

## ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ В БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

*Амиркулова Ф.Дж.*

*Студент Ташкентской медицинской академии,*

*Курбанова М.А.*

*Доцент кафедры Медицинская и биологическая химия, Ташкентской  
медицинской академии*

**Аннотация:** Болезнь Альцгеймера и деменция являются нейродегенеративными заболеваниями, от которых страдают миллионы людей во всем мире. Эти состояния характеризуются прогрессирующей потерей когнитивной функции, что в конечном итоге приводит к смерти. Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной деменции и характеризуется накоплением бета-амилоидных пептидов и тау-белка в головном мозге. Эти белки образуют бляшки и клубки, которые мешают нейронной связи и в конечном итоге вызывают гибель нейронов. Экологические факторы риска болезни Альцгеймера включают травму головы, сердечно-сосудистые заболевания и некоторые инфекции, а генетические факторы риска включают мутации в таких генах, как APP, PSEN1 и PSEN2. Раннее выявление болезни Альцгеймера имеет решающее значение для реализации эффективных стратегий лечения. Биомаркеры, такие как уровни бета-амилоида и тау-белка в спинномозговой жидкости, и методы нейровизуализации, такие как ПЭТ, могут помочь выявить людей с риском развития болезни Альцгеймера до появления симптомов. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера сосредоточены на управлении симптомами и включают ингибиторы холинэстеразы и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA).

**Ключевые слова:** *Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, полифенолы, растительные экстракты, антиоксидантные свойства, нейропротекция, окислительный стресс, нейрональные функции, растительные препараты, терапия, когнитивные расстройства, рецепторы, растительные биоактивные молекулы.*

**ABSTRACT:** Alzheimer's disease and dementia are neurodegenerative disorders that affect millions of people worldwide. These conditions are characterized by the progressive loss of cognitive function, which ultimately leads to death. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and is characterized by the accumulation of amyloid beta peptides and tau protein in the brain. These proteins form plaques and tangles, which interfere with neuronal communication and ultimately

cause neuronal death. Environmental risk factors for Alzheimer's disease include head trauma, cardiovascular disease, and certain infections, while genetic risk factors include mutations in genes such as APP, PSEN1, and PSEN2. Early detection of Alzheimer's disease is crucial for implementing effective treatment strategies. Biomarkers such as amyloid beta and tau protein levels in cerebrospinal fluid and neuroimaging techniques like PET scans can help identify individuals at risk of developing Alzheimer's disease before the onset of symptoms. Current treatment approaches for Alzheimer's disease focus on symptom management and include cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists.

**Keys words:** *Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, polyphenols, plant extracts, antioxidant properties, neuroprotection, oxidative stress, neuronal functions, herbal drugs, therapy, cognitive disorders, receptors, plant bioactive molecules.*

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), являются важной медицинской проблемой, особенно среди пожилых людей. Эти заболевания характеризуются прогрессирующей потерей нейронов, что приводит к серьезным нарушениям когнитивных и двигательных функций. Болезнь Альцгеймера затрагивает более 24 миллионов человек по всему миру, создавая значительное бремя для системы здравоохранения [1-5].

На основе ежегодных исследований Всемирная организация здравоохранения смогла спрогнозировать ситуацию с количеством заболеваний на ближайшие 30 лет.

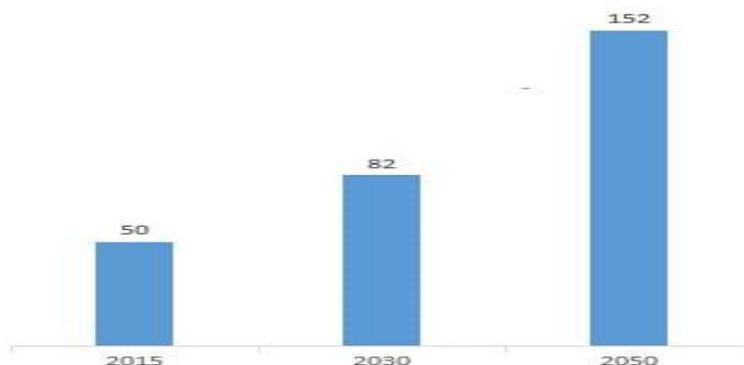


Рис.1. Прогноз ситуацию с количеством заболеваний Альцгеймера

Как видно на диаграмме, по состоянию на 2015 год количество заболевших находилось на уровне отметки в 50 млн. человек. Согласно прогнозам, ежегодно частота постановки диагнозов «Болезнь Альцгеймера» будет увеличиваться. И к 2030 году составит 82 миллиона, а к 2050 – 152 миллиона человек, что больше в 3 раза от 2015 года [6-7].

