

Химический состав и актопротекторная активность извлечений из травы *Lysimachia punctata* L. (Вербейник точечный)

Аджиахметова Симилла Леонтьевна¹, Червонная Надежда Михайловна¹, Поздняков Дмитрий Игоревич¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Корреспонденция, касающаяся этой статьи, должна быть адресована Позднякову Д.И. Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, адрес: 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11, e-mail pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Актуальность. Важной задачей современной фармакологии и медицинской химии является расширения спектра эффективных и безопасных лекарственных средств. В этой связи научное сообщество обращает все более пристальное внимание на объекты растительного происхождения. Цель исследования состояла в изучении химического состава извлечения из травы вербейника точечного и оценки его актопротекторной активности. Методология исследования. Общее содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом. Аминокислотный и микроэлементный состав в извлечении из травы вербейника точечного, определяли методом капиллярного электрофореза. Оценку акторпротекторной активности извлечения из вербейника точечного проводили на мышах-самцах линии Balb/c в тесте принудительно плавание с нагрузкой. Также определяли влияние изучаемого извлечения на изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в мышечной ткани спектрофотометрическим методом. Основные результаты и их применимость в реальной практике. В ходе исследования было установлено, что в анализируемом извлечении обнаружено 12 свободных аминокислот, из которых 6 – незаменимых (аргинин, β-фенилаланин, лейцин, метионин, треонин, валин), при содержании флавоноидов от 0,57% до 0,60%. В анализируемом извлечении количественно преобладает калий среди микроэлементов. Применение изучаемого извлечения повышало уровень работоспособности животных на 156,6% ($p < 0,05$) при увеличении активности цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы на 40,5% ($p < 0,05$) и 61,5% ($p < 0,05$) соответственно. Таким образом, установлено, что извлечение из травы вербейника точечного характеризуется богатым химическим составом и наличием актопротекторного потенциала, что делает его перспективным объектом для дальнейшего изучения и создания на его основе эффективного и безопасного средства, восстанавливающего физическую работоспособность в условиях истощающих перегрузок.

Ключевые слова: *Lysimachia punctata* L., химический состав, актопротекторная активность, антиоксиданты.

Введение

Вербейник точечный (*Lysimachia punctata* L.) – многолетнее травянистое растение, относящееся к семейству первоцветных (*Primulaceae*). Сырье собрано в июле-августе 2017-2019 гг., регион Кавказские Минеральные Воды.

Обзор литературы показал, что сведений о химическом составе вербейника точечного недостаточно. За счет привлекательного внешнего вида и неприхотливости это растение часто используется в ландшафтном дизайне. Настои и отвары из вербейника

точечного применяют в народной медицине при желудочно-кишечных нарушениях, воспалениях кожи, молочнице, заболеваниях легких и мигрени.

Ранее нами установлено максимальное содержание суммы антиоксидантов в извлечениях из травы вербейника точечного, полученных спиртом этиловым 50%, и составляет в пересчете на кверцетин $4,034 \pm 0,026$ мг/г и $2,629 \pm 0,011$ мг/г в пересчете на галловую кислоту (Червонная, 2020).

Гравиметрический анализ указывает на преобладание пектиновых веществ в траве вербейника

точечного (10,67%). Эта фракция представлена галактозой, галактуроновой кислотой, арабинозой и рамнозой. Исследуемые пектиновые вещества характеризуются невысокой степенью этерификации (λ) 16,94%. Результаты показали, что максимальное связывание ионов свинца пектином травы вербейника точечного в течение 30 минут составляет 91,9% (761,5 мг-ион/г) (Абрамова, 2018).

Материалы и методы

Количественное определение флавоноидов в сырье

Общее содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность раствора определяли на спектрофотометре СФ-102 «Аквилон» при длине волны 432 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Содержание суммы флавоноидов в процентах (X_1) в пересчете на кверцетин и абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X_1 = \frac{A \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_{1\%}^{1\text{см}} \cdot a \cdot 2 \cdot (100 - W)}; \quad (1)$$

где: A – оптическая плотность исследуемого раствора; $A_{1\%}^{1\text{см}}$ – удельный показатель поглощения комплекса кверцетина с алюминия хлоридом при длине волны 430 нм, равный 764,6; a – навеска сырья, г; W – влажность сырья, % (Комарова, 2006).

Электрофоретическое определение аминокислотного и элементного состава.

