

УДК 615.214.31
ББК 52.81

Д.И. ПОЗДНЯКОВ

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТОК ГИППОКАМПА ПРИ ДЕФИЦИТЕ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА IV

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, нейропротекция, полифенолы, этилметилгидроксипиридина сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-с-оксидаза.

Цель исследования состояла в оценке влияния полифенолов зеленого чая на изменение митохондриальной функции в условиях церебральной специфической блокады активности митохондриального комплекса IV.

Материалы и методы. В работе использованы крысы самцы Wistar, которым воспроизводили дефицит активности митохондриального комплекса IV путем прямого введения 3M раствора натрия азида в ткань гиппокампа. Полифенолы зеленого чая и референс-препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили в дозе 100 мг/кг перорально на протяжении 30 дней. Впоследствии у крыс оценивали изменение когнитивного дефицита в тесте Y-образный лабиринт, активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в ткани гиппокампа.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что у животных без фармакологической поддержки при введении азида натрия отмечается снижение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы на 29,2% ($p < 0,05$) и 78,8% ($p < 0,05$) при ухудшении когнитивных способностей крыс на 47,6% ($p < 0,05$). Применение референс-препарата и полифенолов зеленого чая способствовало повышению активности сукцинатдегидрогеназы на 30,5% ($p < 0,05$) и 24,1% ($p < 0,05$), а также цитохром-с-оксидазы на 20,9% ($p < 0,05$) и 56,0% ($p < 0,05$), соответственно. Когнитивный дефицит животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат и полифенолы зеленого чая, был достоверно ниже такового у нелеченых животных.

Выводы. На фоне введения азида натрия в ткань гиппокампа животных наблюдается развитие когнитивного дефицита со снижением активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Курсовое введение полифенолов зеленого чая и референс-препарата способствовало повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, что способствовало восстановлению когнитивных способностей животных.

Актуальность. Современные представления о патогенезе нейродегенеративных заболеваний демонстрируют возрастающую роль митохондриальной дисфункции в поражении ткани головного мозга. Митохондрии прежде всего известны как «энергетические станции» клетки, вырабатывающие АТФ в ходе сопряженного окислительного фосфорилирования. Учитывая тот факт, что головной мозг только в состоянии покоя потребляет до 20% общего пула АТФ, можно предположить, что любой дисбаланс структурно-функциональных свойств митохондрий будет негативно отражаться на мозговой деятельности [8]. Как правило, возникающая митохондриальная дисфункция связана со снижением энергетической емкости окислительного фосфорилирования и компенсаторным повышением гликолиза, усугубляющим течение нейродегенеративного процесса. Однако необходимо отметить положительный эффект краткосрочной активации гликолиза, в результате чего становится возможным предотвратить ранний апоптоз нейронов, но, как указывает O. Burmistrova et al., долгосрочная активация гликолиза носит крайне негативный характер, усугубляя не только энергодефицит мозговой ткани, но и окислительный стресс [6]. Возникающие биохимические сдвиги провоцируют развитие вторичных

каскадов повреждения головного мозга, которые являются более специфичными по отношению к патологическому процессу. Так, при манифестации болезни Альцгеймера митохондриальная дисфункция провоцирует амилоидопатию и приводит к накоплению агрегатов гиперфосфорилированного τ -белка [5]. Одной из основ патогенеза болезни Паркинсона является дисбаланс активности митохондриального комплекса I, ведущего к окислительному повреждению нейронов черной субстанции [9].

Таким образом, целенаправленная фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции позволит предотвратить или существенно уменьшить интенсивность нейродегенеративного процесса. В этой связи остро встает вопрос изучения новых фармакологически активных соединений на предмет наличия возможного митохондрио-ориентированного действия. Как правило, существующие на данный момент экспериментальные модели митохондриальной дисфункции рассматриваются в контексте основной патологии, но в то же время возможно создание изолированного митохондриального дефекта при помощи селективных митохондриотоксикантов. Одним из таких соединений является натрия азид (NaN_3), который прямо ингибирует активность митохондриального комплекса IV (цитохром-с-оксидазы), воспроизводя тем самым гипометаболическое состояние мозговой ткани [14].

Данный гипометаболический статус является предрасполагающим фактором к развитию большинства типичных нейродегенеративных процессов, включая патологию Альцгеймера [7].

В силу своего оптимального соотношения «эффективность–безопасность» перспективными веществами-корректорами митохондриальной дисфункции может выступать ряд соединений природного происхождения, в том числе имеющие обширную сырьевую базу, например полифенолы зеленого чая [12].

