

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-199-206>
УДК 615.322 + 616-009



Обзорная статья / Review article

Нейробиологические эффекты химических соединений видов рода *Astragalus* L. и перспективы их применения в медицине (обзор)

М. А. Березуцкий✉, Н. А. Дурнова, У. А. Матвиенко

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В. И. Разумовского» Минздрава России), 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

✉ Контактное лицо: Березуцкий Михаил Александрович. E-mail: berezutsky61@mail.ru

ORCID: М. А. Березуцкий – <https://orcid.org/0000-0003-0433-8247>; Н. А. Дурнова – <https://orcid.org/0000-0003-4628-9519>;
У. А. Матвиенко – <https://orcid.org/0000-0002-1714-9165>.

Статья поступила: 24.10.2022

Статья принята в печать: 09.02.2023

Статья опубликована: 24.02.2023

Резюме

Введение. Род *Astragalus* L. – астрагал – один из крупнейших родов цветковых растений и насчитывает в своем составе не менее 3270 видов. Отдельные виды этого рода давно используются в традиционной и научной медицине. В последние годы виды рода *Astragalus* L. привлекают внимание из-за выявления у его представителей широкого спектра нейробиологических эффектов. В обзоре представлен анализ литературных данных об экспериментальных и отчасти клинических исследованиях разнообразных нейробиологических эффектов экстрактов и химических соединений видов данного рода и перспективах их применения в медицине.

Текст. Установлено разнообразное нейропротективное действие данных соединений. Отмечено, что во многих случаях в качестве механизма нейропротекции выступает ингибирование окислительного стресса, который играет важную роль в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Химические соединения, содержащиеся в представителях данного рода, защищают нейроны головного мозга от ишемического повреждения, воздействия нейротоксинов и глутамата, отложения бета-амилоида. Было выявлено, что данные вещества ингибируют повышенную активность ацетилхолинэстеразы и процессы демиелинизации. Данные соединения также улучшают когнитивные функции, включая память и обучение. Установлено их противосудорожное действие. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о возможности применения некоторых химических соединений, содержащихся в представителях рода *Astragalus* L., в терапии психических заболеваний, в частности шизофрении.

Заключение. Анализ экспериментальных работ за последние десять лет показывает, что экстракты и химические соединения видов рода *Astragalus* L. обладают весьма разнородным спектром нейробиологического действия и, вероятно, могут найти применение в будущем в качестве средств терапии в неврологической и психиатрической практике. К сожалению, в отличие от большого числа доклинических экспериментов, клинические испытания этих соединений являются единичными. Обращает на себя внимание также, что к настоящему времени в отношении нейробиологической активности исследовано менее одного процента видов этого рода. Таким образом, необходимы более обширные исследования, клинические испытания, исследования по стандартизации и установлению терапевтических доз для человека экстрактов и химических соединений видов рода *Astragalus* L.

Ключевые слова: *Astragalus* L., нейропротективный эффект, влияние на когнитивные функции, противосудорожное действие

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

Вклад авторов. М. А. Березуцкий проводил обзор литературных данных по нейропротективному эффекту экстрактов и химических соединений видов рода *Astragalus* L. Н. А. Дурнова проводила обзор литературных данных по влиянию данных соединений на когнитивные функции. У. А. Матвиенко проводила обзор литературных данных по нейропсихиатрическому и противосудорожному эффектам. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и в написании текста статьи.

Для цитирования: Березуцкий М. А., Дурнова Н. А., Матвиенко У. А. Нейробиологические эффекты химических соединений видов рода *Astragalus* L. и перспективы их применения в медицине. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):199–206. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-199-206>

Neurobiological Effects of Chemical Compounds of Species of the Genus *Astragalus* L. and Prospects for Their Use in Medicine (Review)

Mikhail A. Berezutsky✉, Natalya A. Durnova, Uliana A. Matvienko

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Razumovsky University), 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

✉ Corresponding author: Mikhail A. Berezutsky. E-mail: berezutsky61@mail.ru

ORCID: Mikhail A. Berezutsky – <https://orcid.org/0000-0003-0433-8247>; Natalya A. Durnova – <https://orcid.org/0000-0003-4628-9519>;
Uliana A. Matvienko – <https://orcid.org/0000-0002-1714-9165>.

