

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕАФЛАВИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, г. Пятигорск
357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Поздняков Д.И.

Резюме

Теафлавин – это полифенол, получаемый из черного чая, известный своими антиоксидантными свойствами. Высокая фармакологическая активность теафлавина, а также доступность сырья делают это соединение перспективным нейропротектором.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Wistar, у которых моделировали хроническое нарушение мозгового кровообращения путем частичной двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Теафлавин вводили перорально в дозах 25, 50 и 100 мг/кг после моделирования ишемии, а затем один раз в день в течение 14 дней. В ходе эксперимента анализировали следующие показатели: когнитивный дефицит, изменение концентрации мозгового нейротрофического фактора, активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы.

Результаты. В результате было установлено, что применение теафлавина в дозе 25 мг/кг способствовало повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы на 45,7% ($p < 0,05$) и 100,2% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень мозгового нейротрофического фактора у крыс, получавших теафлавин, дозозависимо был значительно выше, чем у нелеченых животных. Также было отмечено снижение когнитивного дефицита у животных, которым вводили теафлавин.

Заключение. Теафлавин в эксперименте оказывает нейропротекторное действие за счет восстановления функции митохондрий и повышения концентрации мозгового нейротрофического фактора, что делает его перспективным объектом для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нейропротекция, флавоноиды, теафлавин, митохондриальная дисфункция, нарушение мозгового кровообращения.

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THEAFLAVINE IN EXPERIMENTAL CHRONIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University,
Pyatigorsk
357532, Stavropol region, Pyatigorsk, Kalinin Ave., 11

Pozdnyakov D.I.

Abstract

Introduction. Theaflavin is a polyphenol derived from black tea, known for its antioxidant properties. The high pharmacological activity of theaflavine, as well as the availability of raw materials, make this compound a promising neuroprotector agent.

Materials and methods. The experiment was carried out on male Wistar rats, in which a chronic cerebrovascular accident was modeled by partial bilateral occlusion of the common carotid arteries. Tefalavin was administered orally at doses of 25, 50 and 100 mg/kg after simulation of ischemia and then once a day for 14 days. During the experiment, the following indicators were analyzed: cognitive deficit, changes in brain neurotrophic factor, succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase activity.

Results. As a result, the use of theaflavine at a dose of 25 mg / kg was found to contribute to an increase in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase of 45.7% ($p < 0.05$) and 100.2% ($p < 0.05$), respectively. The level of brain neurotrophic factor in rats treated with theaflavine was significantly higher dose-independent than in untreated animals. There was also a decrease in cognitive deficits in animals treated with theaflavine.

Conclusion. Theaflavin in the experiment has a neuroprotective effect by restoring mitochondrial function and increasing the concentration in the neurotrophic factor of the brain, making it a promising object for further study.

Keywords: neuroprotection, flavonoids, theaflavin, mitochondrial dysfunction, cerebrovascular disorders.

Введение

Цереброваскулярные заболевания – патологические состояния, которые связаны с нарушением мозгового кровообращения, остаются одной из главных проблем современной медицины и ангионеврологии в частности. Хроническая недостаточность кровоснабжения тканей

мозга возникает при частичной окклюзии мозговых артерий атеросклеротическими бляшками или может быть связана со стенозом крупных мозговых артерий. В подавляющем большинстве случаев хроническое нарушение мозгового кровообращения приводит к инсульту, преобладающим патогенетическим вариантом