Полифенолы зеленого чая, как в составе комплексов, так и в качестве индивидуальных соединений, обладают рядом терапевтических эффектов, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противораковые, антимикробные, гипогликемические и гипохолестеринемические свойства [18]. При этом механизмы действия полифенольных соединений зеленого чая связаны с влиянием на ряд важных внутриклеточных сигнальных систем, обеспечивающих вторичный мессенджеринг. Примерами таких систем могут являться: киназа гликогенсинтазы-3 β ; N-концевая киназа c-Jun; митоген-активируемая протеинкиназа. Подобный характер действия полифенолов зеленого чая делает возможным наличие нейропротекторного действия у данного комплекса [11]. Rezai-Zadeh et al. было показано, что применение эпигаллокатехин-3-галлата, выделенного из зеленого чая, предотвращало образование амилоидных агрегатов в мозговой ткани в условиях эксперимента на трансгенной линии мышей APP [13]. Таким образом, полифенолы зеленого чая являются перспективным объектом для углубленного изучения нейропротекторных свойств.

Цель исследования – оценить влияние полифенолов зеленого чая на изменение митохондриальной функции в условиях цереброспецифичной блокады активности митохондриального комплекса IV.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой тела $200 \pm 10\%$. Животные были получены из питомника «Рапполово» и во время исследования содержались в контролируемых условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института при температуре окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, влажности воздуха –

55±5% и естественной смене суточного цикла. Крысы размещались по 5 особей в полипропиленовых боксах. Кормление проводилось в фиксированные утренние часы. Дизайн исследования и все манипуляции, проводимые с животными, соответствовали положениям Директивы ЕС2010/63 «О защите животных, используемых в научных целях».

Экспериментальная модель изолированного митохондриального дефекта (дефицит активности митохондриального комплекса IV). Нарушение активности митохондриального комплекса IV моделировали путем введения 3М раствора азида натрия в объеме 25 мкл в гиппокамп животного. Для проведения операции животных анестезировали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (350 мг/кг), после чего удаляли волосяной покров с теменной области черепа крысы, рассекали мягкие ткани и бором проделывали трепанационное отверстие диаметром 1 мм. Затем животное помещали в стереотаксическую установку и осуществляли четыре последовательные инъекции (0,5 μл каждая) раствора азида натрия согласно координатам: передне-задний = 3,8 мм, медиально-латеральный = 2,0 мм, дорсально-вентральный = 2,6 мм от брегмы, определенным по G. Paxinos [10]. После введения раствора азида натрия костную ткань восстанавливали пломбировочной пастой «Дентин-паста» [17].

Анализируемые объекты и экспериментальные группы. Полифенолы зеленого чая и референс-препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», ФАРМАСОФТ, Россия) вводили перорально в дозе 100 мг/кг [1], однократно в сутки на протяжении 30 дней с момента операции. Анализируемые полифенолы зеленого чая представляют собой коммерческую субстанцию производства Sigma-Aldrich (Германия). Дозы исследуемого полифенольного комплекса и референта были выбраны исходя из ранее полученных результатов оценки эффективности данной субстанции в условиях ишемии головного мозга у животных [1]. Предварительно исследуемый комплекс и препарат сравнения суспендировали в воде, очищенной до получения тонкодисперсной суспензии, которую вводили в объеме 1 мл на 100 г массы животного. В ходе исследования были сформированы экспериментальные группы: ЛО – ложнооперированные животные (к данной группе применялись все последовательные манипуляции, за исключением введения раствора натрия азида); НК – группа негативного контроля (группа крыс с дефицитом активности митохондриального комплекса IV, но без фармакологической поддержки); группы животных, которым вводили полифенолы зеленого чая и референс-препарат соответственно. По истечении 30 дней у животных оценивали изменение когнитивных функций в тесте Y-образный лабиринт, при этом критериальным параметром когнитивных способностей крыс служило число спонтанных чередований рукавов лабиринта [2].