Наиболее информативными являются статистические данные в Европе. Так, среди людей в зависимости от их возраста в европейских странах информация выглядит следующим образом:



Рис.2. Распространённость заболевания в % Европе последние 5 лет.

Данная диаграмма (Рис.2.) наглядно демонстрирует прямо пропорциональную зависимость распространенности постановки диагноза «Болезнь Альцгеймера» от увеличения возраста человека.

Болезнь Паркинсона, в свою очередь, является одной из наиболее распространенных нейродегенеративных патологий, вызванных разрушением дофаминергических нейронов в черной субстанции мозга. На данный момент существует ряд препаратов для лечения этих заболеваний, однако они в основном обеспечивают лишь временное облегчение симптомов, не влияя на прогрессирование болезни. Это подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических подходов, способных не только снизить проявления заболеваний, но и замедлить или приостановить их развитие. Одним из наиболее перспективных направлений является использование химических соединений, таких как полифенолы, терпеновые соединения и алкалоиды, которые обладают выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и нейропротекторной активностью [8-10].

Полифенолы, встречающиеся в таких растениях, как фрукты, овощи и различные напитки, привлекают особое внимание благодаря своим свойствам, влияющим на механизмы развития нейродегенеративных заболеваний. Эти вещества обладают антиоксидантной активностью, помогают нейтрализовать свободные радикалы и хелатировать металлы, что снижает окислительный стресс, играющий ключевую роль в развитии БА и БП.

Недавние исследования подтверждают, что полифенолы способны не только замедлять прогрессирование заболеваний, но и защищать нейроны от повреждений, связанных с накоплением амилоид-бета и тау-белков — факторов, непосредственно связанных с развитием болезни Альцгеймера. Применение препаратов, содержащих растительные экстракты и биоактивные молекулы,

такие как ресвератрол, гесперидин, куркумин и катехин, может сыграть ключевую роль в разработке эффективных методов лечения нейродегенеративных заболеваний.

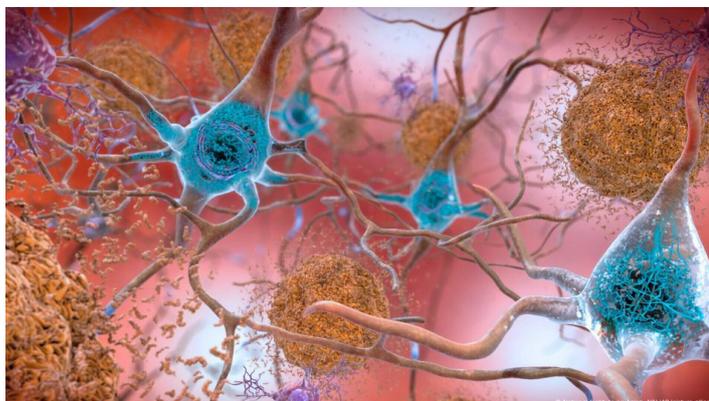


Рис.3. Накопление аномальных амилоид в промежутках между нейронами у пациентов с болезнью Альцгеймера. Фото: National Institute on Aging, NIH/AP/picture alliance

Эти химические соединения могут воздействовать на мозговые сигнальные пути, улучшать нейрональные функции и защищать клетки от повреждений, связанных с нейродегенерацией. Таким образом, изучение химических соединений, их воздействия на патогенез нейродегенеративных заболеваний, открывает новые возможности для разработки более эффективных и безопасных методов лечения болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Разработка препаратов на основе этих соединений может значительно улучшить качество жизни пациентов, а также повысить эффективность терапии этих заболеваний. Неврологические заболевания, такие как инсульт, болезнь Альцгеймера (БА), эпилепсия, болезнь Паркинсона (БП) и другие сопутствующие заболевания, на сегодняшний день затронули около 1 миллиарда человек по всему миру. БП занимает второе место среди распространенных нейродегенеративных заболеваний, вызванных потерей дофаминергических нейронов в области черной субстанции среднего мозга. Он влияет на когнитивную и двигательную активность, вызывая тремор в покое, замедленность движений и ригидность мышц. Существует множество традиционных методов управления БП, но они обеспечивают лишь симптоматическое облегчение.

