

А.И. Абдуллаева, В.Н. Олесова, Д.Ю. Акопов, С.А. Абдуллаев

## КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ МЕТРОГИЛ И АИКАР В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПАРОДОНТИТА

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Абдуллаева Альбина Исуповна: albi.95@mail.ru

### Резюме

**Обоснование:** известно, что митохондриальная дисфункция участвует в патогенезе и прогрессировании пародонтита, влияя на окислительный стресс и регулируя воспалительные реакции. Поэтому в последнее время стремительно растут исследования, посвященные митохондриально-направленному терапевтическому подходу заболеваний тканей пародонта.

**Цель исследования:** оценить влияние препаратов Метрогил и Аикар на структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта экспериментальной модели пародонтита у лабораторных крыс.

**Материалы и методы:** в работе использовались самцы белых крыс линии Wistar массой  $221 \pm 7.5$  г в возрасте 4 месяцев. Животные были разделены методом простой рандомизации на четыре группы, по 10 животных в каждой: 1-я группа – интактная (контрольная группа); 2-я группа – крысы с моделированным пародонтитом; 3-я группа – крысы с моделированным пародонтитом и применением препарата Метрогил; 4-я группа – крысы с моделированным пародонтитом и комбинированным применением препаратов Метрогил и Аикар; Экспериментальный пародонтит (ЭП) у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти. В качестве оценочных молекулярно-генетических и биохимических параметров использовались: повреждение ядерной ДНК (ядДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК), копийности мтДНК и степени ее гетероплазмии, а также уровни малонового диальдегида (МДА) и восстановленного глутатиона (ГЛТ).

**Результаты:** в работе показано, что у животных на 14 день после наложения лигатуры в ткани пародонта регистрируются повышенный уровень повреждений и гетероплазмии мтДНК, по сравнению с контрольной группой. У этих же животных наблюдалось снижение уровня ГЛТ, в то время как уровень МДА являлся повышенными, по сравнению с контрольными животными. В других группах крыс с ЭП оценивалось модуляция этих повреждений с использованием препарата Метрогил, а также комбинированным применением препаратов Метрогил и Аикар. Показано, что по всем исследуемым параметрам комбинированное применение препаратов Метрогил и Аикар, приводило к более эффективному снижению митохондриальных нарушений в ткани пародонта крыс с ЭП, по сравнению с группой животных, которым применялся только Метрогил.

**Заключение:** комбинированное применение препаратов Метрогил и Аикар оказало более эффективное действие на снижение митохондриальной дисфункции в ткани пародонта у крыс с ЭП, в отличие от группы животных, которым применялся только Метрогил. Таким образом, применение традиционных препаратов в сочетании с митохондриально-направленными соединениями, снижающими окислительный стресс, может служить новым терапевтическим подходом к различным заболеваниям тканей пародонта.

**Ключевые слова:** пародонтит, митохондриальная дисфункция, Метрогил, Аикар, повреждения митохондриальной ДНК, малоновый диальдегид, восстановленный глутатион, крысы

**Для цитирования:** Абдуллаева А.И., Олесова В.Н., Акопов Д.Ю., Абдуллаев С.А. Коррекция митохондриальной дисфункции при комбинированном применении препаратов метрогил и аикар в экспериментальной модели пародонтита // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 64–70. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-64-70

A.I. Abdullaeva, V.N. Olesova, D.Yu. Akopov, S.A. Abdullaev

## Correction of Mitochondrial Dysfunction with Combined Use of the Drugs Metrogyl and Aicar in an Experimental Model of Periodontitis

<sup>2</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Abdullaeva Albina Isupovna: albi.95@mail.ru

### Abstract

**Background:** It is known that mitochondrial dysfunction is involved in the pathogenesis and progression of periodontitis, affecting oxidative stress and regulating inflammatory reactions. Therefore, in recent years, research on mitochondria-directed therapeutic approach to periodontal tissue diseases has been rapidly growing.

**AIM:** Evaluate the effect of the drugs Metrogyl and Aicar on structural and functional disorders in the mitochondria of periodontal tissues in an experimental model of periodontitis in laboratory rats.