Оценка когнитивных функций животных в тесте Y-образный лабиринт. Y-образный лабиринт представляет собой установку, состоящую из трех равных по длине рукавов, соединенных под углом 120°. В ходе тестирования животное помещали в центр установки и в течение 8 мин регистрировали двигательную активность животного. При этом фиксировались спонтанные чередующиеся заходы в рукава (1–2–3, 3–1–2, 2–3–1) и общее число посещений рукавов лабиринта. На основании полученных данных определяли процент спонтанного чередования, который отражает изменение когнитивных способностей животных [2]:

$$\begin{aligned} \text{Процент спонтанного чередования} &= \\ &= \frac{\text{Число поочередных заходов в рукава} \times 100}{\text{Общее число перемещений}}. \end{aligned}$$

Забор и подготовка биоматериала для оценки изменения митохондриальной функции. Далее животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией и извлекали головной мозг, выделяли гиппокамп. Гиппокамп гомогенизировали в среде: 1 ммоль/л ЭГТА (этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир) + 215 ммоль/л маннит + 75 ммоль/л сахарозы + 20 ммоль/л HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) и 0,1%-ного раствора бычьего сывороточного альбумина с pH среды 7,2. Полученный гомогенат центрифугировали при 1100 г в течение 2 мин, после чего супернатант (100 мкл) перенесли в пробирки Эппендорф и наслаивали эквивалентный объем 10%-ного раствора перколла. Полученную смесь повторно центрифугировали при ускорении 18 000 г в течение 10 мин. Супернатант отбрасывали, осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 г [9]. Полученный конечный супернатант использовали для определения активности ферментативных маркеров митохондриальной дисфункции: сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы.

Определение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении ротенона к анализируемой среде при 600 нм. Активность цитохром с оксидазы определяли в митохондриальной фракции по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм. Оптическую плотность образцов регистрировали на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5300. В ходе работы использовали стандартные наборы реактивов производства Abscam.

Статистический анализ. Результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft). Данные были выражены в виде $M \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего). Нормальность оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка, однородность дисперсии оценивалась с помощью критерия Левена. Статистическую значимость различий между группами проводили методом одностороннего дисперсионного анализа с последующей обработкой по критерию Ньюмана–Кейсла или Краскелла–Уоллиса (нормальное и отличное от нормального распределение данных соответственно) при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Ингибирование активности митохондриального комплекса IV введением раствора натрия азиды в гиппокамп крыс вызывает ухудшение когнитивных способностей животных на 47,6% ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми у ложнооперированных животных (рис. 1). Подобный характер изменений когнитивных возможностей крыс может объясняться как местом инъекции (гиппокамп), так и характером действия токсиканта, что было отражено в работе Szabados et al. [15]. На фоне введения полифенолов зеленого чая и референта когнитивные способности крыс увеличились по отношению к таковому в НК группе животных на 35,4% ($p < 0,05$) и 20,3% ($p < 0,05$), соответственно.

Анализируя изменение каталитических свойств митохондриальных ферментов (рис. 2), было установлено, что у НК группы крыс активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы уменьшилась на 29,2% ($p < 0,05$) и 78,8% ($p < 0,05$), в то время как у ЛО животных показатели активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы составили $2,4 \pm 0,09$ и $4,3 \pm 0,15$ Ед./мг белка. Полученные данные отражают прямой цитотоксический

механизм азида натрия. При этом уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы может быть связано с увеличением ретроградного потока электронов и усилением окислительного стресса [19].

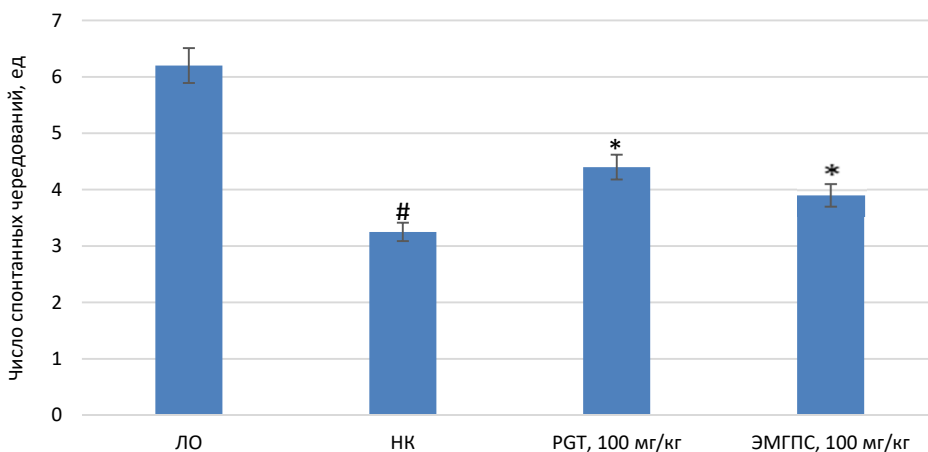


Рис. 1. Влияние полифенолов зеленого чая и референс-препарата на изменение когнитивных способностей животных в тесте Y-образный лабиринт:

ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль;
 PGT – группа крыс, получавших полифенолы зеленого чая;
 ЭМГПС – группа крыс, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат;
 * – достоверно относительно НК животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$);
 # – достоверно относительно ЛО животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$)

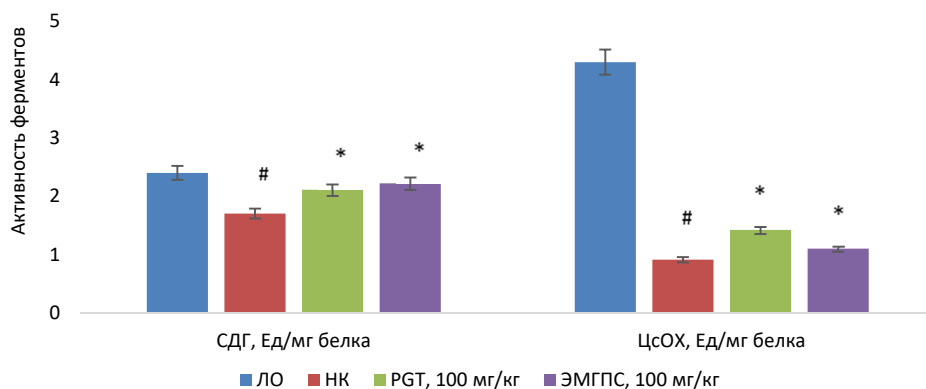


Рис. 2. Влияние полифенолов зеленого чая и референс-препарата на изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы митохондрий нейронов гиппокампа:

СДГ – сукцинатдегидрогеназа; ЦсОХ – цитохром-с-оксидаза;
 ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль;
 PGT – группа крыс, получавших полифенолы зеленого чая;
 ЭМГПС – группа крыс, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат;
 * – достоверно относительно НК животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$);
 # – достоверно относительно ЛО животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$)

На фоне введения референс-препарата наблюдалось повышение активности сукцинатдегидрогеназы в сравнении с таковой в НК группе животных на 30,5% ($p < 0,05$) при увеличении активности цитохром-с-оксидазы на 20,9% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что значительное повышение активности сукцинатдегидрогеназы у крыс, которые получали референс-препарат, может быть связано активацией рецепторов SUCNR1 и повышением синтеза фермента *de novo* [3]. При курсовом введении анализируемых полифенолов зеленого чая было установлено повышение активности (относительно таковой в НК группе животных) сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы на 24,1% ($p < 0,05$), и 56,0% ($p < 0,05$) соответственно. В ходе исследования статистически значимых отличий между группами крыс, которым вводили референс-препарат и полифенолы зеленого чая, не установлено.

Фармакологический эффект анализируемого полифенольного комплекса, выражаемый в виде повышения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, вероятно, может быть связан со снижением степени воздействия свободных радикалов на данные ферментативные структуры. Поскольку одним из механизмов ингибции митохондриального комплекса IV азидом натрия является генерация активных форм кислорода, наличие скэвенджерных свойств у полифенолов зеленого чая [16] позволяет снизить воздействие свободных радикалов на митохондриальные структуры, восстановив тем самым их активность. При этом снижение выраженности митохондриальной дисфункции может лежать в основе повышения когнитивных функций животных, поскольку нивелируется энергодифицит и улучшается метаболический статус нейронов гиппокампа. Однако нельзя отрицать наличие других возможных механизмов улучшения митохондриальной функции под влиянием полифенолов зеленого чая. М. Assuncao et al. установлено, что применение катехинов зеленого чая повышает активность некоторых ферментов цикла Кребса, например, цитратсинтазы. Также было показано, что полифенолы зеленого чая прямо активируют АТФ-синтетазу, повышают экспрессию белков Вах, стабилизируя митохондриальные мембраны и предотвращая образование МРТ-пор (митохондриальных гигантских пор, пор переходной проницаемости) и подавляя апоптоз [4].

Выводы. 1. Введение азиды натрия в ткань гиппокампа крыс приводит к снижению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, а также к развитию когнитивного дефицита.

2. Курсовое введение полифенолов зеленого чая в сопоставимой степени с референс-препаратом (этилметилгидроксипиридина сукцинат) способствовало повышению активности как сукцинатдегидрогеназы, так и цитохром-с-оксидазы при восстановлении когнитивных способностей животных.