Таким образом, поиск новых биомолекул или веществ с терапевтическим потенциалом для пациентов с БП является основной целью современных исследований. Лекарственные растения, растительные препараты и природные биоактивные молекулы в последние годы получают все большее внимание, поскольку синтетические молекулы вызывают ряд нежелательных эффектов.

Несколько недавних исследований *in vitro*, *in vivo* и *in silico* продемонстрировали терапевтический потенциал лекарственных растений, растительных препаратов и растительных биоактивных веществ.

Среди растительных биоактивных молекул особый интерес представляют полифенолы, терпены и алкалоиды благодаря их мощным противовоспалительным, антиоксидантным свойствам и способности поддерживать здоровье мозга. Кроме того, на сегодняшний день нет полноценных статей, которые содержат обновленные обзоры механизма действия на основе опубликованных данных о сильных, недавно исследованных (2019-2023 гг.) лекарственных растениях, растительных препаратах и растительных биоактивных молекулах, включая полифенолы, терпены и алкалоиды, как методах управления БП. Поэтому цель настоящего обзора — представить описание эффективной роли различных лекарственных растений, растительных препаратов и биоактивных веществ (полифенолов, терпенов и алкалоидов), которые могут стать потенциальными терапевтическими средствами против БП с большей специфичностью, целевой доступностью, биодоступностью и безопасностью для организма. Эта информация может быть использована в будущем для разработки различных добавленных формул и нутрицевтических продуктов для достижения необходимой безопасности и эффективности в управлении БП. Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR), широко выраженные в центральной нервной системе (ЦНС) человека, выполняют множество физиологических функций и играют значительную роль в патогенезе заболеваний [11-15].

Следовательно, выявление ключевых терапевтических мишеней GPCR для заболеваний, связанных с ЦНС, вызывает огромный интерес в научных лабораториях и фармацевтических компаниях. Однако использование препаратов, воздействующих на GPCR, для лечения нейродегенеративных заболеваний имеет ограничения, включая побочные эффекты и неопределенный временной интервал эффективности.

Осознавая богатую историю использования травяных средств для лечения неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), современное фармакологическое исследование теперь сосредоточено на изучении эффективности традиционных китайских лекарственных трав и соединений в модуляции GPCR и лечении нейродегенеративных заболеваний. В этой статье будет представлен всесторонний и критический обзор того, как определенные природные продукты и соединения воздействуют на GPCR для лечения неврологических заболеваний.

Проведение углубленного исследования травяных средств и их эффективности против расстройств, связанных с ЦНС, через мишени GPCR,

позволит усилить наши стратегии лечения неврологических заболеваний. Это не только расширит наше понимание эффективных терапевтических методологий, но и поможет выявить коренные причины изменения сигнальных путей GPCR в контексте патофизиологических механизмов неврологических заболеваний. Более того, это будет информативно для создания более безопасных и эффективных препаратов, действующих через GPCR, что обеспечит основу для будущего лечения различных неврологических заболеваний [16-18].

Болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) — это два типичных нейродегенеративных заболевания, частота которых увеличивается с возрастом. С ростом числа пожилых людей также увеличиваются проблемы со здоровьем и экономическое бремя, вызванное этими заболеваниями. Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PI3K/AKT) регулирует сигнальную трансдукцию и биологические процессы, такие как пролиферация клеток, апоптоз и обмен веществ. Согласно отчетам, он регулирует нейротоксичность и медирует выживание нейронов через различные субстраты, такие как белок коробки с ушками (FoxOs), гликогенсинтазу-киназу-3β (GSK-3β) и каспазу-9. Накапливающиеся доказательства указывают, что некоторые природные продукты могут играть нейропротективную роль, активируя путь PI3K/AKT, предоставляя эффективный ресурс для открытия потенциальных терапевтических препаратов. В этой статье рассматривается связь между сигнальным путем AKT и БА и БП, а также обсуждаются потенциальные природные продукты, основанные на пути PI3K/AKT, для лечения этих двух заболеваний в последние годы, с надеждой предоставить руководство и рекомендации для этой области. Для лечения этих двух заболеваний необходимо дальнейшее развитие китайской медицины.

