

УДК 616.831-005.4/615.322



ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ФЕНОЛОКИСЛОТ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получено 15.09.2019

Рецензия (1) 14.10.2019

Рецензия (2) 11.11.2019

Принята к печати 16.12.2019

Цель исследования – изучить церебропротективную активность некоторых фенолокислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на крысах-самцах линии Wistar, массой 220–240 г. Фокальную ишемию головного мозга моделировали путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг, интарперитонеально). Экспериментальные соединения (4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота, кофейная кислота и галловая кислота 100 мг/кг каждое соединение) и референтные препараты (Мексикор – 100 мг/кг, Холина альфосцерат – 150 мг/кг) вводили на следующие сутки после операции интрагастрально и далее в течении трех дней. Влияние соединений на когнитивные функции крыс оценивали в тестах «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) и тесте экстраполяционного избегания (ТЭИ). Изучалось влияние данных соединений на изменение концентрации лактата, пирувата, гомоцистеина, а также степень формирования отека и некроза мозговой ткани.

Результаты. Установлено, что на фоне фокальной ишемии головного мозга применение кофейной, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной и галловой кислот способствовало сохранению памятного следа у крыс, а также снижению концентрации лактата (на 40,37% ($p<0,05$), 151,26% ($p<0,05$), 48,02% ($p<0,05$)) и пирувата (на 96,6% ($p<0,05$), 38,78% ($p<0,05$), 33,3% ($p<0,05$)), гомоцистеина (на 59,6% ($p<0,05$), 102,18% ($p<0,05$), 28,8% ($p<0,05$)), зоны некроза (на 122,79% ($p<0,05$), 165,11% ($p<0,05$), 12,38% ($p<0,05$)) и отека (на 10,47% ($p<0,05$), 11,08% ($p<0,05$), 9,92% ($p<0,05$)) относительно группы крыс негативного контроля (НК).

Заключение. Результаты экспериментальных данных свидетельствуют о возможности дальнейшего углубленного изучения 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной, кофейной, галловой кислот на предмет церебропротективной активности.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, инсульт, лактат, пируват, кофейная кислота, галловая кислота, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат.

Список сокращений: Л/О – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; М – Мексикор; КК – кофейная кислота; ГК – галловая кислота; ГДТБКК – 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота; УРПИ – условная реакция пассивного избегания; ТЭИ – тест экстраполяционного избегания; АТФ – аденозинтрифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат; АФК – активные формы кислорода.

CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF SOME PHENOLIC ACIDS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA

A.V. Voronkov, S.A. Nigaryan, D.I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia 357532

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 15 September 2019

Review (1) 14 October 2019

Review (2) 11 November 2019

Accepted: 16 December 2019

Для цитирования: А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян. Церебропротективное действие некоторых фенолокислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. *Фармация и фармакология*. 2019;7(6):332-338. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338

© А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян, 2019

For citation: A.V. Voronkov, S.A. Nigaryan, D.I. Pozdnyakov. Cerebroprotective effect of some phenolic acids under conditions of experimental brain ischemia. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(6): 32-338. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338

The aim of the study was to evaluate the cerebroprotective effect of some phenolic acids under the conditions of experimental cerebral ischemia in rats.

Materials and methods. The experiment was conducted on male Wistar rats weighing 220–240 g. Focal cerebral ischemia was modeled by irreversible right-sided thermocoagulation of the middle cerebral artery under chloral hydrate anesthesia (350 mg/kg, intraperitoneally). The experimental compounds (4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl cinnamic acid, caffeic acid and gallic acid 100 mg/kg each compound) and a reference drug (Mexicor – 100 mg/kg) were administered intragastrically next day after the surgery and then for three days running. The effect of the test-compounds on the cognitive functions of the rats was evaluated by CRPA and TEA tests. The influence of the compounds on the changes in the concentration of lactate, pyruvate, homocysteine, as well as the degree of cerebral edema formation and necrosis of the brain tissue, were studied.