Received: 24.10.2022

Revised: 09.02.2023

Published: 24.02.2023

© Березуцкий М. А., Дурнова Н. А., Матвиенко У. А., 2023

© Berezutsky M. A., Durnova N. A., Matvienko U. A., 2023

Abstract

Introduction. The genus *Astragalus* L. is one of the largest genera of flowering plants and includes at least 3,270 species. Individual species of this genus have long been used in traditional and scientific medicine. In recent years, species of the genus *Astragalus* L. have attracted attention because of the detection of a wide range of neurobiological effects in its representatives. The review presents an analysis of the literature data on experimental and partly clinical studies of various neurobiological effects of extracts and chemical compounds of species of this genus and the prospects for their use in medicine.

Text. A variety of neuroprotective effects of these compounds has been established. In many cases, inhibition of oxidative stress, which plays an important role in the development of a number of neurodegenerative diseases, has been noted as a neuroprotective mechanism. Chemical compounds contained in representatives of this genus protect brain neurons from ischemic damage, the effects of neurotoxins and glutamate, and beta-amyloid deposition. These substances have been found to inhibit increased acetylcholinesterase activity and demyelination processes. These compounds also improve cognitive functions, including memory and learning. Their anticonvulsant effect has been established. Of particular interest is the data indicating the possibility of using some chemical compounds contained in representatives of the genus *Astragalus* L. in therapy of mental diseases, particularly schizophrenia.

Conclusion. The analysis of experimental works for the last ten years shows that extracts and chemical compounds of species of the genus *Astragalus* L. have a very heterogeneous spectrum of neurobiological action and, probably, may find application in the future as therapeutic agents in neurological and psychiatric practice. Unfortunately, in contrast to a large number of preclinical experiments, clinical trials of these compounds are sporadic. It is also noteworthy that less than one percent of the species of this genus have been investigated to date with respect to neurobiological activity. Thus, more extensive research, clinical trials, studies to standardize and establish therapeutic doses for humans of extracts and chemical compounds of species of the genus *Astragalus* L. are needed.

Keywords: *Astragalus* L., neuroprotective effect, effect on cognitive functions, anticonvulsant effect

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Mikhail A. Berezutsky reviewed the literature data on the neuroprotective effect of extracts and chemical compounds of the genus *Astragalus* L. Natalya A. Durnova reviewed the literature data on the effect of these compounds on cognitive functions. Uliana A. Matvienko conducted a review of literature data on neuropsychiatric and anticonvulsant effects. All authors participated in the discussion of the results and in writing the text of the article.

For citation: Berezutsky M. A., Durnova N. A., Matvienko U. A. Neurobiological effects of chemical compounds of species of the genus *Astragalus* L. and prospects for their use in medicine. *Drug development & registration*. 2023;12(1):199–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-199-206>

ВВЕДЕНИЕ

Род *Astragalus* L. – астрагал – относится к числу крупнейших родов цветковых растений и насчитывает в своем составе не менее 3270 видов [1]. Представители рода встречаются на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды и произрастают на самых разнообразных местообитаниях. Отдельные виды этого рода давно используются в традиционной и научной медицине. В настоящее время в медицине наиболее известен *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge, который используется в Китае более двух тысячелетий [2]. Сейчас он нашел применение в научной медицине как эффективное средство, которое усиливает работу иммунной и сердечно-сосудистой систем [3], показывает противораковую активность [4], а также обладает целой серией антивозрастных эффектов, включая эффект удлинения теломера. На основе этого растения создано несколько препаратов – «ТА-65», «Astragaloside IV», «PG2», «TAT2», «Astragalus» и др. [5]. В нашей стране широко известен *A. dasyanthus* Pall., который ранее был включен в Государственную фармакопею РФ.

Однако химический состав и биологическая активность подавляющей части видов этого огромного рода к настоящему времени оставались неизученными. В последние годы процесс исследования

фармакологических свойств видов рода *Astragalus* L. идет очень активно как в нашей стране, так и за рубежом [6]. Появляется большое количество экспериментальных работ, среди которых, на наш взгляд, особый интерес представляют публикации по нейробиологическим эффектам экстрактов и химических соединений видов *Astragalus* L. Это связано с тем, что в отношении многих нейродегенеративных заболеваний отсутствует эффективная терапия. Существующие препараты могут только облегчить симптомы временно, а не остановить или замедлить прогрессирование этих заболеваний [7]. Все это говорит о необходимости расширения круга поиска в этой области фармацевтики и создания новых эффективных препаратов.

