

ОЦЕНКА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО *OROSTACHYS SPINOSA* ПРИ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БЕЛЫХ КРЫС

Я.Г. Разуваева

д.б.н., вед. науч. сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ,
ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: tatur75@mail.ru

Е.А. Баяндуева

аспирант,
Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: baynduev@mail.ru

А.А. Торопова

к.б.н., ст. науч. сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ,
ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: anyuta-tor@mail.ru

И.Г. Николаева

д.фарм.н., доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ,
ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: i-nik@mail.ru

Цель исследования – оценить противоишемическое действие экстракта сухого из надземной части *Orostachys spinosa* при билатеральной окклюзии общих сонных артерий у белых крыс.

Материал и методы. Исследования проведены на 67 крысах Wistar. Водный раствор экстракта *O. spinosa* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили животным опытных групп в течение 14 дней до проведения билатеральной окклюзии сонных артерий. Для оценки противоишемического действия экстракта *O. spinosa* определяли общую смертность, динамику выживаемости, среднее время жизни, неврологический статус животных и степень гидратации головного мозга.

Результаты. Установлено, что наиболее низкий уровень смертности при двухсторонней окклюзии сонных артерий наблюдается в опытных группах, получавших *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг. На фоне введения экстракта сухого *O. spinosa* в дозах 50 и 100 мг/кг продолжительность жизни оказалась выше на 38% ($p \leq 0,05$) таковой у животных контрольной группы. Наименее выраженная степень неврологического дефицита отмечена у животных, получавших испытуемый экстракт в дозах 50 и 100 мг/кг. Наиболее выраженное статистически значимое уменьшение уровня гидратации головного мозга выявлено у животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг.

Выводы. Экстракт сухой *O. spinosa* оказывает нейропротективное действие при билатеральной окклюзии сонных артерий, снижая процент гибели животных, увеличивая продолжительность их жизни, а также уменьшая степень неврологического дефицита и выраженность отека головного мозга.

Ключевые слова: экстракт сухой *Orostachys spinosa* (L.) Sweet, противоишемическое действие, билатеральная окклюзия сонных артерий, головной мозг, белые крысы.

Для цитирования: Разуваева Я.Г., Баяндуева Е.А., Торопова А.А., Николаева И.Г. Оценка противоишемического действия экстракта сухого *Orostachys spinosa* при билатеральной окклюзии общих сонных артерий у белых крыс. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(7):3–8. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-07-01>

Ишемическое повреждение головного мозга в связи с высоким процентом смертности и инвалидизации на сегодняшний день остается одной из главных медико-социальных проблем [1]. Одним из перспективных направлений в первичной и вторичной профилактике инсультов является применение лекарственных средств растительного происхождения, которые благодаря синергизму биологически

активных веществ обладают широким спектром фармакологической активности, проявляя антикоагулянтные, противовоспалительные, антигипоксические, антиоксидантные и другие свойства [2, 3].

В фармакотерапии цереброваскулярных заболеваний особое внимание заслуживает многолетнее растение из семейства толстянковых (Crassulaceae) – горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (L.)

Sweet), произрастающий на территории России. В надземной части растения с помощью качественных реакций обнаружены биологически активные вещества: флавоноиды, аминокислоты, кумарины, полисахариды, дубильные вещества [4], идентифицированы жирные кислоты, фитостерины и алканы [5]. В народной и традиционной медицине отвар и свежий сок *O. spinosa* применяют при гастроэнтеритах, туберкулезе легких, лихорадке и в качестве ранозаживляющего средства. Имеются данные литературы об использовании надземной части растения при эпилепсии, а также в качестве успокаивающего средства при нервных расстройствах [6, 7]. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что экстракт жидкий *O. spinosa* способствует у животных выработке и сохранности условных рефлексов, проявляет антигипоксические, анксиолитические и стресс-протективные свойства [8–11]. Таким образом, учитывая имеющиеся данные о влиянии данного растения на функциональное состояние нервной системы, а также наличие в его составе таких биологически активных веществ, как флавоноиды, кумарины, аминокислоты, целесообразно оценить противоишемические свойства экстракта сухого *O. spinosa*.