Results. In the study, it has been established that against the background of the focal cerebral ischemia, the administration of caffeic, 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic and gallic acid, contributed to the preservation of a memorable trace in rats, as well as a decrease in lactate concentration (by 40.37% ($p<0.05$), 151.26% ($p<0.05$), 48.02% ($p<0.05$)) and pyruvate (by 96.6% ($p<0.05$), 38, 78% ($p<0.05$), 33.3% ($p<0.05$)), homocysteine (by 59.6% ($p<0.05$), 102.18% ($p<0.05$), 28.8% ($p<0.05$)), anecrosis zone (by 122.79% ($p<0.05$), 165.11% ($p<0.05$), 12.38% ($p<0.05$)) and cerebral edema (by 10.47% ($p<0.05$), 11.08% ($p<0.05$), 9.92% ($p<0.05$)) relative to the NC group of rats.

Conclusion. The obtained data indicate the possibility of further detailed investigation of the cerebroprotective effect of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic, caffeic and gallic acids.

Key words: cerebral ischemia, an insult to the brain, lactate, pyruvate, caffeic acid, gallic acid, 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid, ethylmethylhydroxypyridine succinate, choline alfoscerate.

Abbreviations: SO – sham-operated animals; NC – negative control; M – Mexicor; CA – caffeic acid; GA – gallic acid; HDTBCA – 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid; CRPA – Conditioned Reflex of Passive Avoidance; TEA – extrapolation avoidance test; ATP – adenosine triphosphate; AMP – adenosine monophosphate; ROS – reactive oxygen species.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение головного мозга в результате ишемических явлений остается основной причиной смерти и инвалидизации во всем мире [1, 2]. Социальные и экономические последствия инсульта требуют разработки эффективных фармакотерапевтических подходов, в связи с чем становится актуальным поиск новых соединений, применяемых для лечения и профилактики данной патологии. Для мирового научного и медицинского сообщества является острой проблема совершенствования фармакологической коррекции и реабилитации лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения [3].

Однако, на сегодняшний день проблема фармакологической коррекции инсульта остается труднодостижимой целью, несмотря на различные крупные исследования, посвященных изучению патогенеза нарушений мозгового кровообращения и новых соединений, способные на него влиять [4, 5].

Опираясь на результаты новых отечественных и зарубежных исследований, можно полагать, что в числе соединений, способных влиять на звенья ишемического инсульта особую роль занимают растительные биоактивные вещества, которые могут стать эффективным средством лечения церебральной ишемии. Такие предположения, в основном, связаны с положительными эффектами, которыми обладают вещества растительного происхождения. К ним относятся широка спектра фармакологической активности, возможность применять данные соединения в комплексной терапии, а также минимальный риск возникновения нежелательных побочных эффектов [6, 7].

Известно, что коричная кислота обладает антиоксидантной, противовоспалительной, антиапоптотической активностью [8]. На сегодняшний день многими учеными также установлено положительное влияние различных фенольных соединений на течении нейро-дегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера [9]. Кофейная кислота

(3,4-дигидроксидигидроксицининная кислота) является фенольным соединением, которое широко встречается в лекарственных растениях, а также фруктах, овощах, вине, кофе и оливковом масле [10]. Кофейная кислота обладает различными видами фармакологической активности, в том числе антиоксидантной [11], антигипертензивной [12], противовирусной [13], противовоспалительной [14] и антидиабетической [15]. Недавно было также оценено церебротективное действие кофейной кислоты [16-18]. Галловая кислота является вторичным метаболитом, присутствующим в большинстве растений. Известно, что этот метаболит обладает рядом фармакологических свойств, включая антиоксидантные, противомикробные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства [19].

ЦЕЛЬ – оценить церебротективное действие кофейной, галловой, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислот в условиях экспериментальной церебральной ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биологическая модель

Эксперимент был на 42 крысах-самцах линии Wistar массой 220–240 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Все проводимые с животными манипуляции, а также их содержание соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986 г.). Проведение данного исследования было одобрено Независимым Этическим Комитетом ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Крысы размещались в макролоновых клетках, где в качестве подстилочного материала использовали гранулированную древесную фракцию при относительной влажности 60±5% и температуре воздуха 22±2°C. Корм и воду животные получали в свободном доступе. Предварительно крысы были рандомизированы по поведенческой активности в тестах УРПИ и ТЭИ. В

ходе проведения исследования были сформированы семь экспериментальных групп. Первая группа крыс – ложнооперированные (Л/О) животные (n=6). Вторая группа животных (n=6) – группа негативного контроля (НК), получала 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. Второй и последующим группам крыс (n=6 каждая группа) воспроизвели ишемическое повреждение головного мозга методом необратимой окклюзии правой средней мозговой артерии, при этом группы животных № 3–7 получали исследуемые соединения и препараты сравнения (Рис. 1).