**Materials and methods:** Male white Wistar rats weighing  $221 \pm 7.5$  g at the age of 4 months were used in this work. The animals were divided by simple randomization into four groups, 10 animals in each: Group 1 - intact (control group); Group 2 - rats with modeled periodontitis; Group 3 - rats with modeled periodontitis and the use of Metrogyl; Group 4 - rats with modeled periodontitis and combined use of Metrogyl and Aicar. Experimental periodontitis (EP) in rats was modeled by the ligature method by suturing a polyfilament non-absorbable thread into the gum in the area of the lower incisors. The following molecular genetic and biochemical parameters were used: damage to nuclear DNA (nDNA) and mitochondrial DNA

(mtDNA), mtDNA copy number and the level of heteroplasmy, as well as the levels of malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH).

**Results:** The data from this study showed that on the 14th day after ligation, animals in the periodontal tissue have an increased level of damage and mtDNA heteroplasmy, compared to the control group. The same animals showed a decrease in the GSH level, while the MDA level was increased compared to the control animals. In other groups of rats with EP, the modulation of these damages was assessed using Metrogyl, as well as the combined use of Metrogyl and Aicar. It was shown that for all the parameters studied, the combined use of Metrogyl and Aicar led to a more effective reduction in mitochondrial disorders, compared to the group of rats that received only Metrogyl.

**Conclusions:** The combined use of Metrogyl and Aicar drugs had a more effective effect on reducing mitochondrial dysfunction in periodontal tissue in rats with EP, in contrast to the group in which only Metrogyl was used. Thus, the use of traditional drugs in combination with mitochondria-targeted compounds that reduce oxidative stress may serve as a new therapeutic approach to various periodontal tissue diseases.

**Keywords:** *periodontitis, mitochondrial dysfunction, Metrogyl, Aicar, mitochondrial DNA damage, malondialdehyde, reduced glutathione, rats*

**For citation:** Abdullaeva AI, Olesova VN, Akopov DYU, Abdullaev SA. Correction of Mitochondrial Dysfunction with Combined Use of the Drugs Metrogyl and Aicar in an Experimental Model of Periodontitis A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:64-70. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-64-70

## Обоснование

Существующие достижения в понимании патологического процесса, общепринятые методы лечения пародонтита, включая базисное лечение, пародонтальную хирургию и адьювантное назначение лекарств, по-прежнему не обеспечивают достаточное восстановление тканей пародонта [1].

В последнее время появляются все больше исследований, указывающих на то, что возникновению пародонтита и повышению риска связанных с ним системных заболеваний может способствовать митохондриальная дисфункция [2-5]. Митохондрии являются важнейшими органеллами для многих клеточных процессов. Нарушения функций митохондрий не только влияют на клеточный метаболизм, но также косвенно влияют на здоровье и продолжительность жизни людей. Митохондриальная дисфункция вовлечена во многие распространенные полигенные заболевания, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

В последнее десятилетие, благодаря успехам в области изучения митохондриального генома и применению новых методов, накоплены новые данные, которые позволяют понять механизмы нарушений митохондриальных функций и их роли в развитии заболеваний полости рта. В настоящее время мтДНК и сами митохондрии рассматриваются как чувствительные мишени для экзогенных и эндогенных повреждающих агентов [6, 7]. Поэтому избирательное воздействие на эти структуры, может являться одним из подходов к повышению эффективности терапии заболеваний тканей пародонта.

Существуют множество соединений митохондриально-направленного действия, способных восстанавливать митохондриальные функции в тканях, а также инициировать защитные клеточные механизмы от повреждающих агентов [8-10]. Среди них значительный интерес представляет 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза (Аикар), природный аналог аденозинмонофосфата (АМФ), который транспортируется в клетки и широко используется в экспериментах. Несмотря на то, что молекулярные

механизмы действия Аикара остаются не до конца изучены, известно, что это соединение обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиканцерогенными свойствами [11, 12].

## Цель

Оценить влияние препаратов Метрогил и Аикар на структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта экспериментальной модели пародонтита у лабораторных крыс.