которого является ишемический [1]. Статистика показывает, что цереброваскулярные катастрофы, как острые, так и хронические, ложатся значительным бременем на систему здравоохранения и население в целом, определяя необходимость поиска новых и совершенствование существующих методов лечения, диагностики и профилактики этих состояний. Пути лечения острых цереброваскулярных катастроф включают в себя максимально быстрый тромболизис препаратами рекомбинантного плазминогена [2], в то время как методы лечения хронических цереброваскулярных катастроф более разнообразны и включают применение препаратов различных фармакотерапевтических групп. Хроническая цереброваскулярная патология может быть скорректирована вазодилататорами с высокой селективностью к церебральным сосудам, такими как антагонисты кальция (динаризин, нимодипин), ингибиторы фосфодиэстеразы (винпоцетин) и антиадренергические средства (ницерголин). Также в лечении сосудистой патологии головного мозга используются ноотропные средства (пирацетам, фонтурацетам), антитромбоцитарные средства и препараты, снижающие уровень холестерина [3]. Последние исследования показывают возрастающую роль нейротропной как относительно нового вектора адъювантного лечения как хронического, так и острого нарушения мозгового кровообращения [4].

Теафлавин - это полифенол черного чая, образующийся при ферментации катехинов. Теафлавин уже давно является предметом интенсивных исследований. За десятилетия исследований были установлены антиоксидантные (способность хелатировать металлы и супероксидный радикал), противоопухолевые, гепатопротекторные свойства теафлавина [5]. Также изучено влияние теафлавина на выживаемость нейронов в условиях нейродегенеративных процессов. *Grelle et al, 2011* обнаружили, что применение теафлавина снижает образование агрегатов β -амилоида и α -синуклеина [6]. *Anandhan et al, 2012* продемонстрировали нейротропные свойства (подавление апоптоза) теафлавина на культуре дофаминергических нейронов при индукции повреждения клеток нейронов 6-гидроксидопамином и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином [7].

Исходя из имеющихся данных о потенциальных нейротропных свойствах теафлавина при специфическом повреждении культур нейронов, можно предположить, что это соединение будет обладать высоким фармакологическим эффектом в условиях избирательного повреждения нервных клеток, например, при ишемии *in vivo*.

Таким образом, целью исследования было изучение нейротропного действия теафлавина в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения.

Материалы и методы

Исследование проведено на 120 крысах самцах Wistar весом 220-230 грамм. Животные

были получены из лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института. При проведении эксперимента крысы размещались в боксах из макролона типа T-3 со свободным доступом к воде и пище. Условия содержания: температура окружающей среды $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60 \pm 5\%$, с естественной сменой суточного цикла. Концепция исследования была одобрена местным этическим комитетом (протокол № 12 от 07/12/2019). Содержание и манипуляции с животными соответствовали общепринятым стандартам экспериментальной этики (Директива 2010/63 / EU Европейского парламента и совета по защите животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 года). Хроническое нарушение мозгового кровообращения моделировали путем частичной стриктуры общих сонных артерий. Крыс наркотизировали внутривентрикулярной инъекцией хлоралгидрата (350 мг/кг), после чего депилировали волосяной покров на шее. Кожу рассекали, мышцы отпрепаровывали, обнажая сонные артерии. Сосуды отделяли от окружающей соединительной ткани и нервов, после чего под артерии подводили филламент ($d=2$ мм) и шелковую нить, которая служила лигатурой. После перевязки артерий рану зашивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода.

В ходе исследования формировались следующие группы ($n = 20$ в каждой группе): ЛО - ложно-оперированные животные, НК - негативный контроль; группы крыс, получавших теафлавин в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг соответственно, а также крысы, которым вводили референс-препарат - стандартизованный экстракт гинкго билоба EGB761 в дозе 35 мг/кг [8]. Теафлавин и EGB761 вводили *per os* в виде мелкодисперсной суспензии в течение 14 дней с момента операции (один раз в день). Теафлавин (чистота 98%) и EGB761 (стандартизированный экстракт гинкго билоба, чистота не менее 98%) были получены от Hunan Warrant Pharmaceuticals (КНР). На 3-й, 7-й и 14-й день оценивали когнитивные функции животных в тесте водный лабиринт Морриса (предварительно до операции животных обучали процедуре тестирования на протяжении 5 дней). В тесте водный лабиринт Морриса оцениваемыми параметрами служил латентный период достижения платформы. На 15-й день животных декапитировали и извлекали головной мозг. Затем головной мозг гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1 мМ ЭГТА, 215 мМ маннита, 75 мМ сахарозы, 0,1% раствор БСА, 20 мМ HEPES, с pH 7,2. Гомогенат центрифугировали в течение 2 минут при ускорении 1100 g. Супернатант делили на две части. Первую аликвоту использовали для определения концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Вторую аликвоту (700 мкл) переносили в пробирки Эппендорф и наслаивали на 10% раствор перколла. Полученную смесь повторно центрифугировали в течение 10 минут при ускорении 18000g. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 минут при 10000 g [9].