Предварительно аминокислоты идентифицировали в водном извлечении из травы вербейника точечного методом восходящей бумажной хроматографии при сравнении с достоверными образцами свидетелей. Бумага хроматографическая марки FN-9 (Германия) использовалась в качестве неподвижной фазы. В качестве подвижной фазы применяли систему растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), ацетон – вода (3:2). Обработывали нингидриновым реактивом (Гринкевич, 1983).

Аминокислотный и элементный состав в извлечении из травы вербейника точечного, полученном экстракцией водой очищенной и спиртом этиловым 50%, определяли методом капиллярного электрофореза на электрофоретическом приборе Капель №17727-01 (Комарова, 2006; Захарова, 2010).

Оценку акторопротекторной активности извлечения из вербейника точечного проводили на мышах-

самцах линии Balb/c, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» и содержащихся в стандартных условиях, соответствующих требованиям ARRIVE 2.0. (Percie du Sert, 2020). Физические нагрузки воспроизводили в тесте «принудительное плавание с 20% отягощением» на протяжении 10-ти дней, при этом, фиксировали продолжительность плавания животных в секундах. Исследуемый экстракт вводили перорально в дозе 100 мг/кг, в качестве референтов животным вводили Метапрот и Мельдоний в дозах 25 мг/кг и 100 мг/кг (Воронков, 2019) соответственно. Изучаемый экстракт и референты вводили ежедневно за 1 час до моделирования физических перегрузок на протяжении 10-ти дней. Количество животных в группе равнялось 10 особям. Сравнение времени плавания производили с группой животных негативного контроля (НК). Изменение ферментативной активности проводили с группой интактных мышей (ИЖ) и группой НК. На 11-й день исследования животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинно, 350 мг/кг) и отпрепаровывали двуглавую мышцу бедра, которую гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (pH=7,4) с последующим дифференциальным центрифугированием в градиенте 10%-го раствора перколлы с получением митохондриальной фракции. В митохондриальной фракции оценивали изменение активности ферментативных маркеров митохондриального биогенеза – цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы. Активность цитохром-с-оксидазы определяли в митохондриальной фракции по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм. (Li, 2007).

Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм. (Wang, 2017).

Оптическую плотность смесей регистрировали на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5300В в кюветах с длиной оптического пути 10 мм. Активность ферментов выражали в Ед/мг белка. Концентрацию белка в анализируемом образце оценивали по методу Бредфорда. Статистический анализ данных фармакологического эксперимента проводился с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Результаты были выражались в виде $M \pm SEM$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). Сравнение средних проводилось методом ANOVA с post-hoc тестом Ньюмена-Кейлса в случае данных, подчиняющихся закону нормального распределения, и тестом Краскелла-Уоллиса, при распределении данных

отличном от нормального. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено содержание влажности в пробе сырья после статистической обработки данных для травы вербейника точечного 7,81%.

Определение флавоноидов.

Флавоноиды идентифицировали пробой Синода по красному окрашиванию раствора.

Комплексное соединение кверцетина с алюминия хлоридом и извлечения из травы вербейника точечного, полученного экстракцией 95% спиртом этиловым, содержащего 2,0 мл хлористоводородной кислоты 10%, с алюминия хлоридом, имеют максимальное поглощение при одной и той же длине волны 428 ± 2 нм. Для определения содержания суммы флавоноидов использовали величину удельного показателя поглощения комплексного соединения кверцетина с алюминия хлоридом.

В связи с тем, что реакция развивается во времени, то нами установлено, что величина оптической плотности стабилизируется в течение 15 мин, что является оптимальным для проведения анализа. Результаты представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

Рисунок 1

УФ-спектры поглощения комплекса 95% спиртовых извлечений из травы вербейника точечного с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида по времени (через каждые 5 мин)