Референтные препараты и исследуемые соединения

В качестве препаратов сравнения были выбраны этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор, 100 мг/кг, ЭкоФармИнвест, Россия) [20, 21] (рис. 1). Препараты сравнения и исследуемые соединения вводили интрагастрально на следующие сутки после воспроизведения ишемии и далее на протяжении 3 суток. Исследуемые соединения: 4- гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричную, кофейную и галловую кислоты, вводили животным в дозировке 100 мг/кг (Рис. 1).

Модель фокальной ишемии головного мозга

Фокальную ишемию головного мозга моделировали путем необратимой правосторонней тер-мокоагуляции средней мозговой артерии под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). Область ниже и правее глаза депилировали, делали надрез и раздвигали мягкие ткани, обнажая отросток скуловой кости, который удаляли. Далее буром проделывали трепанационное отверстие и термокоагулятором пережигали среднюю мозговую артерию под местом ее пересечения с обонятельным трактом. В дальнейшем, по возможности, восстанавливали топографию мягких тканей. Шов обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. Забор биоматериала осуществляли на 4-й день после воспроизведения фокальной ишемии.

Когнитивные тесты

До воспроизведения ишемии, животные всех групп обучались навыку условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и теста экстраполяционного избегания (ТЭИ). Суть теста УРПИ заключается в формировании памятного следа у животных, после чего время латентного захода в темный отсек, где подается ток, удлиняется, либо крыса вообще не заходит в него. Тест экстраполяционного избегания также позволяет оценить когнитивные функции животных, основываясь на времени подныривания крысы из цилиндра. Последующие воспроизведения УРПИ и ТЭИ, а также оценка поведенческой активности и эмоционального статуса животных проводилась на четвертые сутки с помощью тестов УРПИ (фиксировалось латентное время захода крыс в темный отсек) и тест экстраполяционного избегания ТЭИ (фиксировалось время подныривания крыс) [22, 23].

Определяемые лабораторные показатели

В качестве биоматериала в работе использовали

головной мозг и кровь животных. Исследуемые показатели: концентрация молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови, величина зоны некроза и степень отека мозговой ткани. Содержание молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с применением стандартного набора реактивов производства НПФ «Арбис +» (Санкт-Петербург, Россия). Оценка зоны некроза производили трифенилтетразолиевым методом, в основе которого лежит изменение оптической плотности хлороформного экстракта формазана между некротизированным и интактным участком головного мозга [24]. Оценка степени гидратации головного мозга производили методом высушивания, для чего у животных извлекали головной мозг, инкубировали 24 часа при 60°C. Величину отека головного мозга устанавливали по разнице масс до и после инкубации [23].

Методы статистического анализа

Обработку результатов эксперимента проводили методом вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Полученные данные проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В том случае, если данные распределения оказывались нормальными, для сравнения средних использовали ANOVA с апостериорным критерием Ньюмена-Кейсла. В случае ненормального распределения результатов опыта, дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тесте УРПИ после воспроизведения ишемии у крыс НК группы отмечено снижение латентного времени захода крыс в темный отсек на 10% (p<0,05), время подныривания животных в тесте экстраполяционного избегания было увеличено на 69,6% (p<0,05) относительно Л/О группы животных.

Тесты УРПИ и ТЭИ показали, что все экспериментальные соединения положительно влияют на когнитивные функции крыс на фоне церебральной ишемии. В тесте УРПИ на фоне введения всех исследуемых соединений наблюдалось статистическое значимое увеличение времени латентного захода в темный отсек. В сравнении с группой животных НК максимальный эффект был отмечен при введении кофейной кислоты: увеличение латентного времени захода в темный отсек составило 239,39% (p<0,05), на фоне введения галловой кислоты – 129,09% (p<0,05), 4- гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты – 90,15% (p<0,05). Введение животным Мексикора вызывало увеличение время захода в темный отсек на 71,2% (p<0,05). Отметим, что все фенольные соединения превосходили по своему эффекту референтный препарат: кофейная кислота – на 103,74% (p<0,05), галловая кислота – 33,8% (p<0,05), 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота – 11,06 (p<0,05) (Рис. 2).