Цель исследования – оценить противоишемическое действие экстракта сухого *O. spinosa* при билатеральной окклюзии общих сонных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 67 крысах Wistar с массой 160–180 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ №199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол №2 от 01.12.2020 г.).

Животные находились в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. До начала эксперимента животные были разделены на 6 групп: интактная, контрольная и четыре опытных (I–IV). У животных контрольной и опытных групп моделировали ишемический инсульт одновременной перевязкой левой и правой общих сонных артерий подведенными под них лигатурами (тиопентал натрия, 40 мг/кг, внутривенно) [12]. Интактную группу составили ложноперевязанные животные.

В качестве объекта исследования использовали экстракт сухой *O. spinosa* в дозах 50, 100 и

200 мг/кг, водный раствор которого в объеме 10 мл/кг вводили внутривенно животным опытных групп I–III соответственно в течение 14 дней до моделирования ишемического инсульта. Животные опытной группы IV получали танакан (референтный препарат) в дозе 100 мг/кг, животные интактной и контрольной групп – очищенную воду в эквивалентном объеме по аналогичной схеме. Для оценки противоишемического действия исследуемых средств за животными наблюдали в течение 24 ч, регистрировали общую смертность, время жизни, динамику выживаемости, неврологический статус животных с помощью модифицированной шкалы McGraw [13], а также степень гидратации головного мозга у выживших животных [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий между контрольной и опытными группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что при двухсторонней перевязке общих сонных артерий гибель животных в контрольной группе составляет 70% (рис. 1), при этом 50% животных умерло в первой половине суток (рис. 2). На фоне применения экстракта сухого *O. spinosa* в дозе 50 мг/кг и препарата сравнения в дозе 100 мг/кг погибло 7 животных из 12, при этом медиана выживаемости в опытной группе I составила 17 ч, а в опытной группе IV – 13,5 ч (рис. 2). Наиболее низкий уровень смертности при двухсторонней окклюзии сонных артерий наблюдался в опытных группах II и III (рис. 1).

Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют, что применение экстракта *O. spinosa* увеличивает продолжительность жизни животных и снижает у них степень неврологического дефицита при двухсторонней окклюзии сонных артерий. На фоне введения испытуемого экстракта в дозе 200 мг/кг и танакана в дозе 100 мг/кг средняя продолжительность жизни повышалась на 27 и 32% соответственно по сравнению с данными у животных контрольной группы. Статистически значимое увеличение продолжительности жизни в

среднем на 38% относительно контроля отмечалось у животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозах 50 и 100 мг/кг. У выживших через 24 ч животных опытных групп I–III неврологический дефицит в большинстве случаев проявлялся в виде вялости и замедленности движений, слабости ко-

нечностей, а также полуптоза, тогда как у животных контрольной группы отмечался птоз, парез и паралич конечностей. Наименее выраженная степень неврологического дефицита наблюдалась у животных, получавших испытуемый экстракт в дозах 50 и 100 мг/кг.