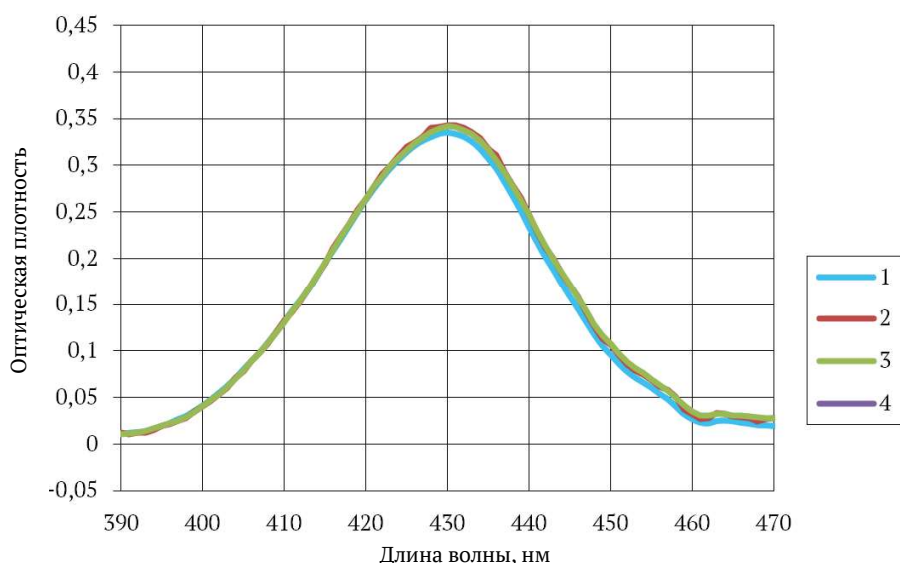


Таблица 1

Изучение стабильности окраски комплекса извлечения из травы вербейника точечного с раствором алюминия хлорида

Время экспозиции, мин	Значение оптической плотности	Содержание флавоноидов, %
10	0,335	0,587
15	0,342	0,599
20	0,341	0,597
25	0,340	0,596
30	0,338	0,592

Сумма флавоноидов в траве вербейника точечного, при использовании экстрагента 95% спирта этилового, содержащего 2,0 мл хлористоводородной кислоты 10%, колеблется от 0,57% до 0,60%.

Определение аминокислот

Хроматографически определили, что в водном извлечении травы вербейника точечного содержатся аминокислоты – аспарагиновая и глутаминовая, глицин, пролин и валин (таблица 2).

Электрофоретическое определение аминокислотного и элементного состава

На спектрограммах представлено содержание свободных аминокислот в извлечении из травы вербейника точечного, полученном экстракцией водой очищенной.

Таблица 2

Качественное определение аминокислот

Объект исследования	Водное извлечение травы вербейника		Обнаруженные аминокислоты	
	Значение коэффициентов подвижности			
Подвижные фазы	Исследуемого извлечения	Стандартных образцов	Название	Окраска зон адсорбции после обработки нингидрином
БУВ (4:1:3)	1) 0,29±0,01; 2) 0,36±0,02; 3) 0,42±0,02; 4) 0,49±0,02; 5) 0,56±0,03.	1) 0,29±0,01; 2) 0,35±0,02; 3) 0,41±0,02; 4) 0,48±0,02; 5) 0,54±0,03.	1) аспарагиновая кислота; 2) глицин; 3) пролин; 4) глутаминовая кислота 5) валин.	1,2) фиолетовая; 3) желтая; 4,5) розовая.
ацетон – вода (3:2)	1) 0,47±0,01; 2) 0,45±0,02; 3) 0,59±0,02; 4) 0,50±0,02; 5) 0,65±0,03.	1) 0,46±0,01; 2) 0,45±0,02; 3) 0,59±0,02; 4) 0,51±0,02; 5) 0,64±0,03	1) аспарагиновая кислота; 2) глицин; 3) пролин; 4) глутаминовая кислота 5) валин.	1,2) фиолетовая; 3) желтая; 4,5) розовая.

В анализируемом извлечении обнаружено 12 свободных аминокислот, из которых 6 – незаменимых (аргинин, β-фенилаланин, лейцин, метионин, треонин, валин). В наибольшем количестве содержатся пролин и валин.

Сведения об элементном составе анализируемого извлечения, представлены на рисунке 3 и в таблице 4.

Установлено, что в анализируемом извлечении количественно преобладает калий.

Высокое содержание аминокислот, богатый минеральный состав и значительные антиоксидантные свойства могут являться предпосылкой для наличия у извлечения из травы вербейника точечного актопротекторной активности (Oliynyk, 2012).