Во вторичном супернатанте определяли активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы.

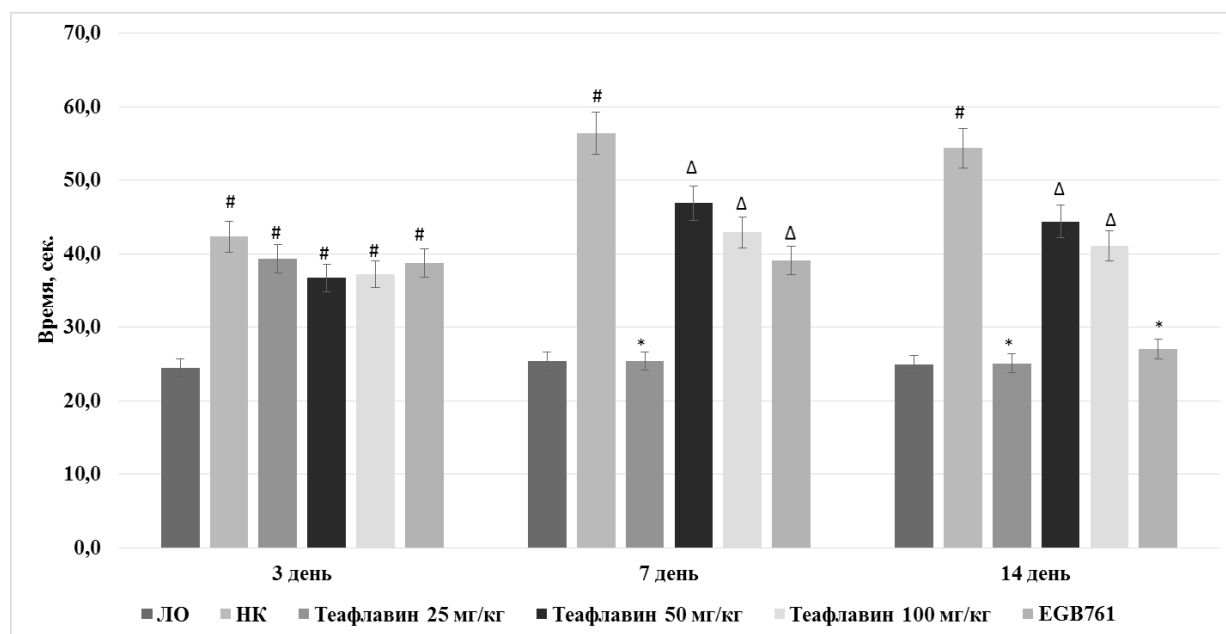
Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении ротенона в анализируемую среду при 600 нм [10]. Активность цитохром-с-оксидазы определяли по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм [11]. Активность ферментов выражали в Ед/мг белка. Содержание белка в образцах оценивали по методу Бредфорда. Концентрацию BDNF определяли методом ИФА. В работе использовали стандартный видоспецифичный набор реагентов производства компании *Cloud clone*. Подготовка образцов и ход анализа соответствовали инструкциям, прилагаемым к каждому набору.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft). Данные выражали в виде $M \pm SEM$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка, однородность дисперсии - с помощью теста Левена. Статистическую значимость различий между группами проводили методом одностороннего дисперсионного анализа с последующей обработкой тестом Ньюмена-Кейлса при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что моделирование хронического нарушения мозгового кровообращения способствовало прогрессирующему снижению когнитивных функций у животных, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение латентного времени поиска платформы в НК группе животных по отношению к крысам ЛО (рис. 1). На 3-й день эксперимента применение теафлавина и EGB761 не оказывало существенного влияния на поведение животных в водном лабиринте Морриса. Через 7 дней ишемического периода у животных, получавших теафлавин в дозе 25 мг/кг, наблюдалось снижение времени поиска участка по сравнению с группой НК на 55% ($p < 0,05$), в то время как применение теафлавина в более высоких дозах и EGB761 не оказывало существенного влияния на поведение крыс. На 14-й день эксперимента латентное время поиска площадки у крыс, которым вводили теафлавин в дозе 25 мг/кг и EGB761, было меньше, чем в группе крыс НК на 53,8% ($p < 0,05$) и 50,3% ($p < 0,05$), соответственно (рис. 1). Следует отметить, что как на 7-й, так и на 14-й день исследования увеличение дозы теафлавина снижало терапевтическую эффективность.

