. V. 6. P. 22–28. <https://doi.org/10.1134/S1819712412010023>.
51. Hsp70 – a master regulator in protein degradation. M. Gragera, L. Ochoa-Ibarrola, L. Quintana-Gallardo, J. M. Valpuesta. *FEBS Lett.* 2017. V. 591 (17). P. 2648–2660. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12751>.
52. Disturbance of Hsp70 chaperone activity is a possible mechanism of mitochondrial dysfunction. I. F. Belenichev, Y. M. Kolesnik, S. V. Pavlov et al. *Neurochem. J.* 2011. V. 5. P. 251–256. <https://doi.org/10.1134/S1819712411040040>.
53. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. L. J. Su, J. H. Zhang, H. Gomez et al. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019. V. 2019. P. 5080843. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.
54. Mitochondrial benzodiazepine receptor linked to inner membrane ion channels by nanomolar actions of ligands. K. W. Kinnally, D. B. Zorov, Y. N. Antonenko et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90 (4). P. 1374–1378. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.4.1374>.
55. Cytochrome c phosphorylation: control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. H. A. Kalpage, J. Wan, P. T. Morse et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2020. V. 121. P. 105704. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704>.
56. Calcium uptake and cytochrome c release from normal and ischemic brain mitochondria. A. Andreyev, P. Tamrakar, R. E. Rosenthal, Fiskum G. *Neurochem. Int.* 2018. V. 117. P. 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.003>.
57. Hardwick J. M., Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5 (2). P. a008722. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008722>.
58. Green D. R. The mitochondrial pathway of apoptosis. Part II: the BCL-2 protein family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2022. V. 14 (6). P. a041046. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041046>.
59. Mitochondria: it is all about energy. A. Casanova, A. Wevers, S. Navarro-Ledesma, L. Pruimboom. *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1114231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1114231>.
60. Bartman S., Coppotelli G., Ross J. M. Mitochondrial dysfunction: a key player in brain aging and diseases. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024. V. 46 (3). P. 1987–2026. <https://doi.org/10.3390/cimb46030130>.