Рисунок 2

Электрофореграмма свободных аминокислот в извлечении из травы вербейника точечного, полученном экстракцией водой очищенной

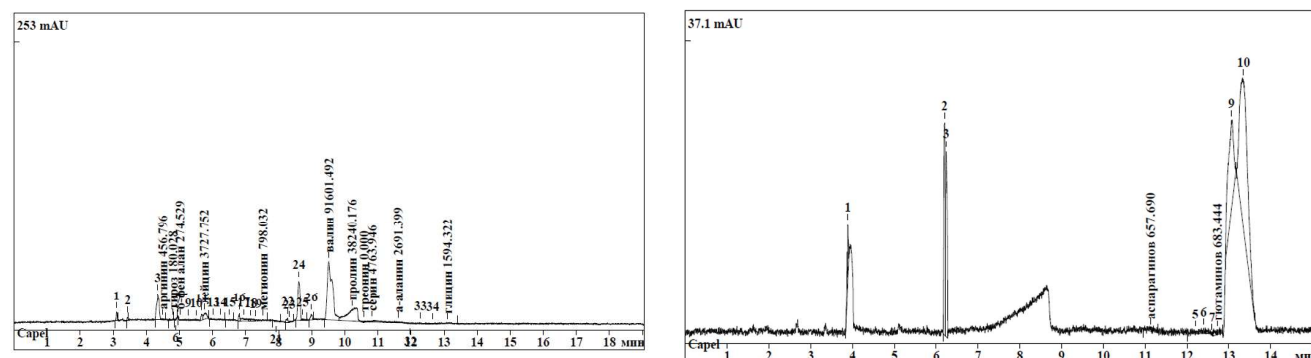


Таблица 3

Содержание свободных аминокислот в извлечении из травы вербейника точечного, полученном экстракцией водой очищенной

Аминокислоты	Содержание, мг/кг	Аминокислоты	Содержание, мг/кг
аргинин	456,8	пролин	38240
тирозин	180	серин	4764
β-фенилаланин	274,5	α-аланин	2691
лейцин	3728	глицин	1594
метионин	798	кислота глутаминовая	683,4
валин	91601,5	кислота аспарагиновая	657,7

Рисунок 3

Электрофореграмма макро-и микроэлементов

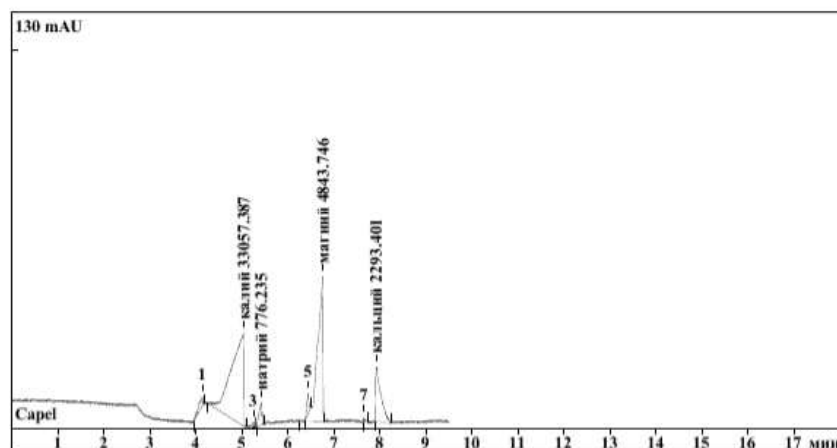


Таблица 4

Содержание макро- и микроэлементов в извлечении из травы вербейника точечного, полученном экстракцией спиртом этиловым 50%

Показатель	Трава вербейника, мг/кг	Показатель	Трава вербейника, мг/кг
Калий	48358	Железо	184
Натрий	1623	Марганец	54
Магний	4815	Медь	13,7
Кальций	9207	Цинк	20
Фосфор общий	800	Молибден	0,28

Рисунок 4

Влияние извлечения из травы вербейника точечного на уровень работоспособности животных в тесте «принудительное плавание»