## Материал и методы

В исследовании использовали 20 самцов крыс *Wistar* в возрасте 4 месяца (масса  $221 \pm 7.5$  г), полученных из питомника филиала Института биохимической химии РАН (Пущино, Московская обл.). При работе с экспериментальными животными руководствовались соблюдением положений Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных методом простой рандомизации на 4 группы, по 10 животных в каждой.

1. Контрольная группа – животные с интактной десной + NaCl.

2. Опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом + NaCl.

3. Опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом + Метрогил в течение 7 дней.

4. Опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом + Метрогил-Аикар в течение семи дней.

За 10-15 минут до проведения хирургических манипуляций (моделирование экспериментального пародонтита) всех животных наркотизировали с помощью препаратов «Телазол» («ZoetisInc», Испания)

из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела [13].

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти, как описано в работе [14]. К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась, затем проводили лечение препаратами ежедневно в течение 7 дней. В соответствии с группами, вводили 0,9% раствора NaCl или местное нанесение геля Метрогил в области резцов нижней челюсти 3 раза в день. Препарат АИКАР (5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза; Merck, Darmstadt, Германия) вводили животным перорально по 160 мг/кг массы тела 1 раз в день [15]. У животных фрагменты нижней челюсти отделяли скальпелем на льду сразу после обезглавливания, замораживали и хранили их при  $-80^{\circ}\text{C}$  для выполнения последующих анализов.

Выделения ДНК проводили специальными наборами «ДНК-Экстран-2» в соответствии с инструкциями производителя (Синтол, Москва). Определения повреждения и репарации яДНК и мтДНК

проводили методом количественной ПЦР на протяженных фрагментах ДНК (ПЦР-ПФ) с помощью наборов KAPA Long Range Hot Start Kit (KAPA Biosystems, США), как указано в работах [6, 8, 9]. Содержание общего количества копий мтДНК и мутантного количества фрагментов мтДНК (гетероплазмии) определяли методами, использованными в работах [7]. Анализы экспрессии генов мтДНК проводили с помощью ПЦР в реальном времени, согласно работе [6]. Уровни малонового диальдегида (МДА) и восстановленного глутатиона (ГЛТ) выполняли как указано в работах [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные различия данных от разных групп животных оценивали с использованием *t*-теста Стьюдента и при  $p < 0.05$  разницу считали статистически значимой.

### Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены результаты ПЦР-ПФ по оценке наличия повреждений и их репарации в яДНК (8.7 kb) и мтДНК (10.9 kb) в ткани пародонта