61. Mitochondria and brain disease: a comprehensive review of pathological mechanisms and therapeutic opportunities. V. J. Clemente-Suárez, L. Redondo-Flórez, A. I. Beltrán-Velasco et al. *Biomedicines*. 2023. V. 11 (9). P. 2488. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092488>.
62. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. Y. Zong, H. Li, P. Liao et al. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2024. V. 9. P. 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
63. The interplay of hypoxia signaling on mitochondrial dysfunction and inflammation in cardiovascular diseases and cancer: from molecular mechanisms to therapeutic approaches. E. Bouhamida, G. Morciano, M. Perrone et al. *Biology (Basel)*. 2022. V. 11 (2). P. 300. <https://doi.org/10.3390/biology11020300>.
64. Efficacy of idebenone in the treatment of iRBD into synucleinopathies (EITRS): rationale, design, and methodology of a randomized, double-blind, multi-center clinical study. Y. Li, C. Wang, N. Luo et al. *Front. Neurol.* 2022. V. 13. P. 981249. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.981249>.
65. Menadione contribution to the in vitro radical scavenging potential of phytochemicals naringenin and lignin. Z. Yaneva, D. Ivanova, M. Toneva et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (22). P. 16268. <https://doi.org/10.3390/ijms242216268>.
66. Merchant H. A. The synergistic combination of trimetazidine, hypoxen and L-carnitine in endurance sports. *British Journal of Pharmacy*. 2022. V. 7 (1). <https://doi.org/10.5920/bjpharm.1303>.
67. Urinary metabolites indicative of the administration of hypoxen monitored by liquid chromatography-high resolution/accurate mass tandem mass spectrometry. C. Görgens, T. Möller, S. Guddat et al. *Drug Test Anal.* 2024. Apr. 23. <https://doi.org/10.1002/dta.3701>.
68. Genova M. L., Lenaz G. Functional role of mitochondrial respiratory supercomplexes. *Biochim Biophys Acta*. 2014. V. 1837 (4). P. 427–443. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2013.11.002>.
69. The complexity of mitochondrial complex IV: an update of cytochrome c oxidase biogenesis in plants. N. Mansilla, S. Racca, D. E. Gras et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 662. <https://doi.org/10.3390/ijms19030662>.
70. Use of metabolites, metabolitotropic agents and nutritional supplements in sports and sports medicine: a modern view on the problem. I. F. Belenichev, N. A. Gorchakova, E. Y. Doroshenko, I. B. Samura, V. P. Ryzhenko, N. V. Bukhtiarova. *Modern Medical Technology*. 2023. V. 4 (59). P. 76–88. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(59\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.10).
71. Membranotropic action of phytodrugs. N. Gorchakova, I. Belenichev, T. Harnyk et al. *Phytotherapy Journal*. 2023 V. 4. P. 5–10. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-4-5>.
72. Skulachev V. P. Cationic antioxidants as a powerful tool against mitochondrial oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 441 (2). P. 275–279. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.063>. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24161394.
73. Fock E. M., Parnova R. G. Protective effect of mitochondria-targeted antioxidants against inflammatory response to lipopolysaccharide challenge: a review. *Pharmaceutics*. 2021. V. 13 (2). P. 144. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020144>.
74. Effect of antioxidant supplementation on NET formation induced by LPS in vitro; the roles of vitamins E and C, glutathione, and N-acetyl cysteine. G. Muñoz-Sánchez, L. A. Godínez-Méndez, M. Fafutis-Morris, V. Delgado-Rizo. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 13162. <https://doi.org/10.3390/ijms241713162>.
75. Characteristics of HIF-1A and Hsp70 mRNA expression, level, and interleukins in experimental chronic generalized periodontitis. D. Parkhomenko, I. Belenichev, O. Kuchkovskyi, V. Ryzhenko. *Microna*. 2024. V. 13 (2). P. 132–139. <https://doi.org/10.2174/0122115366264794240327073739>. PMID: 38616740.
76. Premature childbirth: fundamental and clinical aspects. I. F. Belenichev, A. O. Shevchenko, A. D. Kyrliuk, V. G. Siusiuka. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2022. 308 p.
77. Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines. I. F. Bielenichev, V. A. Vizir, V. Y. Mamchur, O. V. Kuriata. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. V. 21(1). P. 2310–1210. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>.
78. Casellas P., Galiege S., Basile A. S. Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochem. Int.* 2002. V. 40 (6). P. 475–486. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(01\)00118-8](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00118-8).
79. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. D. B. Zorov, M. Juhaszova, Y. Yaniv et al. *Cardiovasc. Res.* 2009. V. 83 (2). P. 213–225. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp151>.
80. Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by the outer membrane does not involve the peripheral benzodiazepine receptor (Translocator Protein of 18 kDa (TSPO)). J. Šileikytė, E. Blachly-Dyson, R. Sewell et al. *The Journal of Biological Chemistry*. 2014. V. 289 (20). P. 13769–13781. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.549634>.
81. Diazepam neuroprotection in excitotoxic and oxidative stress involves a mitochondrial mechanism additional to the GABAAR and hypothermic effects. A. Sarnowska, M. Beresewicz, B. Zabłocka, K. Domańska-Janik. *Neurochem. Int.* 2009. V. 55 (1–3). P. 164–73. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.024>.