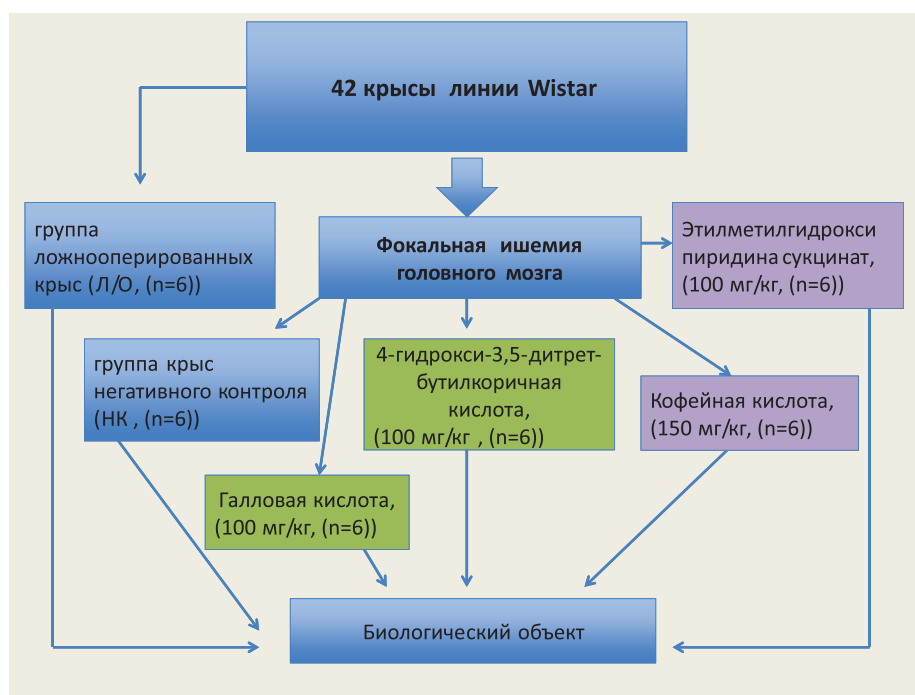


Рисунок 1 – Модель исследования

Таблица 1 – Изучение влияния экспериментальных соединений на концентрацию лактата, пирувата и гомоцистеина

Исследуемый параметр	Л/О	НК	Мексикор	Кофейная кислота	Галловая кислота	4- гидрок-си-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота
Лактат, ммоль/л	1,08±0,1	2,99±0,024#	2,57±0,16*	2,13 ±0,040*	2,02±0,079*	1,19±0,043*
Пируват, мкмоль/л	100,38±1,1	200,68±15,664#	116,89±5,82*	102,07±3,48*	150,51±3,787*	144,60 ±7,357*
Гомоцистеин, нг/мл	10,27±0,675	46,44±1,054#	26,75±1,617*	29,07±1,303*	36,0±0,863*	22,95±1,342*

Примечание: * – статистически значимо относительно группы животных НК (критерий Ньюмена-Кейсла; $p < 0,05$)
– статистически значимо относительно Л/О группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла; $p < 0,05$)

В тесте экстраполяционного избавления (ТЭИ) оценивали показатель латентного времени подныривания. В данном тесте в сравнении с группой животных НК у крыс, получавших 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричную кислоту, отмечено уменьшение времени подныривания на 1042,2% ($p < 0,05$), тогда как при применении кофейной кислоты и галловой кислоты данный показатель уменьшился на 358,9% ($p < 0,05$) и 229,48% ($p < 0,05$) соответственно. В этих же условиях введение Мексикора уменьшало время подныривания относительно группы крыс НК на 96,69% ($p < 0,05$). Следовательно, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная, кофейная и галловая кислоты превосходили референтный препарат в данном тесте на 477,7% ($p < 0,05$), 132,14% ($p < 0,05$), и 66,6% ($p < 0,05$), соответственно. (Рис. 2).