Литература

1. Воронков А.В., Дьякова И.Н., Поздняков Д.И. Влияние природных соединений полифенольной структуры на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях его фокальной ишемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 5. С. 7–9. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-5-7-9.
2. Amani M., Zolghadrasab M., Salari A.A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav.*, 2019, vol. 202, pp. 52–61. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.01.005.
3. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, vol. 3, p. 22. DOI: 10.3389/fendo.2012.00022.
4. Assuncao M., Andrade J.P. Protective action of green tea catechins in neuronal mitochondria during aging. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, vol.20, no.2, pp. 247–262. DOI: 10.2741/4307.

5. Bell S.M., Barnes K., De Marco M., Shaw P.J. et al. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Biomarker of the Future? *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 1, p. 63. DOI: 10.3390/biomedicines9010063.
6. Burmistrova O., Olias-Arjona A., Lapresa R., Jimenez-Blasco D. et al. Targeting PFKFB3 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 1670. DOI: 10.1038/s41598-019-48196-z.
7. Gil A., Martin-Montañez E., Valverde N., Lara E. et al. Neuronal Metabolism and Neuroprotection: Neuroprotective Effect of Fingolimod on Menadione-Induced Mitochondrial Damage. *Cells.*, 2020, vol. 10, no. 1, p. 34.
8. Jadiya P., Garbincius J.F., Elrod J.W. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: Focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun.*, 2021, vol. 9, no. 1, p. 124. DOI: 10.1186/s40478-021-01224-4.
9. Malpartida A.B., Williamson M., Narendra D.P., Wade-Martins R., Ryan B.J. Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends Biochem Sci.*, 2021, vol. 46, no. 4, pp. 329–343. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.007.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Amsterdam, Elsevier Inc., 2007.
11. Prasanth M.I., Sivamaruthi B.S., Chaiyasut C., Tencomnao T.A. Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no.2, p. 474. doi: 10.3390/nu11020474.
12. Rehman H., Krishnasamy Y., Haque K., Thurman R.G. et al. Green tea polyphenols stimulate mitochondrial biogenesis and improve renal function after chronic cyclosporin a treatment in rats. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 6, p. e65029. DOI: 10.1371/journal.pone.0065029.
13. Rezaei-Zadeh K., Arendash G.W., Hou H., Fernandez F. et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Res*, 2008, vol. 1214, pp. 177–187. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.02.107.
14. Sia P.I., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. Creatine is Neuroprotective to Retinal Neurons In Vitro But Not In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2019, vol. 60, no. 13, pp. 4360–4377.
15. Szabados T., Dul C., Majtényi K. et al. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav Brain Res.*, 2004, vol. 154, no. 1, pp. 31–40. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.01.016.
16. Truong V.L., Jeong W.S. Cellular Defensive Mechanisms of Tea Polyphenols: Structure-Activity Relationship. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22, no. 17, p. 9109. DOI: 10.3390/ijms22179109.
17. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Adzhiakhmetova S.L., Chervonnaya N.M. et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita Pepo* L.) and marigold (*Tagetes Patula* L.) Extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207.
18. Xing L., Zhang H., Qi R., Tsao R., Mine Y. Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *J Agric Food Chem*, 2019, vol. 67, no.4, pp. 1029–1043. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.
19. Zhao R.Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.*, 2019, vol. 44, no. 1, pp. 3–15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188.

ПОЗДНЯКОВ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

Dmitry I. POZDNYAKOV

THE EFFECT OF GREEN TEA POLYPHENOLS
ON THE CHANGE IN THE MITOCHONDRIAL FUNCTION OF HIPPOCAMPAL CELLS
IN A DEFICIENCY IN THE ACTIVITY OF MITOCHONDRIAL COMPLEX IV

Key words: mitochondrial dysfunction, neuroprotection, polyphenols, ethylmethylhydroxypyridine succinate, succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase.

The aim of the study was to evaluate the effect of green tea polyphenols on changes in the mitochondrial function in conditions of cerebrospecific blockade of mitochondrial complex IV activity.

Materials and methods. Male Wistar rats were used in the work, in which the deficiency of mitochondrial complex IV activity was reproduced by direct injection of a 3M sodium azide

solution into the hippocampal tissue. Green tea polyphenols and the reference drug ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered at the dose of 100 mg/kg, orally, for 30 days. Subsequently, changes in cognitive deficits in the Y-shaped maze test, the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase in hippocampal tissue were evaluated in rats.

