

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.134>

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обзор

Бабаева С.М.<sup>1,\*</sup>, Полухова Ш.М.<sup>2</sup>, Ягубов К.М.<sup>3</sup>, Байрамов Н.Т.<sup>4</sup>, Гейбагова М.Ф.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-9889-4484;

<sup>1,2,3,4,5</sup> Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

\* Копреспондирующий автор (svetlana.babayeva[at]amu.edu.az)

### Аннотация

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся глубоким дефицитом памяти и когнитивных функций. Патогенетические аспекты БА включают сложные, взаимосвязанные механизмы, такие как нейропластичность, амилоидная и холинергическая гипотеза, оксидативный стресс, нарушение метаболического, ионного баланса, изменения микробиоты, иммунной системы, нейровоспаление, нарушение глимфатического клиренса, снижение общей резистентности организма. При лечении болезни Альцгеймера используют симптоматическую терапию. Учитывая многофакторность в патогенезе БА, возможны различные мишени воздействия. В этой связи разработка и фармакологические исследования лекарственных препаратов, в том числе и растительного происхождения, с учетом патогенетических механизмов БА приобретает еще большую актуальность. Более глубокое понимание механизмов действия лекарственных растений и их биологически активных компонентов, имеет важное значение для разработки стратегии профилактики и лечения, а также фундаментального понимания их эффективности при нейродегенеративных процессах, в том числе и болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, фитотерапия, дисгомеостаз, нейропротекция, микробиота, глимфатический клиренс, окислительный стресс, адаптоген.

## PATHOGENETIC ASPECTS OF PHYTOTHERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Review article

Babaeva S.M.<sup>1,\*</sup>, Polukhova S.M.<sup>2</sup>, Yagubov K.M.<sup>3</sup>, Bayramov N.T.<sup>4</sup>, Heybatova M.F.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-9889-4484;

<sup>1,2,3,4,5</sup> Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

\* Corresponding author (svetlana.babayeva[at]amu.edu.az)

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease accompanied by profound deficits in memory and cognitive function. Pathogenetic aspects of AD include complex, interrelated mechanisms such as neuroplasticity, amyloid and cholinergic hypothesis, oxidative stress, metabolic, ionic balance disorders, changes in the microbiota, immune system, neuroinflammation, impaired glymphatic clearance, and decreased overall body resistance. In the treatment of Alzheimer's disease, symptomatic therapy is used. Given the multifactoriality in the pathogenesis of AD, different targets of action are possible. In this regard, the development and pharmacological studies of drugs, including those of plant origin, taking into account the pathogenetic mechanisms of AD becomes even more important. A deeper understanding of the mechanisms of action of medicinal plants and their biologically active components is important for the development of prevention and treatment strategies, as well as a fundamental understanding of their efficacy in neurodegenerative processes, including Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, phytotherapy, dyshomeostasis, neuroprotection, microbiota, glymphatic clearance, oxidative stress, adaptogen.

### Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее, нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся глубоким дефицитом памяти и когнитивных функций, является наиболее распространенным типом деменции [1]. По оценкам специалистов, в настоящее время деменцией Альцгеймера страдает 50 млн. пациентов во всем мире. Предполагается, что если не будут приняты эффективные меры, то эта цифра в 2030 годах возрастет до 75 млн., а к 2060 годам эти показатели достигнут 132 миллионов [2], что определяет дальнейшую стратегию по разработке новых технологий, исследованию и внедрению в медицинскую практику лекарственных средств, направленных на лечение и профилактику БА.

### Основная часть

Несмотря на то, что с момента открытия заболевания прошло более 100 лет, сложные молекулярные механизмы, обуславливающие патофизиологию БА, до сих пор полностью не выяснены. Патологические проявления БА включают в себя потерю синапсов, образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубочков, которые формируются в результате избыточного фосфорилирования белка тау, внеклеточная агрегация белка бета амилоида, являющегося основной молекулой, приводящей к дефициту нейронов и их дисфункции [3], [4], [18]. Этим характерным изменениям

предшествуют синаптическая деградация, изменения нейропластичности, митохондриальная дисфункция, увеличение окислительного повреждения клеточных компонентов, снижение энергетического метаболизма [5], [6]. Другими важными факторами, влияющими на возникновение и/или прогрессирование заболевания, рассматриваются повреждение холинергической функции, глутамат-опосредованная эксайтотоксичность, нейровоспаление [7], [8], [9], нарушения в функционировании лимфатической системы мозга [24], [25], [26], [39] сосудистые аномалии, нарушения микробиома кишечника [10], [11], [12].