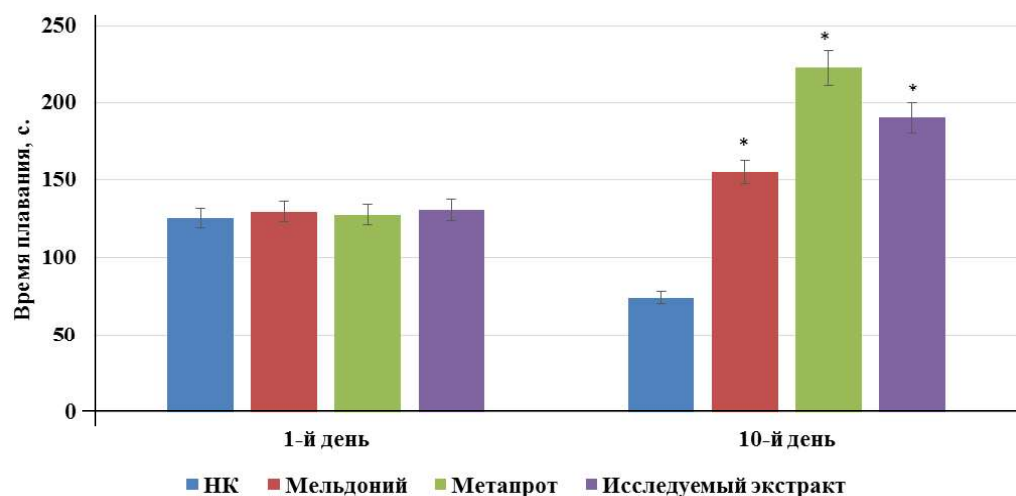
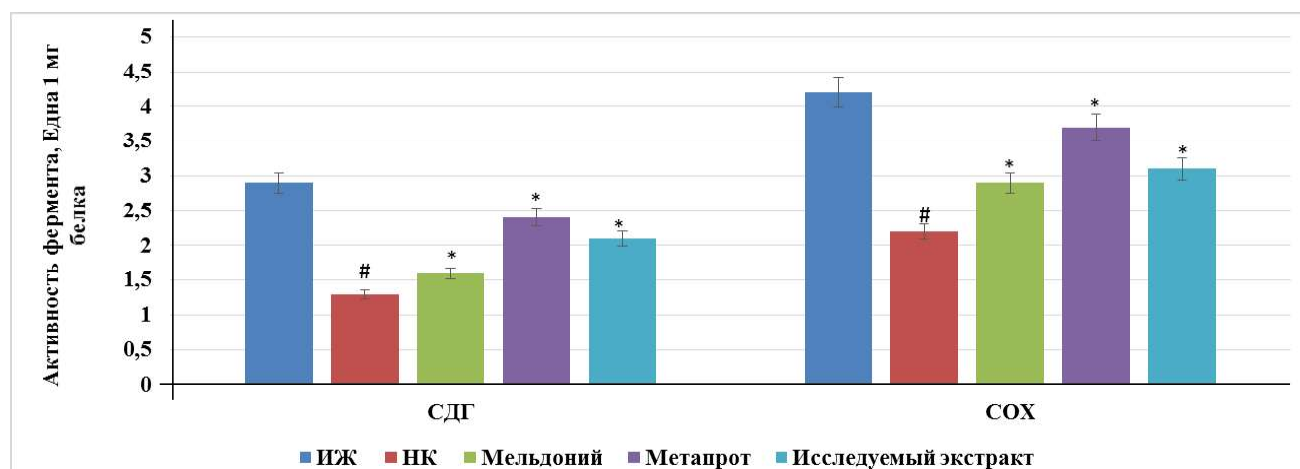
Примечание. * – достоверно относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 5

Влияние извлечения из травы вербейника точечного на активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в мышечной ткани у животных в условиях физических перегрузок



Примечание. * – достоверно относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); # – достоверно относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$)

Оценка актопротекторной активности извлечения из вербейника точечного позволила установить, что у животных НК группы уровень физической работоспособности на 10-й день эксперимента уменьшился на 40,8% ($p < 0,05$) по отношению к исходному показателю данной группы мышей (рисунок 4). На фоне применения Метапрота, Мельдоний и изучаемого экстракта работоспособность животных повысилась на 200,7% ($p < 0,05$); 109,4% ($p < 0,05$) и 156,6% ($p < 0,05$) соответственно (рисунок 4).

Для должного функционирования мышечной ткани необходим оптимальный запас внутриклеточных макроэргических соединений, что отражает функциональную активность митохондрий клетки. В этой связи было оценено влияние изучаемого извлечения на изменение активности ферментативных маркеров митохондриального биогенеза – цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы (Valero, 2014).

Анализ ферментативной активности цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы позволил установить, что у НК группы животных в сравнении с интактными мышцами отмечено уменьшение активности обоих ферментов на 47,6 % ($p < 0,05$) и 55,2% ($p < 0,05$) соответственно (рисунок 5). В тоже время на фоне введения Мельдония и Метапрота активность цитохром-с-оксидазы в сравнении с НК группой животных увеличилась на 31,8 % ($p < 0,05$) и 68,2% ($p < 0,05$), тогда как активность сукцинатдегидрогеназы возросла на 23,1% ($p < 0,05$) и

84,6% ($p < 0,05$) соответственно. При применении изучаемого экстракта активность цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы превосходила аналогичные показатели НК группы животных на 40,5% ($p < 0,05$) и 61,5% ($p < 0,05$) соответственно (рисунок 5).