Воспроизведение фокальной ишемии головного мозга крысам вызвало развитие отека и некроза мозговой ткани (52,38±3,03), что соответствует литературным данным [26]. Наблюдалось значительное

увеличение образования лактата (176,8% ($p < 0,05$)), пирувата (99,9% ($p < 0,05$)), а также гомоцистеина (352,2% ($p < 0,05$)) (Табл. 1).

Введение референтного препарата способствовало уменьшению концентрации лактата, пирувата и гомоцистеина. Так, у группы животных, получавших Мексикор, наблюдалось снижение лактата (16,3% ($p < 0,05$)), пирувата (71,68% ($p < 0,05$)), и гомоцистеина (73,45% ($p < 0,05$)), относительно группы крыс НК. (Табл. 1).

При введении животным 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты было отмечено снижение концентрации лактата в сыворотке крови на 151,26% ($p < 0,05$), пирувата на 38,78% ($p < 0,05$), гомоцистеина на 102,18% ($p < 0,05$) относительно группы животных НК. Стоит подчеркнуть, что на фоне применения 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты, наблюдалось большее уменьшение образования лактата – 115,96% ($p < 0,05$) и гомоцистеина – 16,5% ($p < 0,05$) по сравнению с группой крыс, получавшей Мексикор. (Табл. 1).

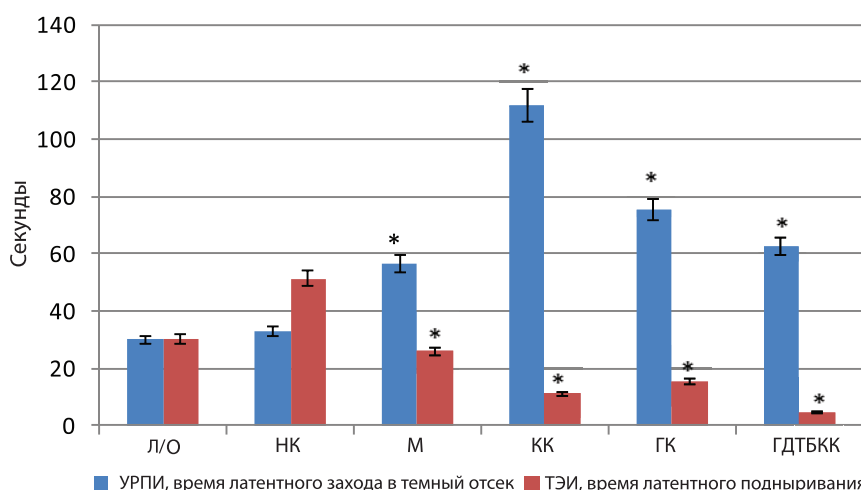


Рисунок 2 – Влияние исследуемых соединений на время выполнения задач в тестах УРПИ и ТЭИ

Примечание: * – статистически значимо относительно НК группы крыс (критерий Ньюмена-Кейсла; $p < 0,05$); Л/О – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; М – Мексикор; КК – кофейная кислота; ГК – галловая кислота; ГДТБКК – 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота.

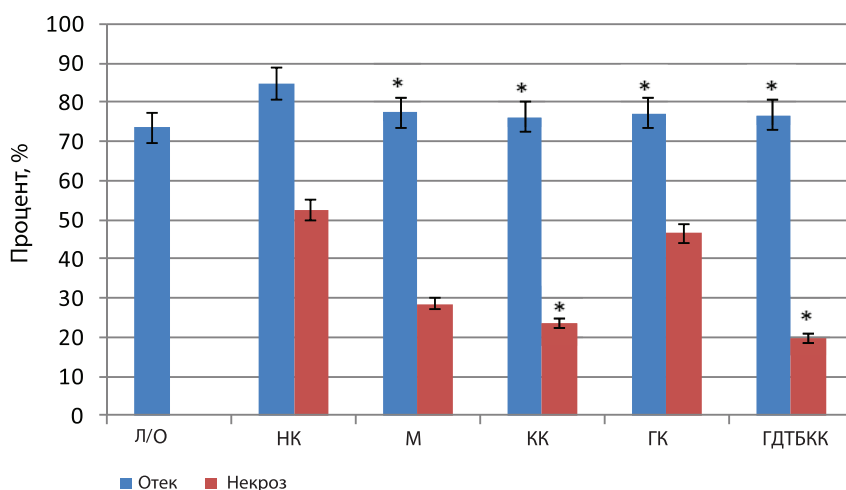


Рисунок 3 – Влияние кофейной, галловой и 4- гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислот на формирование отека и некроза мозговой ткани на фоне фокальной ишемии крыс