Кардинальными признаками патологии Альцгеймера являются амилоидные бляшки (A $\beta$ ) и нейрофибриллярные клубочки. A $\beta$  является естественным продуктом последовательного расщепления интегрального мембранного белка - белка-предшественника амилоида (APP). Амилоидная гипотеза, известная как гипотеза амилоидного каскада A $\beta$  [40], являющаяся основной в патогенезе БА, предполагает, что накопление патологических форм A $\beta$ , образующихся в результате последовательного измененного расщепления белка, предшественника амилоида APP (*amyloid precursor protein*), интегрального белка плазматической мембраны  $\beta$ -секретазы (BACE1) и  $\gamma$ -секретазы в мозге в результате полимеризации A $\beta$  образуют нерастворимые амилоидные фибриллы, нарушающие синаптическую сигнализацию [3], [40]. Это приводит к активации киназ, гиперфосфорилированию ассоциированного с микротрубочками белка  $\tau$  (tau), что способствует активации микроглии, развитию локальной воспалительной реакции, и как следствие, нейротоксичности, гибели клеток нейронов и нейродегенерации [3], [13].

Предполагается, что A $\beta$  влияет на функционирование ионных каналов [14]. Дисгомеостаз Ca<sup>2+</sup> играет важную роль в патогенезе БА. Нарушение метаболического баланса Ca<sup>2+</sup> влияет на функциональное состояние эндоплазматического ретикулума, лизосомальных и митохондриальных мембран, синаптическую пластичность, приводящих к снижению когнитивных функций и способности к обучению у больных БА [15], [16].

Исследования механизмов развития БА, в основном, сфокусированы на гипотезах амилоидного каскада, tau-белка, холинергической гипотезе [41], нейровоспалении, дисбалансе ионов металлов. Считается, что окислительный стресс связан с этиологией многих заболеваний, включая нейродегенеративные заболевания, в том числе и БА [17]. Теория окислительного стресса, рассматривается как важнейший центральный фактор в патогенезе БА, играет важную роль в механизмах развития данной патологии, объединяя различные гипотезы. Окислительный стресс, определяемый как дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов с сопутствующим нарушением окислительно-восстановительных схем и повреждением макромолекул, связан с повышенной продукцией реактивных форм кислорода (ROS) и реактивных форм азота (RNS), включая супероксидный анион-радикал (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), гидроксильный радикал (HO<sup>-</sup>), оксид азота (NO) и пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>) [19], [20]. Реактивные формы играют важную роль в физиологических функциях, перепроизводство которых нарушает баланс с антиоксидантными ферментными системами организма, приводя к разрушению клеточных структур, липидов, белков и генетических материалов, таких как ДНК и РНК [21]. Кроме того, воздействие реактивных видов на митохондрии, и протекающие в них метаболические процессы, в конечном итоге вызывает повышение уровня ROS/RNS, что приводит к окислению митохондриальных белков, липидов и ДНК [22], [23], [25].

При болезни Альцгеймера наблюдаются нарушения сна, накопление отходов метаболизма и бляшек амилоида- $\beta$  (A $\beta$ ), периваскулярный реактивный астроглиоз и неправильная локализация аквапорина-4 (AQP4) астроцитов [24]. Известно, что растворимый бета-амилоид (A $\beta$ ) может выводиться из мозга различными механизмами, включая ферментативную деградацию, фагоцитоз глиальных клеток, транспорт через гематоэнцефалический барьер и лимфатический клиренс. Чрезмерное накопление токсичных форм амилоида- $\beta$  также связано с дисбалансом между его производством и выведением, что связано с нарушением функции лимфатической системы, способствующей клиренсу интерстициальных растворов и удалению отходов - белков амилоида  $\beta$  и tau во время сна через периваскулярные каналы, поддерживаемые глией [25], [26]. В связи с важностью роли аквапорина AQP4 в функционировании лимфатической системы, участвующей в клиренсе A $\beta$  и tau, его можно рассматривать в качестве терапевтической мишени для лечения БА [44].