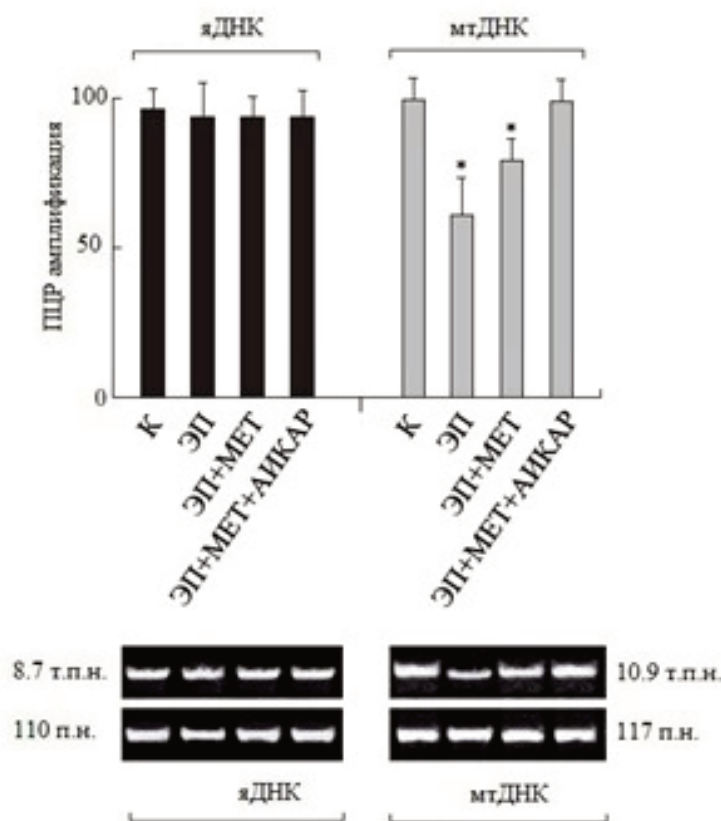


Рис. 1. Результаты анализов повреждения и репарации ядерной (яДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК). Были амплифицированы длинные фрагменты яДНК (8.7 кб) и мтДНК (10.9 кб) посредством ПЦР-ПФ. Результаты были нормализованы по измеренным уровням коротких фрагментов яДНК (110 п. н.) и мтДНК (117 п. н.), полученных на тех же образцах ДНК. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К). Статистическая значимость была установлена на уровне  $*p < 0.05$ .

Fig. 1. Analysis of nuclear (nDNA) and mitochondrial DNA (mtDNA) damage and repair analyses. Long fragments of nDNA (8.7 kb) and mtDNA (10.9 kb) were amplified by LA-QPCR. These data were normalized by the measured levels of the short fragment of nDNA (110 bp) and mtDNA (117 bp), obtained using the same DNA sample. ЭП – experimental periodontitis; MET – treatment with Metrogyl; АИКАР – treatment with Aicar. The data are presented in % relative to the control group of rats (K). Statistical significance was set at  $*p < 0.05$ .

у животных с индуцированным пародонтитом, а также типичные электрофореграммы продуктов амплификации контрольных коротких фрагментов яДНК (110 bp) и мтДНК (117 bp). Продукты амплификации длинных участков яДНК и мтДНК из тканей пародонта контрольных крыс приняты за 100%. Из данного рисунка видно, что уровень синтезированных продуктов ПЦР-ПФ яДНК в группе животных с экспериментальным пародонтитом (ЭП) не отличается по сравнению с данными контрольной группой. Однако уровень амплификации мтДНК в группе животных с ЭП значительно ниже по сравнению с контролем. Такой пониженный уровень продуктов ПЦР-ПФ указывает на то, что мтДНК содержит повреждения, способные блокировать ДНК-полимеразу быстрого запуска ПЦР КАРА Long Range (КАРА Biosystems).

Согласно полученным данным, результаты показывают также, что количество амплифицируемых продуктов ПЦР-ПФ мтДНК возрастает в группе крыс с ЭП, которым применялся препарат Метрогил, что указывает на снижение уровня повреждений мтДНК. В тоже время в случае применения препарата Метрогил в комбинации с Аикар наблюдается более выраженное восстановление продуктов ПЦР-ПФ.

Известно, что митохондриальные функции связаны с количеством молекул мтДНК и их целостностью. Нами были получены результаты определения общего количества копий мтДНК (рис. 2).

Результаты исследований, полученные методом ПЦР в реальном времени, показывают, что количество копий мтДНК (по гену *tRNA*) увеличивается в 2,3 раза в тканях пародонта крыс с ЭП относительно значений контрольной группы. Увеличение количе-

ства копий мтДНК можно рассматривать как результат компенсаторной реакции поврежденных клеток на возникновение повышенных энергетических потребностей и активацию биогенеза митохондрий для восстановления энергетического гомеостаза. Однако в случае комбинированного применения препаратов Метрогил и Аикар количество копий мтДНК в ткани пародонта у крыс с ЭП снижалось практически до контрольных значений (рис. 2).

При инициации репликативного синтеза с вовлечением поврежденных мтДНК посредством ДНК-полимеразы у регистрировалось появление новых копий мтДНК с мутациями у крыс с ЭП (рис. 3). Доля мутантных копий мтДНК (по гену *tRNA* – 507 п.н.) составляла 23% от общего количества копий мтДНК. Эти результаты показывают также, что в группе животных с ЭП применение препарата Метрогил в сочетании с Аикар приводило к более эффективному снижению количества мутантных копий мтДНК, по сравнению с группой крыс, которым применялся только Метрогил.