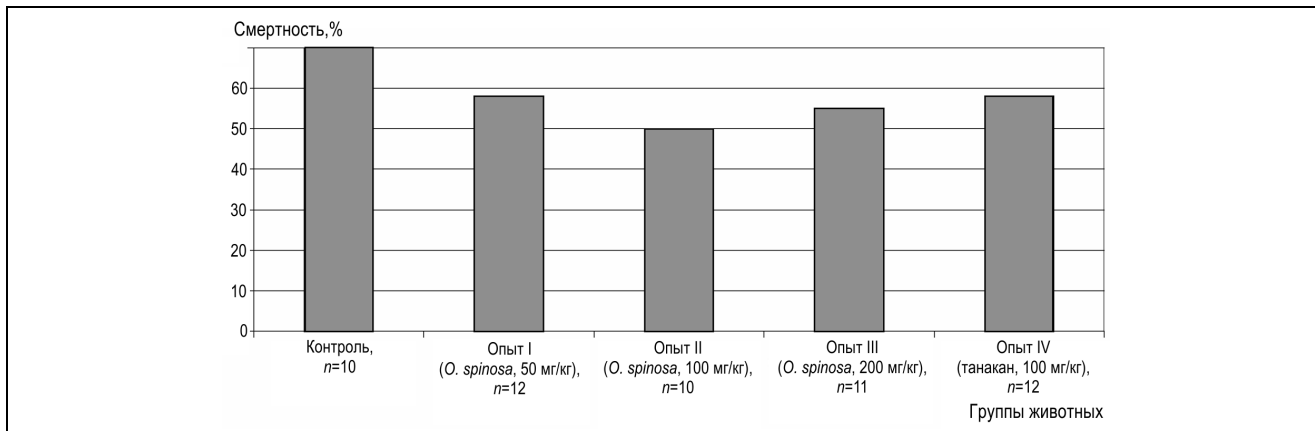


Рис. 1. Влияние экстракта сухого *O. spinosa* на уровень смертности белых крыс при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий (n – число животных в группе)

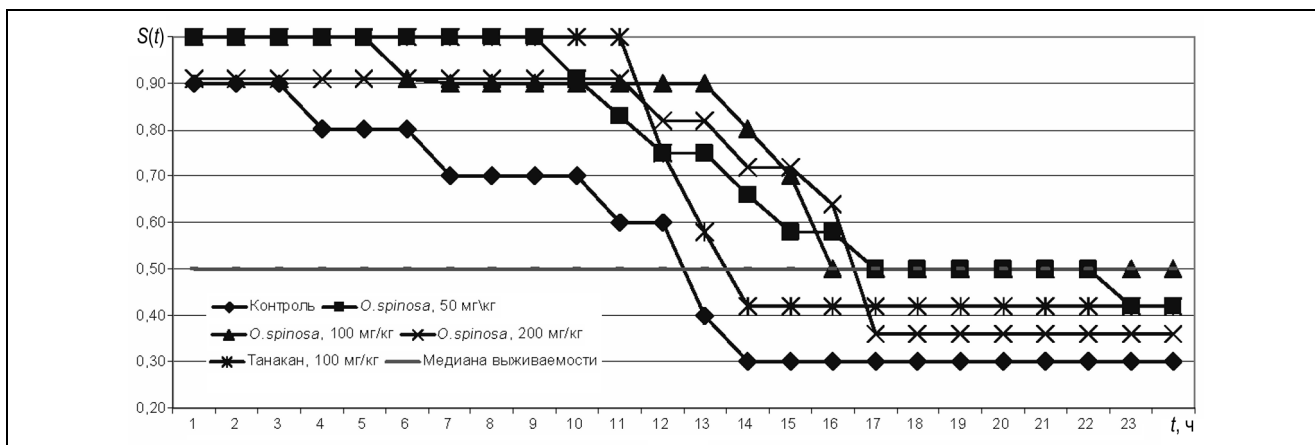


Рис. 2. Влияние экстракта сухого *O. spinosa* на динамику выживаемости белых крыс при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий

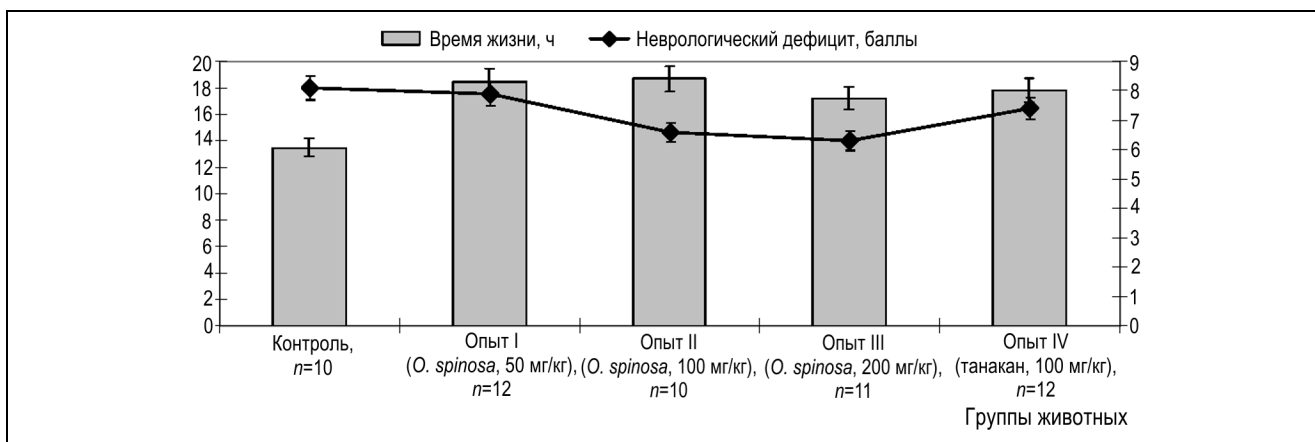


Рис. 3. Влияние экстракта сухого *O. spinosa* на продолжительность жизни и степень неврологического дефицита у белых крыс при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий

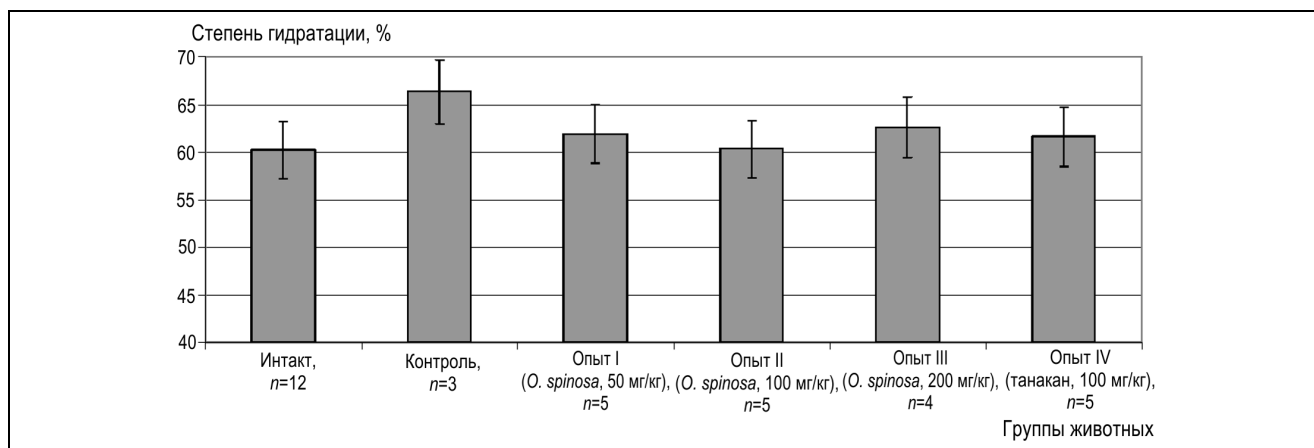


Рис. 4. Влияние экстракта сухого *O. spinosa* на формирование отека головного мозга у белых крыс на фоне двухсторонней окклюзии общих сонных артерий

Установлено, что развивающиеся на фоне двухсторонней окклюзии сонных артерий ишемические повреждения способствуют отеку головного мозга (рис. 4). Введение животным исследуемого средства и препарата сравнения снижает уровень гидратации головного мозга по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженное статистически значимое уменьшение уровня гидратации головного мозга наблюдается у животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг, и данный показатель соответствует таковому у интактных животных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт сухой из надземной части *O. spinosa* в диапазоне доз 50–200 мг/кг проявляет противоишемическое действие, сравнимое с таковым у препарата сравнения – танакана. Выявленный фармакотерапевтический эффект обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в его состав. Многочисленные данные литературы показывают [14–17], что флавоноиды, проявляя противовоспалительные, антиоксидантные, энергопротективные, антиапоптотические и другие свойства, способствуют ограничению развития ишемических повреждений в нервной ткани и тем самым снижают степень неврологического дефицита. Определенный вклад в противоишемическое действие исследуемого экстракта вносят кумарины, которые благодаря антиагрегантным, антикоагулянтным свойствам способствуют нормализации церебрального кровотока. Также нейропротективное действие кумаринов при ишемии реализуется за счет ингибирования окислительного стресса и нейровоспаления [18–20].

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой *O. spinosa* оказывает нейропротективное действие при билатеральной окклюзии сонных артерий, снижая процент гибели животных, увеличивая продолжительность их жизни, а также уменьшая степень неврологического дефицита и выраженность отека головного мозга.