Многочисленные исследования указывают [10], [11], [12], что качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника, ее гомеостаза, приводят к нарушению функционирования микробиоты, способствуя формированию нейровоспалительных процессов, приводящих к развитию нейродегенеративных заболеваний. Согласно исследованиям Chen C. с соавторами, нарушение пространственной памяти у гуманизированных мышей, которым была трансплантирована микробиота БА, свидетельствует о том, что сверх экспрессия A $\beta$ , Tau и дисбиоз взаимодействуют и модулируют прогрессирование заболевания. Возможно, эти доклинические результаты могут быть применены к человеку, а взаимодействие генов и микробиома может дать представление о патогенезе БА, при этом ремоделирование микробиоты кишечника может стать новой терапевтической стратегией для лечения БА [27].

Накопление растворимого и нерастворимого агрегированного амилоида-бета (A $\beta$ ) может инициировать или потенцировать патологические процессы при БА. В мультицентровом рандомизированном исследовании Christopher H. с соавторами, установлено снижение уровня маркеров амилоида на ранней стадии болезни Альцгеймера, сопровождающегося умеренным замедлением снижения когнитивной функции, на фоне гуманизированного моноклонального антитела IgG, обладающего высокой аффинностью к растворимым протофибриллам A $\beta$ .

Как видно, патогенетические аспекты БА включают сложные, взаимосвязанные механизмы, затрагивающие различные аспекты функционирования организма, такие как нейропластичность, амилоидная и холинергическая гипотеза, нарушение баланса прооксидантов и антиоксидантов, нарушение метаболического, ионного баланса, изменения микробиоты, иммунной системы, нейровоспаление, изменение лимфатического клиренса, снижение общей резистентности организма.

Учитывая многофакторность в патогенезе БА, возможны различные мишени воздействия с целью получения терапевтического эффекта, направленного на лечение и профилактику БА. В настоящее время разрабатываются или проходят клинические испытания множество лекарственных средств, основанных на двух известных механизмах

развития БА – токсичности Аβ и аномальном гиперфосфорилировании тау. Кроме того, ведутся исследования, направленные на другие патогенетические аспекты, связанные с БА, действуя на инновационные, не совсем привычные и еще не до конца изученные мишени, обуславливающие нейровоспаление, дисбаланс нейротрансмиттеров, окислительное повреждение и дисфункцию митохондрий, потерю и дегенерацию нейронов [42], [43], [44]. При этом стоит обратить внимание на фитотерапевтический подход профилактики и лечения болезни Альцгеймера.

Исследования молекулярных аспектов биологически активных веществ лекарственных растений свидетельствуют об их выраженном потенциале, направленном на профилактику и лечение нейродегенеративных симптомов, связанных с БА.

Одной из разновидностей биологически активных компонентов растений являются флавоноиды, широко представленные во многих растениях. Как в анализе *in silico*, так и в различных моделях, флавоноиды проявили выраженную и разностороннюю биологическую активность. Благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным, антиамилоидным, антибактериальным, фермент-регулирующим и другим свойствам, флавоноиды оказывают ряд биохимических и фармакологических эффектов в лечении БА [31], [32], [33]. В научных данных, представленных в обзорном материале Meringi S. с соавторами [34], подтверждается важность роли аденозиновых A2AR рецепторов в механизмах потери памяти и снижении когнитивных способностей, а также доказательства, подтверждающие роль антагонистического действия кофеина на эти рецепторы при нейродегенерации. Данные рецепторы рассматриваются в качестве новой и перспективной мишени для регуляции и усиления синаптической активности, а кофеин – в качестве потенциального средства, эффективного при нейродегенеративных заболеваниях, в частности БА. В исследовании Mazumder MK. с соавторами выдвинута гипотеза, подтвержденная с помощью инструментов молекулярного докинга, о применении полифенолов чая в качестве потенциальных ингибиторов ферментов β-секретазы, γ-секретазы, GSK-3β (гликоген-синтаза-киназа-3β), AChE (ацетилхолинэстераза) и BuChE (бутирилхолинэстераза) [28].

Растение Ашвагандха (*Withania somnifera* (L.)), называемая индийским женьшенем, является адаптогеном, обладающим антиоксидантной, нейропротекторной активностью. Стероидные лактоны эргостанового типа, фитостерины, содержащиеся в Ашвагандхе, блокирует продукцию Аβ, ингибирует гибель нейронных клеток, способствуют удлинению дендритов, восстановлению синаптической функции, регенерации нейронов, устраняет митохондриальную дисфункцию. Эти данные позволяют предположить, что Ашвагандха является потенциальным растением для борьбы с болезнью Альцгеймера [29], [30].