Таким образом, применение Метрогила в сочетании с препаратом Аикар способствовало к более эффективному восстановлению мтДНК у крыс в ткани пародонта с ЭП. статическая значимость была установлена на уровне  $*p < 0.05$ .

На рис. 4 представлены результаты исследования окислительного стресса в мягких тканях пародонта крыс с ЭП по уровню продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), а также восстановленного глутатиона (ГЛТ).

Из полученных данных можно видеть, что у крыс в тканях пародонта с ЭП наблюдается повышенный уровень МДА относительно контрольной группы

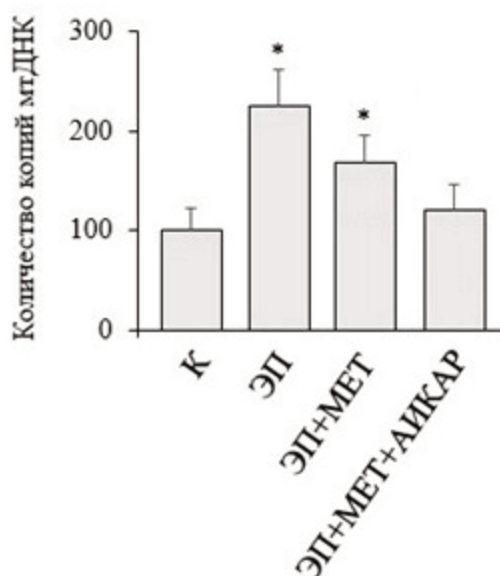


Рис. 2. Анализ общего количества копий мтДНК в ткани пародонта. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К). Статистическая значимость была установлена на уровне  $*p < 0.053$

Fig. 2. Analysis of the total number of mtDNA copies in periodontal tissue. ЭП – experimental periodontitis; МЕТ – treatment with Metronidazole; АИКАР – treatment with Aicar. The data are presented in % relative to the control group of rats (K). Statistical significance was set at  $*p < 0.05$



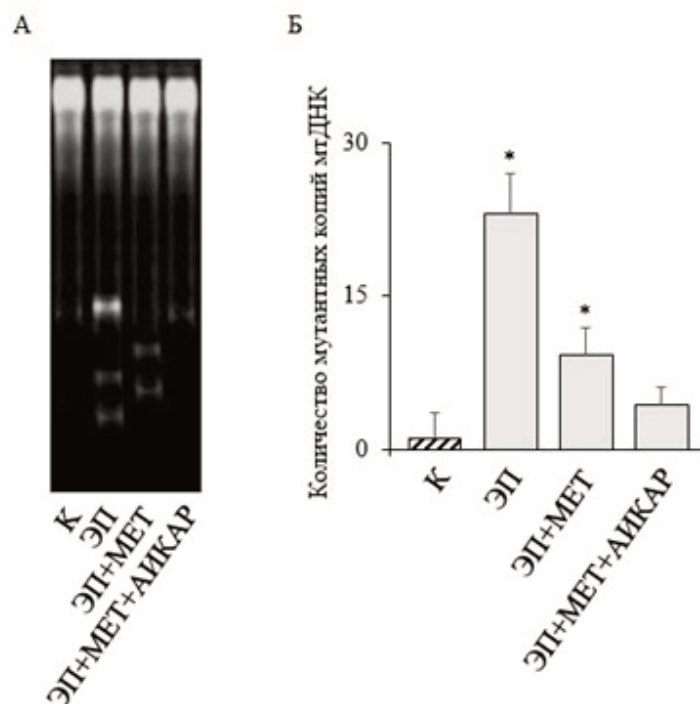


Рис. 3. Анализы мутантного количества копий мтДНК в ткани пародонта. (А) – Электрофорез гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК. (Б) – Процент гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК, расщепленных нуклеазой Surveyor. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К). Статистическая значимость была установлена на уровне  $*p < 0.03$

Fig. 3. Analysis of mutant mtDNA copy number in periodontal tissue. (A) – Electrophoresis of cleavage products obtained by Surveyor nuclease digestion of heteroduplexes of mtDNA PCR amplicons. (B) – Percentage of Surveyor nuclease cleaved heteroduplexes of PCR amplicons of mtDNA. ЭП – experimental periodontitis; МЕТ – treatment with Metrogyl; АИКАР – treatment with Aicar. The data are presented in % relative to the control group of rats (K). Statistical significance was set at  $*p < 0.05$ .