2. Противоишемическое действие экстракта сухого *O. spinosa* сравнимо с таковым у препарата сравнения – танакана.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания по проекту FW5M-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Пехова Я.Г., Вершинин А.А., Рачин А.П., Еремушкин М.А., Гусев Е.И. Связь двигательного стереотипа и локализации очага в раннем восстановительном периоде легкого ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(3–2): 53–61. doi: 10.17116/jnevro201911903253.
2. Барнаулов О.Д., Барнаулова О.С. Фитотерапия ишемической болезни сердца и мозга. Традиционная медицина. 2020; 60(1): 12–24.
3. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганопольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017; 15(2): 56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63.
4. Николаева И.Г., Цыбиктарова Л.П., Николаева Г.Г., Манжигеев П.Г. Фитохимическое исследование надземной части горноколючки колючего. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2018; 22(4): 52–56.

5. Nikolaeva I.G., Tsybiktarova L.P., Taraskin V.V., Radnaeva L.D., Tykheev Zh.A., Nikolaeva G.G. *Manzhigeev P.G.* Lipids from *Orostachys spinosa*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2018; 54(5): 961–963. doi: 10.1007/s10600-018-2522-9.
6. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России. СПб: СПФХА, 2001: 663.
7. Шретер А.И. Лекарственная флора Советского Дальнего Востока. М.: Медицина, 1975: 328.
8. Левента А.И., Одинец А.Д., Охремчук Л.В., Усов Л.А. Влияние извлечений из горноколючника и рододендрона Адамса на поведенческие реакции лабораторных животных. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010; 95(4): 103–105.
9. Одинец А.Д., Левента А.И., Щукин Д.А., Шабатурова О.В. К антигипоксическому действию препаратов из растительного сырья Байкальской Сибири. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 104(5): 112–115.
10. Одинец А.Д., Усов Л.А., Изатулин А.В., Левента А.И., Шабатурова О.В. Влияние препаратов из горноколючника колючего и рододендрона Адамса на течение стресс-реакции экспериментальных животных. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 76(6): 175–181.
11. Усов Л.А., Левента А.И., Одинец А.Д. Анксиолитические и мнемотропные эффекты извлечений из горноколючника и рододендрона Адамса в эксперименте на лабораторных животных. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010; 96(5): 125–128.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012: 944.
13. Ганнушкина И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2000; 9: 22–27.
14. Luo Y., Cui H.-X., Jia A., Jia S.-S., Yuan K. The protective effect of the total flavonoids of *Abelmoschus esculentus* L. flowers on transient cerebral ischemia-reperfusion injury is due to activation of the Nrf2-ARE pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018; doi: 10.1155/2018/8987173.
15. Manish P., Lim W.L., Teoh S.L., Yahaya M.F. Flavonoids and its neuroprotective effects on brain ischemia and neurodegenerative diseases. *current drug targets*. 2018; 19(14): 1710–1720. doi: 10.2174/1389450119666180326125252.
16. Pan L., Cho K.-S., Yi I., To C.-H., Chen D.F., Do C.-W. Baicalin, baicalin, and wogonin: protective effects against ischemia-induced neurodegeneration in the brain and retina. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. doi: 10.1155/2021/8377362.
17. Wu C.-T., Chen M.-C., Liu S.-H., Yang T.-H., Long L.-H., Guan S.-S., Chen C.-M. Bioactive flavonoids icaritin and icaritin protect against cerebral ischemia-reperfusion-associated apoptosis and extracellular matrix accumulation in an ischemic stroke mouse model. *Biomedicines*. 2021; 9(11): 1719. doi: 10.3390/biomedicines9111719.
18. Asgharzade S., Khorrami M.B., Forouzanfar F. Neuroprotective effect of herniarin following transient focal cerebral ischemia in rats. *Metabolic Brain Disease*. 2021; 36: 2505–2510. doi: 10.1007/s11011-021-00841-1.
19. Barchestani Z.N., Rafieirad M. The Effect of herniarin on spatial working memory, pain threshold, and oxidative stress in ischemic hypoperfusion model in rats. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2021; 7 (1): 42–50. doi: 10.32598/CJNS.7.24.5.
20. Liang S., Chen Z., Li H., Cang Z., Yin K., Wu M., Luo S. Neuroprotective effect of umbelliferone against cerebral ischemia/reperfusion induced neurological deficits: *in-vivo* and *in-silico*. *Journal of biomolecular structure and dynamics*. 2021; 39 (132020): 4715–4725. doi: 10.1080/07391102.2020.1780153.