Также стоит отметить, что в НК группе животных, по сравнению с ЛО крысами, наблюдалось снижение активности как сукцинатдегидрогеназы, так и цитохром-с-оксидазы на 45% ($p < 0,05$) и 57,1% ($p < 0,05$) соответственно

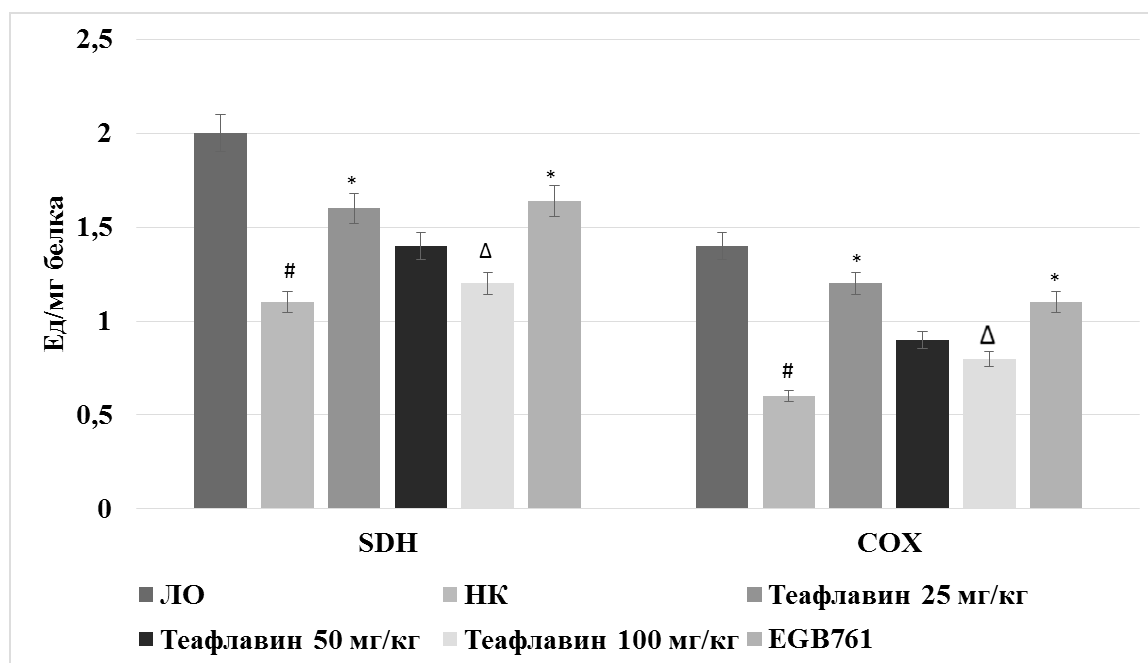


Примечание: * - статистически значимо относительно группы ЛО ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса); # - статистически значимо относительно группы НК ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса); Δ - статистически значимо относительно группы, получавшей теафлавин в дозе 25 мг/кг ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса).