В работе Сао Y. с соавторами изучалась антиальцгеймерная активность ликохалкона В (LCB), представляющего собой халконовое производное Солодки (*Glycyrrhiza inflata*). Молекулярный докинг показал, что LCB обладает способностью ингибировать самоагрегацию бета амилоида Аβ42 за счет образования двух водородных связей с Lys28, дезагрегировать предварительно сформированные фибриллы Аβ42, снижать агрегацию Аβ42, за счет хелатирования ионов металлов. Кроме того, LCB проявил антиоксидантное действие, установленное с помощью анализа DCFH-DA, а так же нейропротекторную активность в отношении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной клеточной гибели в клетках SH-SY5Y. Полученные результаты указывают на то, что LCB, являясь многофункциональным агентом, может стать перспективным терапевтическим средством для лечения БА [35].

Шафран (*Crocus sativus*) обладает широким спектром фармакологических свойств [35], [36]. В научном обзоре D. Opofrio с соавт. указывают на его эффективность в отношении когнитивных нарушений на животных моделях БА, подчеркивая, способность кроцина регулировать уровень глутамата, уменьшать окислительный стресс и модулировать агрегацию белков Аβ и тау [38].

В последние годы большое внимание в профилактике и лечении нейродегенеративных заболеваний, включая БА, уделяется использованию растительных препаратов в сочетании с фармакотерапией. Исследования убедительно доказывают, что лекарственные растения, обладая широким спектром фармакологических воздействий, оказывают благотворное влияние на замедление прогрессирования БА.