Цель данного обзора – обобщить и проанализировать экспериментальные данные по выявлению нейробиологических эффектов у представителей рода *Astragalus* L. и определить виды этого рода, наиболее перспективные для дальнейшего детального изучения и разработки на их основе лекарственных средств.

Нейропротективное действие

В ряде экспериментов, в которых были использованы различные повреждающие факторы, получены доказательства нейропротективного действия эк-

ракта и отдельных химических соединений нескольких видов *Astragalus* L. Установлено, что механизмы, участвующие в реализации данного эффекта разнообразны. Значительный интерес представляет тот факт, что во многих случаях в качестве механизма нейропротекции выступает ингибирование окислительного стресса, который играет важную роль в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Это особенно актуально в связи с тем, что на сегодняшний день в неврологической практике отсутствуют антиоксидантные препараты с клинически доказанным нейропротективным эффектом [8].

Несмотря на то, что этиология болезни Паркинсона до сих пор во многом не ясна, установлено, что патогенез данного заболевания связан с гибелью дофаминергических нейронов в *pars compacta* черной субстанции мозга, снижением содержания дофамина в стриатуме и хроническим воспалением микроглии [9]. Сапонин астрагалозид IV, выделенный из корней *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge (произрастает в Китае, Монголии, Восточной Сибири), показал способность защищать дофаминергические нейроны при экспериментальной модели болезни Паркинсона. Модель была создана при помощи обработки первичной культуры дофаминергических нейронов нейротоксином 6-гидроксидофамином. Это привело к массовой гибели и дегенерации нейронов. Предварительная обработка клеток астрагалозидом IV в концентрациях 100 и 200 мкМ привела к тому, что большинство дофаминергических нейронов оставались неповрежденными. Наблюдалось также значительное и дозозависимое восстановление тирозингидроксилаза-иммунопозитивных клеток, фермент которых принимает непосредственное участие в синтезе дофамина. При концентрации 100 мкМ увеличивались также уровни иммунореактивности тирозингидроксилазы и синтазы оксида азота [10]. Астрагалозид IV оказал также протекторное воздействие на клетки нейробластомы SH-SY5Y (используются во многих современных исследованиях паркинсонизма), которые также подвергались обработке 6-гидроксидофамином (6-OHDA). Это привело к гибели 50 % клеток. Предварительная (за 2 часа) обработка данных клеток астрагалозидом IV в концентрациях 25, 50 и 100 мкМ значительно ($p < 0,01$) повышала их выживаемость. Однако при концентрации 150 мкМ выживаемость клеток начала снижаться, что говорит о том, что данная концентрация обладает определенными токсическими и побочными эффектами на SH-SY5Y клетки. Астрагалозид IV повысил также экспрессию маркера дендритов нейронов MAP2 и восстановил морфологические повреждения клеток SH-SY5Y [11].

Амилоидная гипотеза возникновения болезни Альцгеймера остается одной из доминирующих в объяснении механизмов возникновения этой патологии. Согласно этой гипотезе, отложения бета-ами-

лоида (A β), образующегося из белка APP, является базовой причиной данного заболевания [12]. Характерным признаком болезни Альцгеймера является деградация и потеря синапсов [13]. Основную роль при этом предположительно играют именно отложения бета-амилоида, которые локализуясь снаружи или внутри синапсов, приводят к их дисфункции. При этом уровень синаптических белков, которые играют критическую роль в регуляции силы синаптической активности, напрямую зависит от содержания бета-амилоида [14].

В эксперименте для создания модели болезни Альцгеймера мышам при помощи интрацеребровентрикулярной инъекции вводили бета-амилоид A β (25-35), что привело к когнитивным дисфункциям (тест с водным лабиринтом Морриса), гибели нейронов, атрофии аксонов и потере синапсов в головном мозге. Через 7 дней после этого в течение 15 дней перорально вводили водный экстракт (1 г на кг живого веса в день) *A. mongholicus* Bunge (произрастает в Монголии, Китае). Это привело к значительным ($p < 0,05$) регенерации аксонов, восстановлению синапсов нейронов, предотвращению гибели нейронов и улучшению показателей памяти по сравнению с группой мышей, которая вместо экстракта получала чистую воду. При этом, активность экстракта не коррелировала с содержанием основных известных биологически активных компонентов этого растения – Астрагалозидов I, II и IV [15]. Водный экстракт из плодов *A. hamosus* L. (произрастает в Южной Европе, Северной Африке и Передней Азии) перорально вводимый крысам в дозе 100 мг/кг/день также снижал апоптоз нейронов, который был индуцирован введением в ткани гиппокампа бета-амилоида. Кроме того, экстракт снижал соотношение Bax/Bcl2 на 47 % и расщепление каспазы-3 на 49 % [16].