Примечание: * – статистически значимо относительно группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейсла; $p < 0,05$); Л/О – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; М – Мексикор; ХА – холина альфосцерат; КК – кофейная кислота; ГК – галловая кислота; ГДТБКК – 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота.

У крыс, получавших галловую кислоту также наблюдали снижение образования лактата, пирувата и гомоцистеина на 48,02% ($p < 0,05$), 33,3% ($p < 0,05$), 28,8% ($p < 0,05$) соответственно относительно группы крыс НК. В сравнении с группой, получавшей Мексикор введение галловой кислоты больше снижало уровень образования лактата на 27,2% ($p < 0,05$) (Табл. 1).

Введение кофейной кислоты также вызывало снижение образования лактата – 40,37% ($p < 0,05$) пирувата – 96,6% ($p < 0,05$) и гомоцистеина – 59,6% ($p < 0,05$) относительно группы крыс НК. При сравнении с группой животных, которой вводили Мексикор, отмечено, концентрация лактата и пирувата в сыворотке крови была на 20,65% ($p < 0,05$) и 14,52% ($p < 0,05$) выше у данной группы животных, нежели у крыс, получавших кофейную кислоту (Табл. 1).

У крыс, получавших Мексикор отмечено снижение отека мозговой ткани относительно группы крыс

НК на 9,36% ($p < 0,05$). Введение крысам кофейной, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной и галловой кислот вызывало уменьшение гидратации мозговой ткани относительно группы животных НК на 11,08% ($p < 0,05$), 10,47% ($p < 0,05$) и 9,92% ($p < 0,05$), соответственно (Рис. 3).

По влиянию на степень формирования некроза головного мозга, из трех экспериментальных соединений и референтного препарата наиболее эффективным оказалось введение крысам 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты. Так, относительно группы крыс НК, введение 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты уменьшало степень некроза на 165,11% ($p < 0,05$), кофейной кислоты на 122,79% ($p < 0,05$), при этом введение крысам Мексикора – на 83,4% ($p < 0,05$). Подчеркнем, что 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота превосходила Мексикор на 44,8% ($p < 0,05$) (Рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фокальная церебральная ишемия приводит к истощению энергетических запасов мозга. В биохимических тестах это проявляется снижением содержания макроэргов (АТФ, креатинфосфата), увеличением количества недоокисленных продуктов (АДФ, АМФ, лактат, пируват, гомоцистеин), снижением энергетического заряда системы, а также развитием лактацидоза [26]. Лактат, пируват, гомоцистеин относятся к веществам – биомаркерам различных нейродегенеративных заболеваний, в числе которых инсульт, болезнь Альцгеймера, а также патологий, вызванных снижением функций митохондрий [27]. Наше исследование показало, что фенолоксилоны оказывают положительное влияние на энергообмен в головном мозге на фоне церебральной ишемии у крыс, снижая концентрацию лактата, пирувата и гомоцистеина в сыворотке крови. Отдельно стоит отметить уменьшение степени некротизированности ткани мозга при введении животным экспериментальных соединений. Потенциальный церебропротективный эффект фенольных соединений может быть связан с химической структурой данных веществ и их антирадикальным действием [28]. Церебропротективное действие 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной, кофейной и галловой кислот также может быть связано с их антиоксидантными, противовоспалительными, и противовоспалительными свойствами [8–19]. Возможно, что фенольные соединения улучшают функциональную