### Заключение

Учитывая многофакторность в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА, разработка и получение лекарственных средств растительного происхождения, проведение их фармакологических исследований с учетом патогенетических механизмов БА, направленных на уменьшение когнитивных нарушений, включая обучение и память, приобретают большую значимость. Более глубокое понимание механизмов действия биологически активных компонентов лекарственных растений имеет важное значение для разработки фитотерапевтической стратегии профилактики и лечения, а также фундаментального понимания их эффективности при когнитивных нарушениях, возникающих на фоне болезни Альцгеймера.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Guzman-Martinez L. Biomarkers for Alzheimer's Disease / L. Guzman-Martinez, R.B. Maccioni, G.A. Farías [et al.] // *Curr Alzheimer Res.* — 2019. — 16(6). — p. 518-528. — DOI: 10.2174/1567205016666190517121140.
2. 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures / Alzheimer's Association // *Alzheimer Dement.* — 2020. — 16. — p. 391-460.
3. Gallardo G. Amyloid- $\beta$  and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease / G. Gallardo, D.M. Holtzman // *Adv Exp Med Biol.* — 2019. — 1184. — p. 187-203. — DOI: 10.1007/978-981-32-9358-8\_16.
4. Breijyeh Z. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment / Z. Breijyeh, R. Karaman // *Molecules.* — 2020. — 25(24). — p. 5789. — DOI: 10.3390/molecules25245789.
5. Li Y. Mitochondrial Dysfunction in Microglia: a Novel Perspective for Pathogenesis of Alzheimer's Disease / Y. Li, X. Xia, Y. Wang [et al.] // *J Neuroinflammation.* — 2022. — 19(1). — p. 248. — DOI: 10.1186/s12974-022-02613-9.
6. Nicola R. Adult Hippocampal Neurogenesis: One Lactate to Rule Them All / R. Nicola, E. Okun // *Neuromolecular Med.* — 2021. — 23(4). — p. 445-448. — DOI: 10.1007/s12017-021-08658-y.
7. Song T. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Metabolic Alterations in the Progression of Alzheimer's Disease: A Meta-analysis of in Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Studies / T. Song, X. Song, C. Zhu [et al.] // *Ageing Res Rev.* — 2021. — 72. — p. 101503. — DOI: 10.1016/j.arr.2021.101503
8. Langworth-Green C. Chronic Effects of Inflammation on Tauopathies / C. Langworth-Green, S. Patel, Z. Jaunmuktane [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2023. — 22(5). — p. 430-442. — DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00038-8.
9. Da Mesquita S. The Meningeal Lymphatic System: A New Player in Neurophysiology / S. Da Mesquita, Z. Fu, J. Kipnis // *Neuron.* — 2018. — 100(2). — p. 375-388. — DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.022
10. Jiang C. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease / C. Jiang, G. Li, P. Huang [et al.] // *J Alzheimers Dis.* — 2017. — 58(1). — p. 1-15. — DOI: 10.3233/JAD-161141.
11. Liu S. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment / S. Liu, J. Gao, M. Zhu [et al.] // *Mol Neurobiol.* — 2020. — 57(12). — p. 5026-5043. — DOI: 10.1007/s12035-020-02073-3
12. Megur A. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? / A. Megur, D. Baltrikienė, V. Bukelskienė [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — 13(1). — p. 37. — DOI: 10.3390/nu13010037.
13. Tiwari S. Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics / S. Tiwari, V. Atluri, A. Kaushik [et al.] // *Int J Nanomedicine.* — 2019. — 14. — p. 5541-5554. — DOI: 10.2147/IJN.S200490.
14. Guan P-P. Elevating the Levels of Calcium Ions Exacerbate Alzheimer's Disease via Inducing the Production and Aggregation of  $\beta$ -Amyloid Protein and Phosphorylated Tau / P-P. Guan, L-L. Cao, P. Wang // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2021. — 22(11). — 5900. — DOI: 10.3390/ijms22115900
15. Sanabria-Castro A. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An update / A. Sanabria-Castro, I. Alvarado-Echeverría, C. Monge-Bonilla // *Ann. Neurosci.* — 2017. — 24. — p. 46-54
16. Cascella R. Calcium Dyshomeostasis in Alzheimer's Disease Pathogenesis / R. Cascella, C. Cecchi // *Int J Mol Sci.* — 2021. — 22(9). — 4914. — DOI: 10.3390/ijms22094914.
17. Huang W.J. Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease / W.J. Huang, X.I.A. Zhang, W.W. Chen // *Biomed. Rep.* — 2016. — 4. — p. 519-522.
18. Selkoe D.J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 Years / D.J. Selkoe, J. Hardy // *EMBO Mol Med.* — 2016. — 8(6). — p. 595-608. — DOI: 10.15252/emmm.201606210.
19. Tönnies E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease / E. Tönnies, E. Trushina // *J Alzheimers Dis.* — 2017. — 57(4). — p. 1105-1121. — DOI: 10.3233/JAD-161088.
20. Stefanatos R. The Role of Mitochondrial ROS in the Aging Brain / R. Stefanatos, A. Sanz // *FEBS Lett.* — 2018. — 592. — p. 743-758.
21. Islam M.T. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction-linked Neurodegenerative Disorders / M.T. Islam // *Neurol Res.* — 2017. — 39(1). — p. 73-82. — DOI: 10.1080/01616412.2016.1251711.
22. Kamat P.K. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies / P.K. Kamat, A. Kalani, S. Rai [et al.] // *Mol Neurobiol.* — 2016. — 53(1). — p. 648-661. — DOI: 10.1007/s12035-014-9053-6.
23. Harrison I.F. Impaired Glymphatic Function and Clearance of Tau in an Alzheimer's Disease Model / I.F. Harrison, O. Ismail, A. Machhada [et al.] // *Brain.* — 2020. — 143(8). — p. 2576-2593. — DOI: 10.1093/brain/awaa179.
24. Rasmussen M.K. The Glymphatic Pathway in Neurological Disorders / M.K. Rasmussen, H. Mestre, M. Nedergaard // *Lancet Neurol.* — 2018. — 17(11). — p. 1016-1024. — DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
25. Lohela T.J. The Glymphatic System: Implications for Drugs for Central Nervous System Diseases / T.J. Lohela, T.O. Lilius, M. Nedergaard // *Nat Rev Drug Discov.* — 2022. — 21(10). — p. 763-779. — DOI: 10.1038/s41573-022-00500-9.
26. Chen C. Gut Microbiota Regulate Alzheimer's Disease Pathologies and Cognitive Disorders via PUFA-Associated Neuroinflammation / C. Chen, J. Liao, Y. Xia [et al.] // *Gut.* — 2022. — 71(11). — p. 2233-2252. — DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326269.
27. Mazumder M.K. Tea Polyphenols as Multi-target Therapeutics for Alzheimer's Disease: An in Silico Study / M.K. Mazumder, S. Choudhury // *Med Hypotheses.* — 2019. — 125. — p. 94-99. — DOI: 10.1016/j.mehy.2019.02.035.
28. Gregory J. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease / J. Gregory, Y.V. Vengalasetti, D.E. Bredesen // *Biomolecules.* — 2021. — 11(4). — p. 543. — DOI: 10.3390/biom11040543
29. Kuboyama T. Effects of Ashwagandha (Roots of *Withania Somnifera*) on Neurodegenerative Diseases / T. Kuboyama, C. Tohda, K. Komatsu // *Biol Pharm Bull.* — 2014. — 37(6). — p. 892-897. — DOI: 10.1248/bpb.b14-00022.