-
82. Golovenko M. Ya. Military pharmacology: historical, medical, ethical and legal aspects. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2025. V. 19 (1). P. 27–38. <https://doi.org/10.33250/19.01.027>.
 83. Mitochondrial benzodiazepine receptor linked to inner membrane ion channels by nanomolar actions of ligands. K. W. Kinnally, D. B. Zorov, Y. N. Antonenko et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90 (4). P. 1374–1378. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.4.1374>.
 84. Surinkaew S., Chattipakorn S., Chattipakorn N. Roles of mitochondrial benzodiazepine receptor in the heart. *Can. J. Cardiol*. 2011. V. 27 (2). P. 262.e3–13. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.023>.
 85. Long-term neuroprotection by benzodiazepine full versus partial agonists after transient cerebral ischemia in the gerbil [corrected]. R. D. Schwartz-Bloom, K. J. McDonough, P. J. Chase et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1998. V. 18 (5). P. 548–558. <https://doi.org/10.1097/00004647-199805000-00010>.
 86. Mitochondria protective and anti-apoptotic effects of peripheral benzodiazepine receptor and its ligands on the treatment of asthma in vitro and in vivo. Y. Liu, Z. Zhang, Y. He et al. *J. Inflamm*. 2024. V. 21. V. 11. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00383-0>.
 87. Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. V. M. Korkhov, N. A. Tkachuk, S. Y. Makan et al. *J. Recept. Signal Transduct. Res*. 2002. V. 22 (1–4). P. 411–420. <https://doi.org/10.1081/rrs-120014610>.
 88. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: a systematic review – Part I: the past and the present. A. M. Persico, A. Ricciardello, M. Lamberti et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021. V. 110. P. 110326. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110326>.
 89. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. R. E. Frye, N. Rincon, P. J. McCarty et al. *Neurobiol. Dis.* [CrossRef].
 90. A holistic view of gene signalling pathways, potential related biomarkers, and suggested combined modulation in children with autistic spectrum disorder. A. Kamenshchuk, I. F. Belenichev, A. Prishutova et al. *Preprints*. 2025. <https://doi.org/10.20944/preprints202504.0135.v1>.

I. Ф. Беленічев, Н. В. Бухтіярова, О. О. Нефьодов

Мітохондріальна дисфункція при цереброваскулярній патології як об'єкт для фармакологічної модуляції: фокус на бензодіазепіни

Мітохондріальна дисфункція (МД) розглядається як один із провідних патобіохімічних механізмів у розвитку цереброваскулярної патології, нейродегенеративних і когнітивних розладів. При захворюванні мозку деструктивному та дегенеративному генезу відбувається порушення дихального ланцюга мітохондрій, енергетичного обміну, іонного гомеостазу клітини з підвищеним внутрішньоклітинним умістом іонів кальцію, розвиток глутаматної ексайтотоксичності й ушкоджуючої дії нітрозуючого й оксидативного стресу, ініціація нейрону. Первинним джерелом активних форм кисню (АФК) виявляються мітохондрії, які відіграють ключову роль в енергетичному забезпеченні клітини. Нині існує узагальнене поняття «мітохондріальна дисфункція». Це типовий патологічний процес, який не має етіологічної та нозологічної специфічності.

МД характеризується порушенням функцій дихального ланцюга мітохондрій, зниженням продукції АТФ, накопиченням АФК, відкриттям мітохондріальної пори, розладом кальцієвого гомеостазу й активацією процесів нейроапоптозу. Внаслідок цього відбувається пошкодження клітинної структури нейронів, зменшення їхнього енергетичного потенціалу, порушення когнітивної функції та погіршення нейропластичності. Особливої актуальності проблема набуває в контексті ішемічного ушкодження мозку, травматичних уражень, хронічної гіпоксії та постгіпоксичних станів.

Мета дослідження – аналіз, узагальнення даних наукової літератури та власних результатів щодо ролі МД за цереброваскулярної патології та визначення підходів до її фармакологічної корекції.

У статті акцентується увага на ключовій ролі мітохондрій у реалізації патологічних процесів і підкреслюється важливість фармакологічної корекції МД. Описано механізми участі факторів клітинної адаптації HIF-1 і білків-шаперонів Hsp70 у регуляції мітохондріального метаболізму та захисті нейронів. Розглянуто сучасні підходи до лікування: застосування антиоксидантів, антигіпоксантів, енерготропних засобів, нейропептидів та, зокрема, модуляторів периферичних бензодіазепінових рецепторів (TSPO). Бензодіазепінові сполуки, такі як Гідазепам™, Феназепам®, Циназепам (Ivanna), виявляють мітопротективну активність, знижують утворення АФК, підвищують мембранний потенціал, модулюють відкриття пори та підвищують рівень Hsp70 у мітохондріях. TSPO, як компонент зовнішньої мітохондріальної мембрани, є ключовим регулятором апоптозу, стероїдогенезу та клітинної реакції на стрес, що робить його перспективним мішенню фармакологічного втручання. Цікавим є застосування бензодіазепінів при розладах аутистичного спектра.