Рисунок 1. Влияние теафлавина и EGB761 на изменение латентного времени участка в водном лабиринте Морриса в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения

(рис. 2). При применении теафлавина в дозе 25 мг/кг и EGB761 активность сукцинатдегидрогеназы увеличилась по сравнению с НК группой животных на 45,7% ($p < 0,05$) и 49,1% ($p < 0,05$), соответственно, при увеличении активности цитохром-с-оксидазы на 100,2% ($p < 0,05$) и 83,3% ($p < 0,05$), соответственно. У животных, которым

вводили теафлавин в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, активность анализируемых ферментов значительно не отличалась от показателей НК группы животных и была статистически значимо ниже, чем у группы крыс, получавших теафлавин в дозе 25 мг/кг (рис. 2).



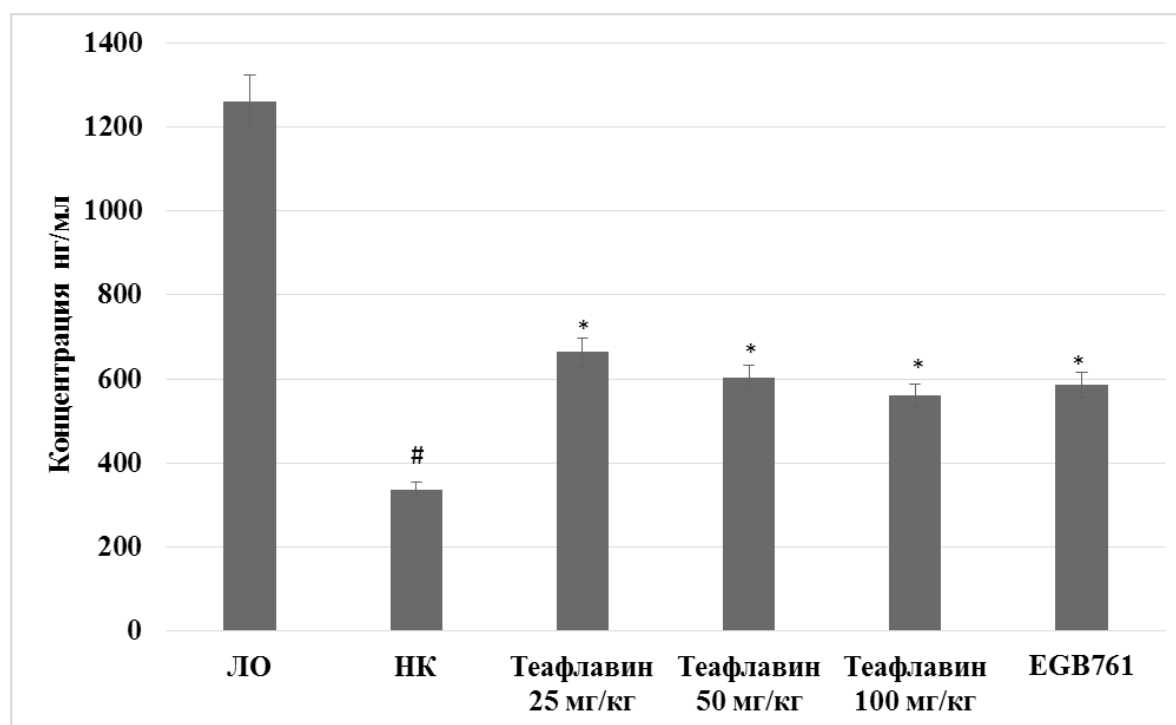
Примечание: * - статистически значимо относительно группы ЛО ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса); # - статистически значимо относительно группы НК ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса); Δ - статистически значимо относительно группы, получавшей теафлавин в дозе 25 мг/кг ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса).