Как отмечалось выше, одним из отличительных признаков болезни Альцгеймера является именно деградация и потеря синапсов, которые являются структурной основой нервной связи и когнитивной функции. В серии экспериментов на синапсосах мозга крыс, которые обрабатывали нейротоксином 6-гидроксидофамином, установлено, что различные группы химических соединений из разных видов данного рода обладают в отношении синапсосом протективным эффектом. В частности, было показано, что данным действием обладают сапонины, выделенные из надземной части *A. glycyphylloides* DC. (произрастает в Южной Европе, Западной и Центральной Азии). Изолированные синапсосы мозга крыс обрабатывали 6-гидроксидофамином, что привело к гибели 49 % синапсосом по сравнению с контролем. Параллельная обработка синапсосом сапонами данного вида в концентрации 60 мкг/мл значительно ($p \leq 0,01$) повысила их выживаемость. По мнению авторов, механизм данного эффекта может быть связан возмож-

ной активностью сапонинов в качестве поглотителей реактивных форм кислорода (ROS) [17]. Аналогичные данные были получены в отношении сапонинов близкого вида – *A. glycyphyllos* L. (произрастает в Европе, Малой Азии и Западной Сибири) [18]. Сильный защитный эффект ($p < 0.001$) по отношению к синапсосомам был зафиксирован у флавоалкалоидов и флавоноидов, полученных из надземной части *A. monspessulanus* L. (произрастает в Южной и Восточной Европе и Северной Африке). Механизм действия был основан на подавлении окислительного стресса [19]. Флавоноид баймасид из *A. spruneri* Boiss. (произрастает в Юго-Восточной Европе и Турции) оказал нейропротекторное воздействие на синапсосомы, сходное с действием силибина [20]. Статистически значимое защитное действие на синапсосомы оказал также флавоноловый гликозид рамноцитрин 4- β -D-галактопиранозид, выделенный из надземной части *A. hamosus* L. В данном случае защитный эффект также был связан с антиоксидантной активностью [21].

Ишемический инсульт представляет собой серьезную угрозу здоровью человека, а реперфузия может играть важную роль при ишемическом повреждении головного мозга. Исследования показали, что экстракт корня *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge может защищать нейроны от повреждения, возникающего в результате данного синдрома. Мышам была проведена окклюзия сонной артерии с последующей реперфузией, что привело к снижению выживаемости нейроцитов и повышению уровня их апоптоза в области CA1 гиппокампа. Экстракт в дозе 100 мг/кг значительно ($p < 0,01$) снизил уровень апоптоза в экспериментальной группе по сравнению с модельной. При этом экстракт также снизил экспрессию p-JNK1/2, цитохрома C, каспазы-9 и каспазы-3 [22].

Известно, что избыток внеклеточного глутамата – основного возбуждающего нейротрансмиттера центральной нервной системы – способен повреждать нейроны. В частности, считается, что этот процесс является составной частью механизма гибели нейронов при многих нейродегенеративных заболеваниях. В работах на клетках линии PC12 показано, что несколько химических соединений, содержащихся в корнях двух близких видов *Astragalus* L. эффективно снижают повреждения клеток, вызванных избытком глутамата; при этом удалось прояснить некоторые механизмы, лежащие в основе этого процесса. Известно, что в высокодифференцированных клетках линии PC12 глутамат в высокой концентрации ингибирует поглощение цистина и истощает внутриклеточный глутатион, что приводит к накоплению реактивных форм кислорода (ROS) и в конечном итоге вызывает гибель клеток [23]. Было установлено, что изофлавоноиды формонетин, ононин и каликозин из корней *A. mongholicus* Bunge ингибируют вызванное глутаматом повреждение клеток с

оценкой 50%-й эффективной концентрации (EC_{50}) 0,027 мкг/мл, 0,047 мкг/мл и 0,031 мкг/мл, соответственно. Предварительная обработка этими соединениями повышала активность антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу (SOD) и глутатионпероксидазу (GSH-Px), и предотвращала высвобождение лактатдегидрогеназы (LDH) в поврежденных глутаматом клетках PC12 [24]. Сапонин астрагалозид IV из корней *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge в широком диапазоне концентраций (от 10 до 100 мкМ) также показал способность дозозависимо смягчать ($p < 0,01$) нейротоксичность, вызванную глутаматом. В данном случае в нейропротективный эффект был вовлечен сигнальный путь Raf-MEK-ERK [25].