Закключение

Проведенное исследование показало, что извлечение из травы вербейника точечного характеризуется значительным количеством флавоноидов, богатым аминокислотным и микроэлементным составом. Кроме того, применение экстракта из травы вербейника точечного у животных в условиях истощающих перегрузок способствовало восстановлению работоспособности животных, вероятно, за счёт восстановления митохондриального биогенеза в мышечной ткани, о чем свидетельствует повышение активности цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы.

Литература

- Абрамова, Е. Р., Текеева, Д. И., Аджирахметова, С. Л., & Лукашук, С. П. (2018). Изучение полисахаридов некоторых представителей семейств *Primulaceae* и *Asteraceae*. В *Беликовские чтения*, (с. 104–107).
- Адамцевич, Н. Ю., Феськова, Е. В., & Болтовский, В. С. (2020). Извлечение флавоноидов из воробейни-

- ка лекарственного (*Lithospermum officinale* L.) и цмина песчаного (*Helichrysum Arenarium* L.). *Труды БГТУ. Серия 2, Химические технологии, биотехнологии, геоэкология: научный журнал*, 1(229), 93-97. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
- Воронков, А. В., Геращенко, А. Д., Поздняков, Д. И., & Хусаинов, Д. В. (2019). Влияние различной аверсивной среды на потребление кислорода в мышцах и крови у мышей в условиях теста «принудительного плавания». *Фармация и фармакология*, 7(3), 148-157. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-3-148-157>
- Гринкевич, Н. И. (1983). *Химический анализ лекарственных растений*. Высшая школа медицины.
- Кароматов, И. Д., Мухаммедов, Х. Н., Шарипов, У. А., & Наимов, О. А. (2021). Перспективное лекарственное растение - воробейник лекарственный. *Биология и интегративная медицина*, 2(49), 133-172.
- Комарова, Н. В., & Каменцев, Я. С. (2006). *Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель»*. Веда.
- Никонов, Г. К., & Мануйлов, Б. М. (2005). *Основы современной фитотерапии*. Издательство «Медицина».
- Червонная, Н. М., Аджиахметова, С. Л., Поздняков, Д. И., Папаяни, О. И., Туховская, Н. А., & Оганесян, С. О. (2020). Химический состав и биологическая активность некоторых представителей семейств *Asteraceae*, *Primulaceae*, *Grossulariaceae* и *Rosaceae*. *Международный научно-исследовательский журнал*, 11-1(101), 179-184.
- Li, Y., D'Aurelio, M., Deng, J. H., Park, J. S., Manfredi, G., Hu, P., Lu, J., & Bai, Y. (2007). An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *The Journal of biological chemistry*, 282(24), 17557-17562. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701056200>
- Oliynyk, S., & Oh, S. (2012). The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomolecules & therapeutics*, 20(5), 446-456. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.5.446>
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., Pearl, E. J., ... Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS biology*, 18(7), e3000410.
- Valero, T. (2014). Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Current pharmaceutical design*, 20(35), 5507-5509. <https://doi.org/10.2174/138161282035140911142118>
- Wang, H., Huwaimel, B., Verma, K., Miller, J., Germain, T. M., Kinarivala, N., Pappas, D., Brookes, P. S., & Trippier, P. C. (2017). Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex ii (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from atpenin a 5. *ChemMedChem*, 12(13), 1033-1044. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700196>

Chemical Composition and Actoprotective Activity of Extracts from the Grass *Lysimachia Punctata* L. (*Verbena Pointness*)

Similla L. Adjiakhmetova¹, Nadezhda M. Chervonnaya¹, Dmitry I. Pozdnyakov¹

¹ *Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of the Volgograd State Medical University*

Correspondence concerning this article should be addressed to Pozdnyakov D. I. Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of the Volgograd State Medical University, 11 Kalinina Ave., 357532, Russia, Stavropol Territory, Pyatigorsk, e-mail pozdniackow.dmitry@yandex.ru