Рисунок 2. Влияние теафлавина и EGB761 на изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром с-оксидазы в митохондриальной фракции мозга у крыс в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения

Анализируя изменение содержания BDNF (рис. 3) в супернатанте мозга крыс, было выявлено снижение его концентрации в группе животных НК на 73,3% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем ЛО крыс. Применение теафлавина во всем анализируемом диапазоне доз и EGB761 способствовало увеличению содержания BDNF относительно НК группы животных на 97,3% ($p < 0,05$); 79,1% ($p < 0,05$); 66,5% ($p < 0,05$) и 74,4% ($p < 0,05$) соответственно.

Нейропротекторные средства представляют собой широкую группу соединений с различными химическими структурами и механизмами действия, которые обладают одним общим свойством - предотвращать гибель нейронов и клеток глии. Ряд веществ, обладающих нейропротекторной активностью, включают антиоксиданты (кверцетин и другие биофлавоноиды, EGB 761) [12], антиэксайтотоксические соединения (мемантин), нейроактивные аминокислоты (ГАМК, глицин) [13], каннабиноиды [14]. Одним из наиболее современных нейропротекторных средств является отаплимастат, который демонстрирует высокий уровень эффективности

и безопасности у пациентов с ишемическим инсультом [15]. Недавние исследования показывают, что соединения, влияющие на функцию митохондрий, могут быть потенциально эффективными нейропротекторами [16]. Митохондрии - это двухмембранные органеллы, которые выполняют энергосинтетическую функцию в клетках, регулируют окислительно-восстановительные реакции и апоптоз. При нарушении церебральной гемодинамики аномальное функционирование митохондрий (митохондриальная дисфункция) приводит к увеличению выработки активных форм кислорода, активации глутамат-кальциевого каскада повреждения клеток и митохондриально-опосредованного нейровоспаления, дисфункции эндотелия гематоэнцефалического барьера и развитию отека мозга, апоптотической гибели клеток [17]. Таким образом, митохондриальная дисфункция напрямую связана со всеми элементами «ишемического каскада», что определяет потенциально высокий уровень терапевтической эффективности нейропротекторов - корректоров митохондриальной дисфункции.



Примечание: * - статистически значимо относительно группы ЛО ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса); # - статистически значимо относительно группы НК ($p < 0,05$, тест Ньюмена-Кейлса).

Рисунок 3. Влияние теафлавина и EGB761 на изменение концентрации BDNF в супернатанте мозга крыс в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения

Данное исследование сосредоточено на оценке нейропротекторной активности теафлавина, широко распространенного биофлавоноида, содержащегося в черном чае. В качестве сравнения был выбран стандартизированный экстракт гинкго билоба (EGB 761), который обладает антиоксидантным действием и влияет на функциональную активность митохондрий [18].

В ходе исследования было установлено, что применение теафлавина может усиливать митохондриальный биогенез *de novo* и регулировать процессы митофагии, о чем свидетельствует повышение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Следует отметить, что увеличение вводимой дозы теафлавина не сопровождалось повышением уровня фармакологической эффективности. Этот факт может быть связан с особенностями всасывания теафлавина (насыщение транспортных систем) [19] или образованием активных метаболитов, оказывающих прооксидантное действие. Аналогичный эффект биофлавоноидов был установлен в работе *Eren-Guzelgun и др., 2018*, которые продемонстрировали, что флавоноиды генистеин и кверцетин при определенных условиях способны образовывать реакционноспособные метаболиты, которые катализируют свободнорадикальные реакции [20]. *Eghbaliferiz & Iranshahi, 2016* показали, что прооксидантные свойства биофлавоноидов зависят от концентрации самих биофлавоноидов и от присутствия ионов двухвалентных металлов, в частности Fe^{2+} и Cu^{2+} [21]. Учитывая, что концентрация как связанного, так и свободного железа в ткани головного мозга увеличивается при нарушении мозгового кровообращения, то,

скорее всего, высокие дозы теафлавина в присутствии двухвалентных катионов катализируют образование активных форм кислорода [22].