Болезнь Паркинсона (БП) — это многогранное расстройство нервной системы, при котором происходит прогрессирующая утрата дофаминергических нейронов. Это вызывает нарушение движений, такие как покоящиеся треморы, ригидность, брадикинезию или акинетию, расстройства осанки и «замораживание» (моторный блок). Обычно поражаются черная субстанция и другие части головного мозга. Болезнь может быть связана с окислительным стрессом, и важную роль играют реактивные кислородные виды (ROS). Некоторые растительные продукты содержат активные компоненты, которые известны своими антиоксидантными свойствами [19-20].

Следовательно, потенциальная роль растительных продуктов в лечении БП не может быть недооценена. Цель настоящего обзора — обсудить патогенез БП, определить роль различных растительных экстрактов в его патогенезе, которые могут стать основой лечения. Мы также подробно обсуждаем активные химические соединения, содержащиеся в каждом из этих растений, которые

эффективны в лечении БП. К этим растениям относятся *Baicalai*, *Erythrina velutin*, *Resveratrol*, *Peganum Harmal*, *Curcuma longa* (семейство Имбирные), *Carthamus tinctorius* L. (Шафран), *Pueraria lobate*, *Juglandis Semen* (Грецкий орех), *Tianma Gouteng Yin* (TGY), *Lycium barbarum* L. (Дереза), *Mucuna pruriens* (Вельветовая фасоль), *Chunghyuldan* (CHD), *Paeoniae Alba Radix*. Болезнь Альцгеймера (БА) — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, часто встречающееся среди пожилых людей.

Для лечения БА используются различные химические вещества и фитохимические соединения. Полифенолы, которые широко встречаются в различных фруктах, овощах, напитках и некоторых других растительных источниках, набирают популярность в лечении БА. Полифенолы включают различные подкатегории, такие как фенольные кислоты, лигнаны, танины, стилбены, гидроксibenзойная кислота, гидроксикоричный кислот и флавоноиды. Эти соединения, как по отдельности, так и в сочетании, могут быть использованы для лечения БА, поскольку они обладают многочисленными антиоксидантными свойствами, которые, как сообщается, эффективны в улавливании свободных радикалов, хелатировании металлов и противовоспалительной активности.

Полифенолы различных растительных источников были исследованы, и эти исследования поддерживаются анализами *in vitro* и *in vivo* на грызунах. Эти молекулы защищают нейроны от окислительного стресса и отложений амилоид-бета (A $\beta$ ) и тау-белков, которые играют важную роль в патогенезе БА.

Потребление вина и других продуктов, богатых полифенолами, оказывает благоприятное воздействие на нейронные сигнальные пути, играя важную роль в защите нейрональных клеток от нейродегенерации. Их способность снижать уровень свободных радикалов и хелатировать металлы является большим преимуществом. В этом обзоре мы освещаем различные полифенолы, которые ингибируют повреждения нейронов и прогрессирование БА, а также могут служить методом лечения. Некоторые из рассмотренных полифенолов включают гесперидин, ресвератрол, куркумин, катехин, кемпферол и кверцетин.

Механизмы действия трех полифенолов также подробно изложены. Оценочно, 24 миллиона человек по всему миру страдают от деменции, и большинство из них, как предполагается, имеют болезнь Альцгеймера. Таким образом, болезнь Альцгеймера представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения и была признана приоритетом для исследований. Хотя существуют лицензированные препараты, которые могут облегчить симптомы болезни Альцгеймера, существует острая необходимость в улучшении понимания патогенеза, чтобы разработать препараты, изменяющие течение болезни.

Методы улучшения диагностики также развиваются, но необходимо достичь лучшего согласия по поводу разработки панели биологических и нейровизуализационных маркеров, поддерживающих клиническую диагностику.