Results and their discussion. It was found that in animals without pharmacological support, when sodium azide was administered, there was a decrease in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase by 29.2% ($p < 0.05$) and 78.8% ($p < 0.05$) with a deterioration in the rats' cognitive abilities by 47.6% ($p < 0.05$). The use of the reference drug and green tea polyphenols increased the activity of succinate dehydrogenase by 30.5% ($p < 0.05$) and 24.1% ($p < 0.05$), as well as that of cytochrome c oxidase by 20.9% ($p < 0.05$) and 56.0% ($p < 0.05$), respectively. The cognitive deficit in animals which received ethylmethylhydroxypyridine succinate and green tea polyphenols was significantly lower than that in untreated animals.

Conclusions. Against the background of sodium azide introduction into the hippocampal tissue of animals, the development of cognitive deficits with a decrease in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase is observed. A course administration of green tea polyphenols and a reference drug increased the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase, which contributed to the restoration of cognitive abilities in animals.

References

1. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Adzhikhmetova S.L., Chervonnaya N.M. et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita Pepo* L.) and marigold (*Tagetes Patula* L.) Extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207.
2. Amani M., Zolghadrmasab M., Salari A.A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav.*, 2019, vol. 202, pp. 52–61. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.01.005.
3. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, vol. 3, p. 22. DOI: 10.3389/fendo.2012.00022.
4. Assuncao M., Andrade J.P. Protective action of green tea catechins in neuronal mitochondria during aging. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, vol.20, no.2, pp. 247–262. DOI: 10.2741/4307.
5. Bell S.M., Barnes K., De Marco M., Shaw P.J. et al. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Biomarker of the Future? *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 1, p. 63. DOI: 10.3390/biomedicines9010063.
6. Burmistrova O., Olias-Arjona A., Lapresa R., Jimenez-Blasco D. et al. Targeting PFKFB3 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 1670. DOI: 10.1038/s41598-019-48196-z.
7. Gil A., Martin-Montañez E., Valverde N., Lara E. et al. Neuronal Metabolism and Neuroprotection: Neuroprotective Effect of Fingolimod on Menadione-Induced Mitochondrial Damage. *Cells.*, 2020, vol. 10, no. 1, p.34.
8. Jadiya P., Garbincius J.F., Elrod J.W. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: Focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun.*, 2021, vol. 9, no. 1, p.124. DOI: 10.1186/s40478-021-01224-4.
9. Malpartida A.B., Williamson M., Narendra D.P., Wade-Martins R., Ryan B.J. Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends Biochem Sci.*, 2021, vol. 46, no. 4, pp. 329–343. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.007.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Amsterdam, Elsevier Inc., 2007.
11. Prasanth M.I., Sivamaruthi B.S., Chaiyasut C., Tencomnao T. A. Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no.2, p. 474. DOI: 10.3390/nu11020474.
12. Rehman H., Krishnasamy Y., Haque K., Thurman R.G., Lemasters J.J. et al. Green tea polyphenols stimulate mitochondrial biogenesis and improve renal function after chronic cyclosporin-a treatment in rats. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 6, p. e65029. DOI: 10.1371/journal.pone.0065029.
13. Rezaei-Zadeh K., Arendash G.W., Hou H., Fernandez F. et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Res*, 2008, vol. 1214, pp. 177–187. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.02.107.
14. Sia P.I., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. Creatine is Neuroprotective to Retinal Neurons In Vitro But Not In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2019, vol. 60, no. 13, pp. 4360–4377.

15. Szabados T., Dul C., Majtényi K. et al. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav Brain Res.*, 2004, vol. 154, no. 1, pp. 31–40. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.01.016.

16. Truong V.L., Jeong W.S. Cellular Defensive Mechanisms of Tea Polyphenols: Structure-Activity Relationship. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22, no. 17, p. 9109. DOI: 10.3390/ijms22179109.

17. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Adzhiakhmetova S.L., Chervonnaya N.M. et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita Pepo* L.) and marigold (*Tagetes Patula* L.) Extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207.

18. Xing L., Zhang H., Qi R., Tsao R., Mine Y. Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *J Agric Food Chem*, 2019, vol. 67, no. 4, pp. 1029–1043. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.

19. Zhao R.Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.*, 2019, vol. 44, no. 1, pp. 3–15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188.

DMITRY I. POZDNYAKOV – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

Формат цитирования: Поздняков Д.И. Влияние полифенолов зеленого чая на изменение митохондриальной функции клеток гиппокампа при дефиците активности митохондриального комплекса IV [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2022. – № 4. – С. 88–96. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-88-96.