Ингибирование активности ацетилхолинэстеразы

Холинергическая гипотеза патогенеза болезни Альцгеймера предполагает, что дефицит нейротрансмиттера ацетилхолина способствует появлению симптомов этого заболевания [26]. В связи с этим, в качестве потенциальной мишени в терапии данного синдрома рассматривается ингибирование активности ацетилхолинэстеразы, которая катализирует гидролиз ацетилхолина. У нескольких видов *Astragalus* L. удалось установить наличие данного эффекта. В эксперименте с *A. gombiformis* Pomel (произрастает в Тунисе) активность измерялась колориметрическим методом Элмана с использованием человеческой плазмы в качестве источника фермента. При инкубации в течение 15 минут различные экстракты из этого растения показали различные уровни активности. Среди них наиболее активным оказался этилацетатный экстракт надземной части, IC_{50} которого составил 110 мкг/мл [27]. У *A. neurocarpus* Bioss. (произрастает в Турции и Сирии) водный и этанольный экстракты корня и надземной части также были исследованы в этом отношении колориметрическим методом Элмана в эксперименте *in vitro* на ацетилхолинэстеразе электрического угря. Наиболее активным (68,2 % ингибирования) оказался этанольный экстракт надземных частей [28]. У экстракта *A. kahircicus* DC. (произрастает в Египте) ингибирующее действие ($P < 0.01$) на активность ацетилхолинэстеразы было выявлено колориметрическим методом в эксперименте *in vivo* на мышах. При этом экстракт (дозы 25 и 50 мг/кг) вводился внутривентриально [29].

Ингибирование процессов демиелинизации

Демиелинизирующие заболевания ЦНС – это группа синдромов различной этиологии, характеризующихся воспалительными поражениями, связанными с потерей миелина и в конечном итоге повреждением аксонов. Такими заболеваниями как рассеянный скле-

роз, нейромиелиит зрительного нерва и острый диссеминированный энцефаломиелит страдают миллионы людей во всем мире [30]. К настоящему времени эффективная терапия некоторых из этих заболеваний отсутствует, поэтому разработка эффективных методов лечения демиелинизации ЦНС является неотложной задачей [31]. Гликопротеины из *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge могут рассматриваться в качестве кандидатов для решения этой задачи. В исследовании мышам создали экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, который является моделью рассеянного склероза. Гликопротеины вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг/день в течение 15 дней. Гистологический анализ показал, что лечение привело к значительному ($p < 0,001$) уменьшению площади демиелинизации по сравнению с модельной группой. Увеличилась экспрессия ассоциированного с микротрубочками белка 2 (MAP-2), являющегося маркером стабилизации аксонов, и нейронального ядерного антигена (NeuN), который является маркером дифференцировки нервных клеток. Кроме того, наблюдалось уменьшение воспаления нервной системы. Ингибирование гликопротеинами экспрессии хемокинов CCL2, CCL5 и CCR5 привело к уменьшению инфильтрации воспалительных клеток в ЦНС. Повысился уровень противовоспалительного цитокина IL-10; напротив, снизился уровень медиаторов воспаления интерлейкинов IL-1 β , IL-6 [32].

Влияние на когнитивные функции

В пожилом и старческом возрасте для огромного числа людей характерно прогрессирующее нарушение когнитивных функций и развитие такого нейропсихиатрического синдрома, как деменция. В современном мире более 50 миллионов человек живут с деменцией, причем болезнь Альцгеймера составляет 60–70 % случаев [33]. Наиболее характерными клиническими проявлениями данного синдрома являются снижение когнитивных функций и поведенческие нарушения [34]. Когнитивные дисфункции могут возникать также под влиянием других заболеваний, продолжительных стрессов, в качестве периперационных расстройств и т. д. [35]. Исследования показали, что химические соединения, содержащиеся в *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge, способны ослаблять когнитивные нарушения.