An important task of modern pharmacology and medical chemistry is to expand the range of effective and safe medicines. In this regard, the scientific community is paying more and more attention to objects of plant origin. The aim of the study was to study the chemical composition of the extraction of verbena pointness grass and to evaluate its actoprotective activity. The total content of flavonoids was determined by the spectrophotometric method. The amino acid and trace element composition in the extraction of verbena pointness grass was determined by capillary electrophoresis. The actoroprotective activity of the extraction of verbena pointness grass was evaluated on male mice of the Balb/c line in the forced swimming with load test. The effect of the studied extraction on the change in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c oxidase in muscle tissue was also determined. During the study, it was found that 12 free amino acids were found in the analyzed extract, of which 6 are essential (arginine, β -phenylalanine, leucine, methionine, threonine, valine), with a flavonoid content from 0.57% to 0.60%. The analyzed extraction is quantitatively dominated by potassium among trace elements. The use of the studied extract increased the level of efficiency of animals by 156.6% ($p < 0.05$) with an increase in the activity of cytochrome-c-oxidase and succinate dehydrogenase by 40.5% ($p < 0.05$) and 61.5% ($p < 0.05$), respectively. Thus, it was found that the extraction of verbena pointness grass is characterized by a rich chemical composition and the presence of actoprotective potential, which makes it a promising object for further study.

Keywords: *Lysimachia punctata* L., chemical composition, actoprotective activity, antioxidants.

References

- Abramova, E. R., Tekeeva, D. I., Adjiakhmetova, S. L., & Lukashuk, S. P. (2018). The study of polysaccharides of some representatives of the families Primulaceae and Asteraceae. In *Belikovskie chteniya* [Belikov readings] (pp. 104-107).
- Adamtsevich, N. Yu., Feskova, E. V., & Boltovsky, V. S. (2020). Extraction of flavonoids from common sparrow (*Lithospermum officinale* L.) and sand cumin (*Helichrysum Arenarium* L.). *Trudy BGTU. Seriya 2, Himicheskie tekhnologii, biotekhnologii, geoekologiya: nauchnyy zhurnal* [Proceedings of BSTU. Series 2, Chemical technologies, biotechnologies, geoecology: scientific journal], 1(229), 93-97.
- Voronkov, A. V., Gerashchenko, A. D., Pozdnyakov, D. I., & Khusainov, D. V. (2019). The effect of different aversive environments on the oxygen consumption in muscles and blood in mice under the conditions of the "forced swimming" test. *Farmaciya i farmakologiya* [Pharmacy and Pharmacology], 7(3), 148-157. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-3-148-157>
- Grinkevich, N. I. (1983). *Himicheskij analiz lekarstvennyh rastenij* [Chemical analysis of medicinal plants]. Higher School of Medicine.
- Karomatov, I. D., Mukhammedov, H. N., Sharipov, U. A., & Naimov, O. A. (2021). A promising medicinal plant is the common sparrow. *Biologiya i integrativnaya medicina* [Biology and Integrative Medicine], 2(49), 133-172.
- Komarova, N. V., & Kamentsev, Ya. S. (2006). *Prakticheskoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu sistem kapillyarnogo elektroforeza «Kapel'»* [Practical guide to the use of capillary electrophoresis systems "Kapel"]. Veda.
- Chervonnaya, N. M., Adjiakhmetova, S. L., Pozdnyakov, D. I., Papayani, O. I., Tukhovskaya, N. A., & Oganessian, S. O. (2020). Chemical composition and biological activity of some representatives of the families Asteraceae, Primulaceae, Grossulariaceae and Rosaceae. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovaniy*

- tel'skij zhurnal* [International Research Journal], 11-1(101), 179-184.
- Li, Y., D'Aurelio, M., Deng, J. H., Park, J. S., Manfredi, G., Hu, P., Lu, J., & Bai, Y. (2007). An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *The Journal of biological chemistry*, 282(24), 17557–17562. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701056200>
- Oliynyk, S., & Oh, S. (2012). The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomolecules & therapeutics*, 20(5), 446–456. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.5.446>
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., Pearl, E. J., ... Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS biology*, 18(7), e3000410.
- Valero, T. (2014). Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Current pharmaceutical design*, 20(35), 5507–5509. <https://doi.org/10.2174/138161282035140911142118>
- Wang, H., Huwaimel, B., Verma, K., Miller, J., Germain, T. M., Kinarivala, N., Pappas, D., Brookes, P. S., & Trippier, P. C. (2017). Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex ii (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from atpenin a5. *ChemMedChem*, 12(13), 1033–1044. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700196>