Поступила 22 марта 2022 г.

STUDYING OF THE ANTI-ISCHEMIC EFFECT OF *OROSTACHYS SPINOSA* DRY EXTRACT IN CAROTID ARTERIES BILATERAL OCCLUSION IN WHITE RATS

© Authors, 2022

Ya.G. Razuvaeva

Dr.Sc. (Biol.), Senior Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)
E-mail: tatur75@mail.ru

E.A. Bayandueva

Post-graduate Student,
Banzarov Buryat State University (Ulan-Ude, Russia)

A.A. Toropova

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)

I.G. Nikolaeva

Dr.Sc. (Pharm.), Senior Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)

The aim of the study to evaluate the anti-ischemic effect of *Orostachys spinosa* dry extract in common carotid arteries bilateral occlusion in albino rats.

Material and methods. The studies were carried out on 67 Wistar rats. *O. spinosa* extract was used as research object at doses 50, 100, 200 mg/kg. Introductory extract solution was administered intragastrically for 14 days prior to carotid arteries bilateral occlusion.

The anti-ischemic effect of the *O. spinosa* extract was evaluated total mortality, dynamics of survival, mean life time, as well as the neurological status of animals using the modified McGraw scale and the degree of rats brain hydration.

Results. It was found that the lowest animals mortality rate was observed in the experimental groups treated with *O. spinosa* extract at doses 100 and 200 mg/kg in carotid arteries common bilateral occlusion. The most pronounced statistically significant increase in life expectancy was observed in animals treated with *O. spinosa* extract at doses 50 and 100 mg/kg (by 38%, $p \leq 0.05$) relative to that of control animals. The least pronounced neurological deficit degree was observed in animals treated with *O. spinosa* extract at doses 50 and 100 mg/kg. The most pronounced statistically significant decrease in the brain hydration level was observed in animals receiving *O. spinosa* extract at a dose 100 mg/kg. Life expectancy in animals, treated with dry *O. spinosa* extract at doses 50 and 100 mg/kg was increased by 38% ($p \leq 0.05$) that of animals in the control group. The neurological deficit least pronounced degree was observed in animals treated with *O. spinosa* extract at doses of 50 and 100 mg/kg. The most pronounced statistically significant decrease in the level of brain hydration was observed in animals treated with dry *O. spinosa* extract at a dose 100 mg/kg.

Conclusion. *O. spinosa* extract has a neuroprotective effect in cerebral ischemia, reducing the animals death percentage, increasing animals life expectancy, and reducing the neurological deficit degree and the cerebral edema severity.

Key words: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet, anti-ischemic effect, ischemia, brain, rats.

For citation: Razuvaeva Ya.G., Bayandueva E.A., Toropova A.A., Nikolaeva I.G. Studying of the anti-ischemic effect of *Orostachys spinosa* dry extract in carotid arteries bilateral occlusion in white rats. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(7):3–8. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-07-01>