Помимо устранения митохондриальной дисфункции, важным компонентом нейропротекции является восстановление процессов синаптической пластичности и активация регенерации нервных клеток, что обеспечивается повышением уровня BDNF [23]. Среди нейропротекторов присутствуют соединения, повышающие концентрацию нейротрофинов в головном мозге. В частности, эндогенный PGC-1 α -зависимый миокин ирисин, который усиливает липолиз и увеличивает поступление энергии в скелетные мышцы, также повышает уровень BDNF в головном мозге во время ишемии [24]. Гинкголид B, присутствующий в EGB 761, обладает аналогичным эффектом [25].

Исследование показало, что введение теафлавина повышало уровень BDNF. В то же время дозозависимого эффекта для теафлавина обнаружено не было (статистически значимых различий между группами животных, получавших разные дозы теафлавина, выявлено не было). Таким образом, в реализации нейропротекторного эффекта теафлавина можно выделить, по крайней мере, два преобладающих компонента: восстановление функциональной активности митохондрий и усиление нейрогенеза за счет повышения концентрации BDNF.

Заключение

Нейропротекция является перспективной областью адъювантной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, и количество эффективных и безопасных

нейропротекторных средств постоянно увеличивается. Результаты этого исследования указывают на то, что применение биофлавоноида теафлавина сопровождается развитием нейропротекторного эффекта, который более выражен при введении низкой (25 мг/кг) дозы. Также вероятно, что преобладающим аспектом нейропротекторной активности теафлавина является восстановление функции митохондрий и повышение уровня BDNF в ткани мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, Norrving B, Donnan GA, Cadilhac DA. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017; 12(1): 13-32. <https://doi.org/10.1177/1747493016676285>.
2. Rabinstein AA. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(1, Cerebrovascular Disease): 62-81. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000420>.
3. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2019; 103(2): 295-308. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.001>.
4. Chamorro Á, Lo EH, Renú A, van Leyen K, Lyden PD. The future of neuroprotection in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb; 92(2): 129-135. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324283>.
5. Tan Q., Peng L., Huang Y. Structure-activity relationship analysis on antioxidant and anticancer actions of Theaflavins on human colon cancer cells. *J. of Agr. Food Chem*. 2019; 67(1): 159-170. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05369>.
6. Grelle G, Otto A, Lorenz M, Frank RF, Wankner EE, Bieschke J. Black tea theaflavins inhibit formation of toxic amyloid- β and α -synuclein fibrils. *Biochemistry*. 2011; 50(49): 10624-36. <https://doi.org/10.1021/bi2012383>.
7. Anandhan A, Tamilselvan K, Radhiga T, Rao S, Essa MM., Manivasagam T. Theaflavin, a black tea polyphenol, protects nigral dopaminergic neurons against chronic MPTP/probenecid induced Parkinson's disease. *Brain Res*. 2012; 1433: 104-13. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.11.021>.
8. Wang N, Chen X, Geng D, Huang H, Zhou H. Ginkgo biloba leaf extract improves the cognitive abilities of rats with D-galactose induced dementia. *J Biomed Res*. 2013; 27(1): 29-36. <https://doi.org/10.7555/JBR.27.20120047>.
9. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Nigaryan S.A., Khouri E.I., Miroshnichenko K.A., Sosnovskaya A.V., Olokhova E.A. Evaluation of the mitochondria respirometric function in the conditions of pathologies of various geneses. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019; 7(1): 20-31. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31>.
10. Wang H, Huwaimel B, Verma K, Miller J, Germain T.M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P.S., Trippier P.C. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5. *ChemMedChem*. 2017; 12(13): 1033-1044. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700196>.