Таким чином, похідні бензодіазепіну, які здатні впливати на TSPO та мітохондріальні механізми, можуть бути важливими складовими комбінованої нейропротективної терапії при цереброваскулярній патології. Необхідні подальші дослідження для встановлення клінічної ефективності та безпеки їхнього застосування в неврології, нейрохірургії та нейрореанімації

Ключові слова: мітохондріальна дисфункція, бензодіазепіни, цереброваскулярна патологія, нейропротекція

Mitochondrial dysfunction in cerebrovascular pathology as a target for pharmacological modulation: focus on benzodiazepines

Mitochondrial dysfunction (MD) is recognized as one of the key pathobiochemical mechanisms in the development of cerebrovascular diseases, neurodegenerative processes and cognitive disorders. In destructive and degenerative brain diseases, there is a disruption of the mitochondrial respiratory chain, energy metabolism, and cellular ionic homeostasis, with elevated intracellular calcium levels, glutamate-induced excitotoxicity, nitrosative and oxidative stress and neuronal injury. Mitochondria, which play a central role in cellular energy supply, are identified as the primary source of reactive oxygen species (ROS). The term "mitochondrial dysfunction" now encompasses a typical pathological process without strict etiological or nosological specificity.

MD is characterized by impaired respiratory chain function, reduced ATP production, excessive ROS accumulation, mitochondrial pore opening, calcium homeostasis disruption, and activation of neuronal apoptosis. These alterations lead to neuronal structural damage, decreased energy potential, impaired cognitive function, and reduced neuroplasticity. The issue is particularly relevant in the context of ischemic brain injury, trauma, chronic hypoxia, and post-hypoxic conditions.

The purpose of the study – is to analyze and summarize data from scientific literature and our own results regarding the role of MD in cerebrovascular pathology and to determine approaches to its pharmacological correction.

This article emphasizes the central role of mitochondria in pathological processes and highlights the importance of pharmacological correction of MD. It explores the mechanisms by which adaptive cellular factors such as HIF-1 and molecular chaperones Hsp70 regulate mitochondrial metabolism and contribute to neuronal protection. Current therapeutic approaches are discussed, including the use of antioxidants, antihypoxants, energy-modulating agents, neuropeptides, and particularly peripheral benzodiazepine receptor (TSPO) modulators.

Benzodiazepine derivatives such as Gidazepam®, Phenazepam®, and Cinazepam (levana) demonstrate mitoprotective properties by reducing ROS production, increasing mitochondrial membrane potential, modulating pore opening, and elevating Hsp70 levels. TSPO, located on the outer mitochondrial membrane, plays a critical role in apoptosis regulation, steroidogenesis, and cellular stress responses, making it a promising pharmacological target. The potential use of benzodiazepines in autism spectrum disorders (ASD) is also of growing interest.

Thus, benzodiazepine derivatives capable of modulating TSPO and mitochondrial function may represent valuable components of combined neuroprotective strategies in cerebrovascular pathology. Further researches are needed to establish their clinical efficacy and safety in neurology, neurosurgery, and neurocritical care.

Key words: *mitochondrial dysfunction, benzodiazepines, cerebrovascular pathology, neuroprotection*

Надійшла: 02 червня 2025 р.

Прийнята до друку: 16 липня 2025 р.

Контактна особа: Беленічев І. Ф., доктор біологічних наук, професор, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, буд. 26, бульв. Марії Примаченко, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 61 239 68 90. Електронна пошта: i.belenichev1914@gmail.com.