активность митохондрий, которые наиболее чувствительны к ишемическим состояниям организма [29]. Митохондрии – органеллы, являющиеся одними из основных производителей активных форм кислорода (АФК). Так как АФК играют одну из ключевых ролей в индукции митохондриальных пор, предотвращение развития окислительного стресса – эффективный метод остановки клеточной гибели, а антиоксиданты, в частности, фенолоксилоны, могут быть использованы в качестве средств фармакологической коррекции митохондриальной дисфункции на фоне фокальной ишемии головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная, кофейная и галловая кислоты на фоне церебральной ишемии крыс улучшали метаболические процессы и энергообмен мозга, оказывали положительное влияние на когнитивные функции. Экспериментальные соединения могут обладать потенциальной церебропротективной активностью на фоне фокальной ишемии головного мозга животных, о чем свидетельствуют данные эксперимента. Это создает предпосылки для дальнейшего углубленного изучения фенольных соединений, в частности, производных коричной кислоты, с целью подтверждения церебропротективных свойств, а также для продолжения поиска соединений растительного происхождения, способных оказывать церебропротективное действие.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Adeloye D. An estimate of the incidence and prevalence of stroke in Africa: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 6 (e100724). doi: 10.1371/journal.pone.0100724.
- Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B., Shieue I., Ng M., Estep K., Cercy K., Murray C.J.L., Forouzanfar M.H.; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet Neurol*. – 2016. – Vol. 15, №9. – P. 913–924. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
- Кузнецов В.В., Шульженко Д.В., Романюк Т.Ю., Довгопола Т.М. Комбинированная нейрометаболическая терапия больных, перенесших ишемический инсульт // *ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ им. Б.М. Маньковского*. – 2016. – Т. 4, №3. – С. 69–75.
- Mestre H., Cohen-Minian Y., Zajarias-Fainsod D., Ibarra A. (May 15th 2013). Pharmacological Treatment of Acute Ischemic Stroke. DOI: 10.5772/53774. Available from: <https://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases/pharmacological-treatment-of-acute-ischemic-stroke>
- Radaelli A., Mancía G., Ferrarese C., Beretta S. (Eds.), *Current Developments in Stroke*, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS. – 2017. DOI:10.2174/97816810842131170101.
- Woodruff T.M., Thundiyil J., Tang S.C., Sobey C.G., Taylor S.M., Arumugam T.V. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke // *Mol Neurodegener*. – 2011. – Vol. 6, №1. – P.11. DOI:10.1186/1750-1326-6-11.
- Crupi R., Di Paola R., Esposito E., Cuzzocrea S. Middle cerebral artery occlusion by an intraluminal suture method // *Methods Mol. Biol*. – 2018. – Vol. 1727. – P. 393–401. DOI:10.1007/978-1-4939-7571-6_31.
- Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D. Multi-Target Cinnamic Acids for Oxidative Stress and Inflammation: Design, Synthesis, Biological Evaluation and Modeling Studies // *Molecules*. – 2018. – Vol. 24, №1(pii: E12). DOI:10.3390/molecules24010012.
- Chandra S., Roy A., Jana M., Pahan K. Cinnamic acid activates PPAR α to stimulate Lysosomal biogenesis and lower Amyloid plaque pathology in an Alzheimer's disease mouse model // *Neurobiol Dis*. 2019 Apr;124:379–395. DOI:10.1016/j.nbd.2018.12.007.
- Miles E.A., Zoubouli P., Calder P.C., Phil D. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive identified in human whole blood cultures // *Nutrition*. – 2005. – Vol. 21, №3 – P. 389–94. DOI: 10.1016/j.nut.2004.06.031.
- Sánchez-Alonso I., Careche M., Moreno P., González M.J., Medina I. Testing caffeic acid as a natural antioxidant in functional fish-fibre restructured products // *LWT-Food Sci Technol*. – 2011. – Vol. 44, №4. – P. 1149–55. DOI: 10.1016/j.lwt.2010.11.018.
- Hudson E.A., Dinh P.A., Kokubun T., Simmonds M.S., Gescher