11. Li Y, D'Aurelio M, Deng JH, Park JS, Manfredi G, Hu P, Lu J, Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *J Biol Chem*. 2007; 282(24): 17557-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701056200>.
12. Costa LG, Garrick JM, Roquè PJ, Pellacani C. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 2986796. <https://doi.org/10.1155/2016/2986796>.
13. Nong Y, Huang YQ, Ju W, Kalia LV, Ahmadian G, Wang YT, Salter MW. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature*. 2003; 422(6929): 302-7. <https://doi.org/10.1038/nature01497>.
14. Campos AC, Fogaça MV, Sonego AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*. 2016; 112: 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033>.
15. Kim JS., Lee KB., Park JH., Sung SM, Oh K., Kim EG, Chang DI, Hwang YH, Lee EJ, Kim WK, Ju C, Kim BS, Ryu JM; SAFE-TPA Investigators. Safety and Efficacy of Otaplimastat in Patients with Acute Ischemic Stroke Requiring tPA (SAFE-TPA): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *Ann Neurol*. 2020; 87(2): 233-245. <https://doi.org/10.1002/ana.25644>.
16. Li H, Tang Z, Chu P, Song Y, Yang Y, Sun B, Niu M, Qaed E, Shopit A, Han G, Ma X, Peng J, Hu M, Tang Z. Neuroprotective effect of phosphocreatine on oxidative stress and mitochondrial dysfunction induced apoptosis in vitro and in vivo: Involvement of dual PI3K/Akt and Nrf2/HO-1 pathways. *Free Radic Biol Med*. 2018; 120: 228-238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.014>.
17. He Z, Ning N, Zhou Q, Khoshnam SE, Farzaneh M. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 2020; 146: 45-58. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.005>.
18. Shi C, Fang L, Yew DT, Yao Z, Xu J. Ginkgo biloba extract EGb761 protects against mitochondrial dysfunction in platelets and hippocampi in ovariectomized rats. *Platelets*. 2010; 21(1): 53-9. <https://doi.org/10.3109/09537100903395180>.
19. Pereira-Caro G, Moreno-Rojas JM, Brindani N, Del Rio D, Lean MEJ, Hara Y, Crozier A. Bioavailability of Black Tea Theaflavins: Absorption, Metabolism, and Colonic Catabolism. *J Agric Food Chem*. 2017; 65(26): 5365-5374. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01707>.
20. Eren-Guzelgun B, Ince E, Gurer-Orhan H. In vitro antioxidant/prooxidant effects of combined use of flavonoids. *Nat Prod Res*. 2018; 32(12):1446-1450. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1346637>.
21. Eghbaliferiz S, Iranshahi M. Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals. *Phytother Res*. 2016; 30(9): 1379-91. <https://doi.org/10.1002/ptr.5643>.
22. Gámez A, Alva N, Carbonell T, Rama R. Extracellular ferritin contributes to neuronal injury in an in vitro model of ischemic stroke. *J Physiol Biochem*. 2021; 77(4): 539-545. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00810-3>.

23. Liu B, He W, Liu D. Functional BDNF rs7124442 Variant Regulated by miR-922 is Associated with Better Short-Term Recovery of Ischemic Stroke. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 1369-1375. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S225536>.

24. Liu Y, Zhu C, Guo J, Chen Y, Meng C. The Neuroprotective Effect of Irisin in Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 588958. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588958>.

25. Wei H, Sun T, Tian Y, Wang K. Ginkgolide B Modulates BDNF Expression in Acute Ischemic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017; 60(4): 391-396. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.1010.018>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Поздняков Дмитрий Игоревич, к.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, г. Пятигорск 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

E-mail: Pozdniackow.dmitry@yandex.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.

Contact information

Corresponding author: Dmitry I. Pozdnyakov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical pharmacology. Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University.

357532, Stavropol Region, Pyatigorsk, Kalinin Ave., 11. Tel.: 8-918-756-08-89.

E-mail: Pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.

Поступила в редакцию 08.04.2023

Принята к публикации 10.05.2023

Для цитирования: Поздняков Д.И. Нейропротекторное действие теафлавина в условиях экспериментального хронического нарушения мозгового кровообращения. *Бюллетень медицинской науки.* 2023; 2(30): 72-78. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-72>

Citation: Pozdnyakov D.I. Neuroprotective effect of theaflavine in experimental chronic cerebrovascular accident. *Bulletin of Medical Science.* 2023; 2(30): 72-78. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-72> (In Russ.)