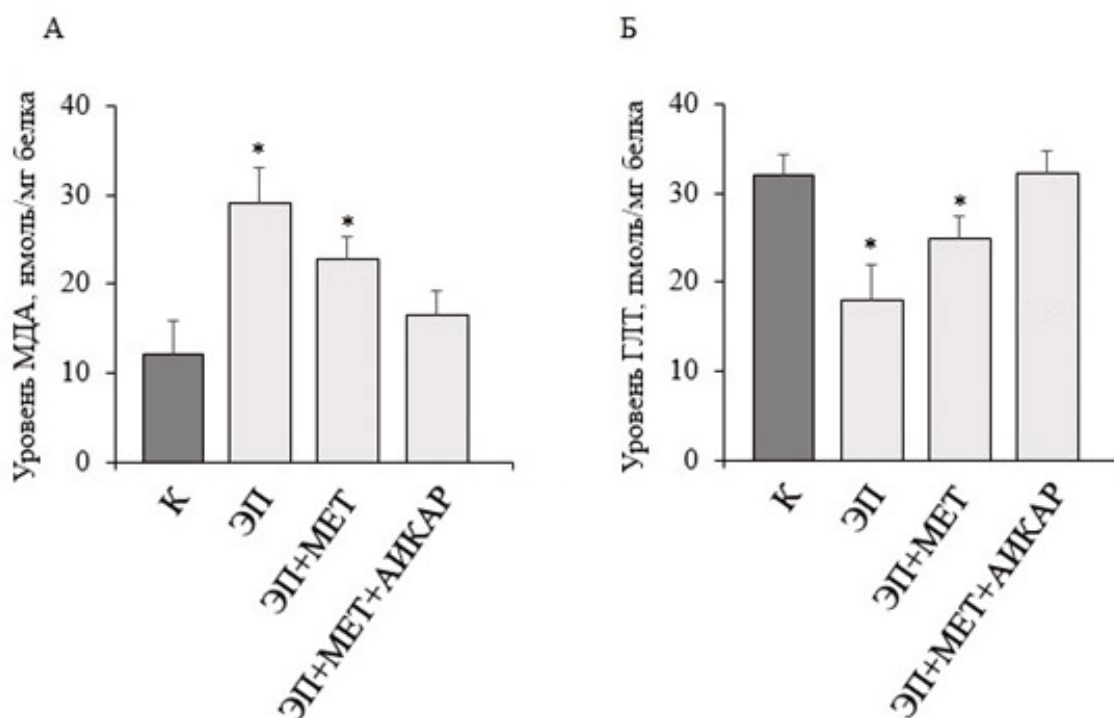


Рис. 4. Изменение содержания МДА (А) и ГЛТ (Б) в ткани пародонта. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Статистическая значимость была установлена на уровне  $*p < 0.05$

крыс (рис. 4 А). Вместе с тем, в тканях пародонта у животных с ЭП регистрировался пониженный уровень ГЛТ (рис.4 Б). Следовательно, поврежденные митохондрии в пародонтальных тканях в условиях ЭП становятся индукторами окислительного стресса. В тоже время антиоксидантная активность в тканях пародонта в условиях ЭП может резко снижаться. Согласно полученным данным, видно также, что применение препаратов Метрогил и Аикар в комбинации, как и в предыдущих анализах, приводило к более эффективному восстановлению уровня МДА и ГЛТ.

Недавно было показано, что Аикар способен снижать окислительный стресс, подавляя продукцию активный форм кислорода (АФК), а также уровень воспалительных цитокинов в клетках [16]. Известно также, что Аикар способствует выживанию нейронов и сохранению зрительной функции, стабилизируя уровни АТФ [17].