- A. Characterization of potentially chemopreventive phenols in extracts of brown rice that inhibit the growth of human breast and colon cancer cells // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2000. – Vol. 9, №11. – P. 1163–70.
13. Ikeda K., Tsujimoto K., Uozaki M., Nishide M., Suzuki Y., Koyama A.H., et al. Inhibition of multiplication of herpes simplex virus by caffeic acid // *Int J Mol Med.* – 2011. – Vol. 28, №4. – P. 595–8. DOI: 10.3892/ijmm.2011.739.
 14. Chao C.Y., Mong M.C., Chan K.C., Yin M.C. Anti-glycative and anti-inflammatory effects of caffeic acid and ellagic acid in kidney of diabetic mice // *Mol Nutr Food Res.* – 2010. – Vol. 54, №3. – P. 388–95. DOI: 10.1002/mnfr.200900087.
 15. Jung U.J., Lee M.K., Park Y.B., Jeon S.M., Choi M.S. Antihyperglycemic and antioxidant properties of caffeic acid in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther.* – 2006. – Vol. 318, №2. – P. 476–83. DOI: 10.1124/jpet.106.105163.
 16. Zhang L., Zhang W.P., Chen K.D., Qian X.D., Fang S.H., Wei E.Q. Caffeic acid attenuates neuronal damage astrogliosis and glial scar formation in mouse brain with cryoinjury // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80, №6. – P. 530–537. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.039.
 17. Altuğ M.E., Serarslan Y., Bal R., Konaş T., Ekici F., Melek I.M., et al. Caffeic acid phenethyl ester protects rabbit brains against permanent focal ischemia by antioxidant action: a biochemical and planimetric study // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1201. – P. 135–42. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.01.053.
 18. Zhou Y., Fang S.H., Ye Y.L., Chu L.S., Zhang W.P., Wang M.L., et al. // Caffeic acid ameliorates early and delayed brain injuries after focal cerebral ischemia in rats. *Acta Pharmacol Sin.* – 2006. – Vol. 27, №9. – P. 1103–10. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00406.x.
 19. Fernandes F.H., Salgado H.R. Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification // *Crit Rev Anal Chem.* – 2016. – Vol. 46, №3. – P. 257–65. DOI:10.1080/10408347.2015.1095064.
 20. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А., Хури Е.И., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Олохова Е.А. Оценка ре-спирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза // *Фармация и фармакология.* – 2019. – Т. 7, №1. – С. 20–31. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31.
 21. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4, №2. – P. 1–10. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.26519.
 22. Тушмалова Н.А., Прагина Л.Л., Мальцева Е.Л., Воеводина Е.Б., Бурлакова Е.Б. Влияние малых доз Полидана на условный рефлекс пассивного избегания у крыс. The effect of small doses of Polidan on the conditioned reflex of passive avoidance in rats // *Вестник Московского университета.* – 2008. №4. – P. 3-7.
 23. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Изучение влияния субстанции АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20331> (дата обращения: 04.01.2019).
 24. Назарова Л.Е., Дьякова И.Н. Влияние кислоты феруловой на зону некроза, возникающего в результате окклюзии средней мозговой артерии. The effect of ferulic acid on the area of necrosis resulting from occlusion of the middle cerebral artery // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2011. №3. – P. 133–135.
 25. Lambertsen K.L., Finsen B., Clausen B.H. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? // *Acta Neuropathologica.* – 2018. – P. 1–22. DOI: 10.1007/s00401-018-1930-z.
 26. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 31–47.
 27. Saito S., Takahashi Y., Ohki A., Shintani Y., Higuchi T. Early detection of elevated lactate levels in a mitochondrial disease model using chemical exchange saturation transfer (CEST) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) at 7T-MRI // *Radiol Phys Technol.* – 2019. – Vol. 12, №1. – P. 46–54. DOI:10.1007/s12194-018-0490-1.
 28. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С., Глушко А.А. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО·) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флавона // *Фармация и фармакология.* – 2019. – Т. 7, №1. – С. 53–66. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66.
 29. He Y., Jia K., Li L., Wang Q., Zhang S., Du J., Du H. Salvianolic acid B attenuates mitochondrial stress against Aβ toxicity in primary cultured mouse neurons // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2018. – Vol. 498, №4. – P. 1066–1072. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.119.

АВТОРЫ

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID:0000-0001-6638-6223. E-mail: prohor77@mail.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фарма-

цевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID:0000-0003-0889-7855. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Нигарян Сирануш Артуровна – аспирант, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9898-0518. E-mail: 79682650210@yandex.ru