30. Nan S. Epigallocatechin-3-Gallate Provides Protection Against Alzheimer's Disease-Induced Learning and Memory Impairments in Rats / S. Nan, P. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Drug Des. Dev. Ther.* — 2021. — 15. — p. 2013–2024. — DOI: 10.2147/DDDT.S289473.
31. Muhammad T. Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Apoptosis and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling / T. Muhammad, M. Ikram, R. Ullah [et al.] // *Nutrients.* — 2019. — 11(3). — p. 648. — DOI: 10.3390/nu11030648.
32. Al-Khayri J.M. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review / J.M. Al-Khayri, G.R. Sahana, P. Nagella [et al.] // *Molecules.* — 2022. — 27(9). — 2901. — DOI: 10.3390/molecules27092901.
33. Merighi S. Caffeine for Prevention of Alzheimer's Disease: Is the A2A Adenosine Receptor Its Target? / S. Merighi, A. Travagli, M. Nigro [et al.] // *Biomolecules.* — 2023. — 13(6). — p. 967. — DOI: 10.3390/biom13060967.
34. Hosseini A. Pharmacokinetic Properties of Saffron and its Active Components / A. Hosseini., B.M. Razavi, H. Hosseinzadeh // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* — 2018. — 43(4). — p. 383-390. — DOI: 10.1007/s13318-017-0449-3.
35. Hatziagapiou K. Antioxidant Properties of Crocus Sativus L. and Its Constituents and Relevance to Neurodegenerative Diseases; Focus on Alzheimer's and Parkinson's Disease / K. Hatziagapiou, E. Kakouri, G.I. Lambrou [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* — 2019. — 17(4). — p. 377-402. — DOI: 10.2174/1570159X16666180321095705.
36. El Midaoui A. Saffron (Crocus sativus L.): A Source of Nutrients for Health and for the Treatment of Neuropsychiatric and Age-Related Diseases / A. El Midaoui, I. Ghzaïel, D. Vervandier-Fasseur [et al.] // *Nutrients.* — 2022. — 14(3). — p. 597. — DOI: 10.3390/nu14030597.
37. D'Onofrio G. Crocus Sativus L. (Saffron) in Alzheimer's Disease Treatment: Bioactive Effects on Cognitive Impairment / G. D'Onofrio, S.M. Nabavi, D. Sancarlo [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* — 2021. — 19(9). — p. 1606-1616. — DOI: 10.2174/1570159X19666210113144703.
38. Silva I. Glymphatic System, AQP4, and Their Implications in Alzheimer's Disease / I. Silva, J. Silva, R. Ferreira [et al.] // *Neurological Research and Practice.* — 2021. — 3. — p. 1-9.
39. Hardy J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics / J. Hardy, D.J. Selkoe // *Science.* — 2002. — 297(5580). — p. 353-356. — DOI: 10.1126/science.1072994.
40. Hampel H. The Cholinergic System in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease / H. Hampel, M.M. Mesulam, A.C. Cuello [et al.] // *Brain.* — 2018. — 141(7). — p. 1917-1933.
41. Van Bokhoven P. The Alzheimer's Disease Drug Development Landscape / P. Van Bokhoven, A. de Wilde, L. Vermunt [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy.* — 2021. — 13(1). — p. 1-9.
42. Hiremathad A. Heterocyclic Compounds as Key Structures for the Interaction with Old and New Targets in Alzheimer's Disease Therapy / A. Hiremathad, L. Piemontes // *Neural Regeneration Research.* — 2017. — 12(8). — p. 1256.
43. Behrouz S. MicroRNAs as a New Target for Alzheimer's Disease Treatment / S. Behrouz, C.B. Avci, V. Karamad [et al.] // *MicroRNA* — 2023. — 1. — p. 3-12.
44. Silverglate B. The Aquaporin-4 Water Channel and Updates on Its Potential as a Drug Target for Alzheimer's Disease / B. Silverglate, X. Gao, H.P. Lee [et al.] // *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* — 2023. — 27(7). — p.523-530.