В настоящее время известно, что Аикар не только блокирует повышенную генерацию АФК в поврежденных митохондриях, но и способствует активации 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) [18, 19]. Важнейшей причиной активации АМФК в условиях окислительного стресса может являться увеличение содержания АМФ и уменьшение пула молекул АТФ в результате ее расхода и нарушения ее синтеза в митохондриях [20]. Можно предполагать, что Аикар, активируя АМФК, стимулирует биогенез митохондрий посредством ко-активаторов PGC-1 $\alpha$  [21], сопровождаемый удалением посредством митофагии поврежденных или нефункциональных органелл, для восстановления здоровой популяции митохондрий в клетках [22].

Таким образом, препарат Аикар в условиях ЭП у крыс, по всей видимости, действует аналогично митохондриально-направленным соединениям, подавляющим окислительный стресс, уровень повреждения мтДНК, а также способствует восстановлению функциональной активности митохондрий.

### Заключение

Поскольку мутации мтДНК приводят к нарушению цепи переноса электронов и усилению генерации АФК/А, которые индуцируют дополнительные повреждения и последующие мутации мтДНК, можно предполагать, что эти события могут приводить к возникновению так называемых “порочных кругов” [23], которые будут способствовать длительному сохранению повышенного окислительного стресса в тканях пародонта при воспалительных заболеваниях полости рта. Эти изменения могут привести к митохондриальной дисфункции с выраженным окислительным стрессом и быть сопряженными с развитием хронического воспаления тканей пародонта.

Результаты наших исследований показали, что комбинированное применение препаратов Метрогил и Аикар оказало более эффективное действие на снижение митохондриальной дисфункции в ткани пародонта у крыс с ЭП, в отличие с группой, в которой применялся только Метрогил.

Таким образом, применение традиционных препаратов в сочетании с митохондриально-направленными соединениями, снижающими окислительный стресс в клетках, может служить новым терапевтическим подходом к различным заболеваниям пародонта.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Coll P.P., Lindsay A., Meng J., et al. The Prevention of Infections in Older Adults: Oral Health. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68;2:411-416. doi: 10.1111/jgs.16154.
- Graziani F., Karapetsa D., Alonso B., Herrera D. Nonsurgical and Surgical Treatment of Periodontitis: How Many Options for One Disease? *Periodontol* 2000. 2017;75;1:152-188. doi: 10.1111/prd.12201.
- Dong Z., Wu L., Hong H. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment of Oral Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24;15483. <https://doi.org/10.3390/ijms242015483>.
- Jiang W., Wang Y., Cao Z., et al. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis: From Mechanisms to Therapeutic Strategy. *J Periodontol Res.* 2023;58;5:853-863. doi: 10.1111/jre.13152.
- Deng Y., Xiao J., Ma L., et al. Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis and Associated Systemic Diseases: Implications for Pathomechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024;25;2:1024. doi: 10.3390/ijms25021024.
- Abdullaev S., Gubina N., Bulanova T., Gaziev A. Assessment of Nuclear and Mitochondrial DNA, Expression of Mitochondria-Related Genes in Different Brain Regions in Rats after Whole-Body X-ray Irradiation. *Int J Mol Sci.* 2020;21;4:1196. doi: 10.3390/ijms21041196.
- Abdullaev S., Bulanova T., Timoshenko G., Gaziev A.I. Increase of mtDNA Number and its Mutant Copies in Rat Brain after Exposure to 150 MeV Protons. *Mol Biol Rep.* 2020;47;6:4815-4820. doi: 10.1007/s11033-020-05491-7.
- Abdullaev S.A., Glukhov S.I., Gaziev A.I. Radioprotective and Radiomitigative Effects of Melatonin in Tissues with Different Proliferative Activity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10;12:1885. doi: 10.3390/antiox10121885.
- Abdullaev S.A., Glukhov S.I., Gaziev A.I. Melatonin Reduces Radiation Damage to the Spleen and Increases Survival when Administered before and After the Exposure of Mice to X-ray Radiation. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2023;50:3069-3076. <https://doi.org/10.1134/S1062359023110018>.
- Abdullaev S., Minkabirova G., Karmanova E., et al. Metformin Prolongs Survival Rate in Mice and Causes Increased Excretion of Cell-Free DNA in the Urine of X-Irradiated Rats. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2018;831:13-18. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2018.05.006.
- Tripathi V., Jaiswal P., Assaiya A., et al. Anti-Cancer Effects of 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide-1-Beta-d-Ribofuranoside (Aicar) on Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells: Mitochondrial Modulation as an Underlying Mechanism. *Curr Cancer Drug Targets.* 2022;22;3:245-256. doi: 10.2174/1568009622666220207101212.
- Wu Y., Duan X., Gao Z., et al. Aicar Attenuates Postoperative Abdominal Adhesion Formation by Inhibiting Oxidative Stress and Promoting Mesothelial Cell Repair. *PLoS One.* 2022;17;9:e0272928. doi: 10.1371/journal.pone.0272928.
- Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2023. Т.2. №3. С. 78–85 [Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V., et al. Effects of the Gel Containing Microcapsules with Silver Nanoparticles Loaded with Metronidazole on the State of the Gingival Microcirculation in Animals with Experimental Periodontitis. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2023;22;3:78–85 (In Russ.)]. doi:10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.
- Ionel A., Lucaci O., Moga M., et al. Periodontal Disease Induced in Wistar Rats – Experimental Study. *HVM Bioflux.* 2015;7;2:90-95.
- Zhu H., Chai Y., Dong D., et al. Aicar-Induced AMPK Activation

