



## Nordihydroguaiaretic Acid (NDGA) Promotes Functional Recovery after Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats

Li-Jun ZHANG <sup>1\*</sup>, Jing WU <sup>2</sup>, Dong-Mei XING <sup>3</sup>, Yu LIU <sup>4</sup>, Fu-Hai JIA <sup>4</sup> & Da-Tong LI <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Education, Harbin Medical University,  
157 Baojian Road, Harbin, Heilongjiang, 150081, China

<sup>2</sup> The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,  
246 Xuefu Road, Harbin, Heilongjiang 150086, China

<sup>3</sup> Harbin Medical University, 157 Baojian Road, Harbin, Heilongjiang, 150081, China

<sup>4</sup> The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University,  
37 Yiyuan Road, Harbin, Heilongjiang 150001, China

**SUMMARY.** Nordihydroguaiaretic acid (NDGA), isolated from *Larrea tridentata*, is a lipoxygenase (LOX) inhibitor with potent antioxidant activities. It has been demonstrated that NDGA shows protective effect in the acute phase of stroke. However, the effect of NDGA on the long-term outcomes after focal cerebral ischemia is not clear. The current study was designed to investigate the role of NDGA in a transient ischemia rat model to determine whether it promotes functional recovery and the underlying mechanism. The results showed that NDGA improved functional outcomes as measured by adhesive-removal and foot fault test. NDGA significantly promotes both neurogenesis and angiogenesis 28 days after ischemia and reperfusion. NDGA suppressed the expression of semaphorin 3A (Sema3A), whereas exogenous 12-HETE attenuated this effect. In conclusion, these results suggest that NDGA's protective effect on the functional recovery is mediated by the suppression of Sema3A pathway. This effect is probably due to its 12-LOX inhibitor property.

**RESUMEN.** El ácido nordihidroguaiarético (NDGA), aislado de *Larrea tridentata*, es un inhibidor de la lipoxigenasa (LOX) con potente actividad antioxidante. Se ha demostrado que el NDGA tiene efecto protector en la fase aguda del accidente cerebrovascular. Sin embargo, el efecto a largo plazo del NDGA después de la isquemia cerebral focal no está claro. El presente estudio fue diseñado para investigar el papel de NDGA en un modelo de isquemia transitoria en rata para determinar si promueve la recuperación funcional y cuál es el mecanismo subyacente. Los resultados mostraron que el NDGA mejoró los resultados funcionales según lo determinado por la prueba de remoción del adhesivo y el test de la falla de la pata. El NDGA promueve significativamente tanto la neurogénesis como la angiogénesis 28 días después de la isquemia y la reperusión. El NDGA suprimió la expresión de semaforina 3A (Sema3A), mientras que el exógeno 12-HETE atenúa este efecto. En conclusión, estos resultados sugieren que el efecto protector del NDGA en la recuperación funcional está mediada por la supresión de la vía de Sema3A, efecto probablemente debido a su propiedad inhibidora de la 12-LOX.

**KEY WORDS:** Angiogenesis, Functional recovery, 12-LOX, NDGA, Neurogenesis, Sema3A.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* LI-JUNZHANG@outlook.com