REFERENCES

- Beljaeva I.A., Martynov M.Ju., Pehova Ja.G., Vershinin A.A., Rachin A.P., Eremushkin M.A., Gusev E.I. Svjaz' dvigatel'nogo stereotipa i lokalizacii ochaga v rannem vosstanovitel'nom periode legkogo ishemicheskogo insulta. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. C.C. Korsakova. 2019; 119(3–2): 53–61. doi: 10.17116/jnevro201911903253.
- Barnaulov O.D., Barnaulova O.S. Fitoterapija ishemiceskoy bolezni serdca i mozga. Tradicionnaja medicina. 2020; 60(1): 12–24.
- Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapol'skij V.P., Jatmanov A.N., Shabanov P.D. Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoj farmakologii. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2017; 15(2): 56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63.
- Nikolaeva I.G., Cybiktarova L.P., Nikolaeva G.G., Manzhigeev P.G. Fitohimicheskoe issledovanie nadzemnoj chasti gornokolosnika koljučego. Voprosy obespečeniya kachestva lekarstvennyh sredstv. 2018; 22(4): 52–56.
- Nikolaeva I.G., Tsybiktarova L.P., Taraskin V.V., Radnaeva L.D., Tykheev Zh.A., Nikolaeva G.G., Manzhigeev P.G. Lipids from *Orostachys spinosa*. Chemistry of Natural Compounds. 2018; 54(5): 961–963. doi: 10.1007/s10600-018-2522-9.
- Budancev A.L., Lesiovskaja E.E. Dikorastushhie poleznye rasteniya Rossii. SPb: SPFHA, 2001: 663.
- Shreter A.I. Lekarstvennaja flora Sovetskogo Dal'nego Vostoka. M.: Medicina, 1975: 328.
- Leventa A.I., Odinec A.D., Ohremchuk L.V., Usov L.A. Vlijanie izvlečeniij iz gornokolosnika i rododendrona Adamsa na povedencheskie reakcii laboratornyh zhivotnyh. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2010; 95(4): 103–105.
- Odinec A.D., Leventa A.I., Shhukin D.A., Shabaturova O.V. K antigipoksicheskomu dejstvu preparatov iz rastitel'nogo syr'ja Bajkal'skoj Sibiri. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2011; 104(5): 112–115.
- Odinec A.D., Usov L.A., Izatulin A.V., Leventa A.I., Shabaturova O.V. Vlijanie preparatov iz gornokolosnika koljučego i rododendrona Adamsa na tečenie stress-reakcii jeksperimental'nyh zhivotnyh. Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2010; 76(6): 175–181.
- Usov L.A., Leventa A.I., Odinec A.D. Anksioliticheskie i mnemotropnye jeffekty izvlečeniij iz gornokolosnika i rododendrona Adamsa v jeksperimente na laboratornyh zhivotnyh. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2010; 96(5): 125–128.
- Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskijh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja. Pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K, 2012: 944.
- Gannushkina I.V. Mozgovoe krovoobrashhenie pri raznyh vidah cirkuljatornoj gipoksii mozga. Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2000; 9: 22–27.
- Luo Y., Cui H-X., Jia A., Jia S.-S., Yuan K. The protective effect of the total flavonoids of *Abelmoschus esculentus* L. flowers on transient cerebral ischemia-reperfusion injury is due to activation of the Nrf2-ARE pathway. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018; doi: 10.1155/2018/8987173.
- Manish P., Lim W.L., Teoh S.L., Yahaya M.F. Flavonoids and its neuroprotective effects on brain ischemia and neurodegenerative diseases. current drug targets. 2018; 19(14): 1710–1720. doi: 10.2174/1389450119666180326125252.
- Pan L., Cho K.-S., Yi I., To C.-H., Chen D.F., Do C.-W. Bai-calain, baicalin, and wogonin: protective effects against is-chemia-induced neurodegeneration in the brain and retina. Oxidative medicine and cellular longevity. 2021. doi: 10.1155/2021/8377362.
- Wu C.-T., Chen M.-C., Liu S.-H., Yang T.-H., Long L.-H., Guan S.-S., Chen C.-M. Bioactive flavonoids icaritin and icariin protect against cerebral ischemia-reperfusion-associated apoptosis and extracellular matrix accumulation in an ischemic stroke mouse model. Biomedicines. 2021; 9(11): 1719. doi: 10.3390/biomedicines9111719.
- Asgharzade S., Khorrami M.B., Forouzanfar F. Neuroprotective effect of herniarin following transient focal cerebral ischemia in rats. Metabolic Brain Disease. 2021; 36: 2505–2510. doi: 10.1007/s11011-021-00841-1.
- Barchestani Z.N., Rafieirad M. The Effect of herniarin on spatial working memory, pain threshold, and oxidative stress in ischemic hypoperfusion model in rats. Caspian Journal of Neurological Sciences. 2021; 7 (1): 42–50. doi: 10.32598/CJNS.7.24.5.
- Liang S., Chen Z., Li H., Cang Z., Yin K., Wu M., Luo S. Neuroprotective effect of umbelliferone against cerebral ischemia/reperfusion induced neurological deficits: in-vivo and in-silico. Journal of biomolecular structure and dynamics. 2021; 39 (132020): 4715–4725. doi: 10.1080/07391102.2020.1780153.