- Inhibits the Noncanonical Nf-kB Pathway to Attenuate Liver Injury and Fibrosis in BDL Rats. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:6181432. doi: 10.1155/2018/6181432.
16. Fu L.Y., Yang Y., Tian H., et al. Central Administration of AICAR Attenuates Hypertension Via AMPK/Nrf2 Pathway in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Hypertensive Rats. *Eur J Pharmacol*. 2024;974:176373. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176373.
17. Kawashima H., Ozawa Y., Toda E., et al. Neuroprotective and Vision-Protective Effect of Preserving ATP Levels by AMPK Activator. *FASEB J*. 2020;34:4:5016-5026. doi:10.1096/fj.201902387RR.
18. Pyla R., Hartney T.J., Segar L. AICAR Promotes Endothelium-Independent Vasorelaxation by Activating AMP-Activated Protein Kinase Via Increased ZMP and Decreased ATP/ADP Ratio in Aortic Smooth Muscle. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol*. 2022;33;6:759-768. doi:10.1515/jbcpp-2021-0308.
19. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Beyond Metabolism: a Novel Genomic Stress Sensor Participating in the DNA Damage Response Pathway. *Cancer Biol. Ther*. 2014;15;2:156-169. doi: 10.4161/cbt.26726.
20. Hinkle J.S., Rivera C.N., Vaughan R.A. AICAR Stimulates Mitochondrial Biogenesis and BCAA Catabolic Enzyme Expression in C2C12 Myotubes. *Biochimie*. 2022;195:77-85. doi: 10.1016/j.biochi.2021.11.004.
21. Dombi E., Mortiboys H., Poulton J. Modulating Mitophagy in Mitochondrial Disease. *Curr. Med. Chem*. 2018;25;40:5597-5612. doi: 10.2174/0929867324666170616101741.
22. Yamano K., Matsuda N., Tanaka K. The Ubiquitin Signal and Autophagy: an Orchestrated Dance Leading to Mitochondrial Degradation. *EMBO Rep*. 2016;17;3:300-316. doi: 10.15252/embr.201541486.
23. Ryytty S., Modi S.R., Naumenko N., et al. Varied Responses to a High m.3243a>g Mutation Load and Respiratory Chain Dysfunction in Patient-Derived Cardiomyocytes. *Cells*. 2022;19;11:2593. doi: 10.3390/cells11162593.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 13.09.2024. **Принята к публикации:** 11.10.2024.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 13.09.2024. **Accepted for publication:** 11.10.2024