В настоящее время существует достаточно убедительных доказательств потенциальных факторов риска и защиты от болезни Альцгеймера, деменции и когнитивного снижения, однако необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять эти факторы и установить, могут ли вмешательства значительно снизить эти риски. В этом семинаре мы представляем обзор последних данных по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению болезни Альцгеймера и обсуждаем потенциальные способы снижения риска развития этой болезни.

**Заключение.** Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, продолжают оставаться одними из самых актуальных проблем современного здравоохранения, налагая значительное бремя на пациентов, их семьи и медицинскую систему в целом. Несмотря на существующие терапевтические подходы, болезнь продолжает прогрессировать, и поиск новых методов лечения становится важнейшей целью науки.

В этой связи химические соединения растительного происхождения, включая полифенолы, терпены и алкалоиды, открывают новые горизонты в борьбе с этими заболеваниями. Их мощные антиоксидантные, противовоспалительные и нейропротекторные свойства способны не только замедлить развитие болезней, но и улучшить качество жизни пациентов, снижая симптомы и предотвращая прогрессирование патологий. Изучение этих природных веществ и дальнейшая разработка на их основе эффективных терапевтических стратегий обещает революционные изменения в лечении нейродегенеративных заболеваний, даруя надежду на будущее, где возможны не только симптоматические улучшения, но и реальные прорывы в лечении этих серьезных заболеваний.

### Используемая литература

1. Alzheimer's Association. (n.d.). What Is Alzheimer's? <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
2. Mayo Clinic. (2021, January 14). Alzheimer's disease. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>
3. World Health Organization. (2017). Dementia. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

4. National Institute on Aging (NIA) [https://www.nia.nih.gov/Alzheimer's Association](https://www.nia.nih.gov/Alzheimer's-Association) [https://www.alz.org/research/for\\_researchers/diagnostic-criteria-guidelines](https://www.alz.org/research/for_researchers/diagnostic-criteria-guidelines)
5. National Institute on Aging. (2021, February 3). Alzheimer's Disease & Related Dementias. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers>
6. Локшина АБ. Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция. Медицинский совет. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X2018-12-30-35 [Lokshina AB. Management of patients with demension: holinergetic deficiency and its correction. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 (In Russ.)].
7. 40. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
8. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, et al. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. J Neurol Sci. 2008 Jan. 15. 264(1-2): 63-72.
9. Wilson RS, Barral S, Lee JH et al. Heritability of different forms of memory in the Late Onset Alzheimer's Disease Famil y Study. J Alzheimers Dis. 2011. ;23(2): 249-55.
10. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. Nature. 2012 Aug 2. 488(7409): 96-9.
11. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2013 Dec. 45(12): 1452-8.
12. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2013 Jan 10. 368(2): 107-16.
13. Polvikoski T1, Sulkava R, Haltia M et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. N Engl J Med. 1995 Nov 9. 333(19): 1242-7.
14. Holmes C1, Boche D, Wilkinson D, et al. Longterm effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. Lancet. 2008 Jul 19. 372(9634): 216-23.
15. Ливиненко М.А., Котов А.С. Когнитивные нарушения у пожилых больных с цереброваскулярными заболеваниями. Клиническая геронтология. 2014. 20. 7-8: 9-11.
16. Богданов Р.Р., Борисова С.Ю., Котов С.В. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона. Альманах клинической медицины. 2015. 39: 90-96.
17. Сушкова М.О., Котов С.В., Якушина Т.И., и др. Нарушения когнитивных функций при рассеянном склерозе: ассоциация с активностью

- воспалительного процесса и степенью выраженности инвалидизации. Альманах клинической медицины. 2015. 39: 115-120.
18. Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3. 348(14): 1333-41.
19. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20. (3): CD003154.
20. Altomari N, Bruno F, Lagana V, et al. A Comparison of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) and BPSD Sub-Syndromes in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(2):691-9. doi: 10.3233/JAD-215061
21. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179. Epub 2011 Aug 2.
22. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
23. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276. Epub 2016 Jul 28.
24. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
25. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
26. Nwadiugwu M. Early-onset dementia: key issues using a relationship-centred care approach. *Postgrad Med J*. 2021 Sep;97(1151):598-604. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138517. Epub 2020 Sep 3.