В эксперименте модель болезни Альцгеймера была создана введением крысам бета-амилоида A β (1–42), что привело в модельной группе к когнитивным дисфункциям (тесты с Y-лабиринтом и водным лабиринтом Морриса). Многократное (ежедневно в течение 5 дней) введение сапанина астрагалозида IV, выделенного из *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge, в дозах 40 мг/кг в день и 60 мг/кг в день в экспериментальных группах значительно ($p < 0,01$) снизило нарушение когнитивных функций. В нейронах гиппо-

кампа крыс при этом наблюдалась повышенная экспрессия антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xl [36]. Данный сапонин оказал также протекторное влияние на когнитивные способности мышей, которые подвергались нейротоксическому воздействию свинца. Причем, эффект достигался, по мнению авторов исследования [37], через Nrf2-зависимые антиоксидантные механизмы.

В отдельных исследованиях было также показано [38], что с прогрессированием деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера коррелирует уровень глюкокортикоидов при стрессе. В исследовании модельной группы мышей в течение 20 дней внутрижелудочно вводили глюкокортикостероид дексаметазон. Это привело к нарушению процессов обучения и запоминания у мышей (тест с водным лабиринтом Морриса) по сравнению с контрольной группой. Экспериментальная группа вместе с дексаметазоном получала лечение (40 мг/кг) экстрактом *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge. В этой группе когнитивные нарушения были значительно ($p < 0,05$) ослаблены по сравнению с модельной. Кроме того, лечение экстрактом улучшило патоморфологические изменения нейронов гиппокампа и неокортекса, которые появились под воздействием дексаметазона. При этом наблюдалось значительное снижение уровня мРНК каспазы-3, экспрессии цитохрома c и каспазы-3 в области CA1, CA3 гиппокампа и неокортекса, а также уменьшение активности каспазы-3 и каспазы-9. По мнению авторов исследования [39], именно эти механизмы могли играть важную роль в защите нейронов гиппокампа и неокортекса от повреждения, индуцированного дексаметазоном.

В настоящее время все больше данных свидетельствует о том, что сахарный диабет вызывает когнитивные нарушения и потерю памяти [40, 41]. Хотя точный механизм развития когнитивных дисфункций при диабете до конца неясен, считается, что он связан с нарушениями синаптической пластичности и, в частности, с функционированием NMDA-рецепторов, протеинкиназы CaMK II и транскрипционного фактора CREB в области CA1 гиппокампа [42]. Установлено, что полисахариды *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge могут являться биологически активным средством, перспективным для лечения данного вида заболеваний. У крыс линии Sprague-Dawley была создана модель диабета при помощи введения стрептозотоцина. Это привело к нарушению когнитивных функций (тестировались при помощи водного лабиринта Морриса) по сравнению с контрольной группой. Гистологические исследования показали, что это также привело к повреждению нейронов в области CA1 гиппокампа – уменьшилось их количество, наблюдался ядерный пикноз, агрегация хроматина и уменьшение количества цитоплазмы. Экспериментальная группа, кроме стрептозотоцина, в течение 10 недель подряд

внутрижелудочно получала полисахариды *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge (20 мг/кг). Это привело к значительному ($p < 0,01$) улучшению показателей обучения и памяти по сравнению с группой, не получавшей лечения. Введение полисахаридов также обратило вспять дегенеративные изменения нейронов в гиппокампе. Кроме того, после введения полисахаридов значительно ($p < 0,01$) увеличилась экспрессия NMDA, CaMK II и CREB в области CA1 гиппокампа [43].

Особый интерес представляет двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование на пациентах с постинсультной усталостью, которая также влияет на когнитивные функции. Шестьдесят четыре пациента были распределены на контрольную группу (33 пациента, которые получали плацебо) и группу лечения (31 пациент, которые перорально получали экстракт *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge по 2,8 г три раза в день). Показателями были изменения в баллах опросника качества жизни (EORTC QLQ-C30). Разница в баллах когнитивного функционирования между визитом 2 и визитом 1 составила в контрольной группе – 3,6, а в группе лечения – 14,4 ($p = 0,02$) [44].

Имеются данные, что защитное воздействие на когнитивные функции способен оказывать *A. kahiricus* DC. В эксперименте трем группам самцов мышей создавалась модель ретроградной амнезии при помощи внутрибрюшинного введения этанола. До этого двум экспериментальным группам вводили этанольный экстракт корней этого растения в дозах 25 или 50 мг/кг. Все мыши проходили испытания в водном лабиринте Морриса в течение семи дней подряд. В группе, получавшей только этанол, наблюдались сильные ухудшения показателей памяти по сравнению с контрольной группой (не получала ни этанола, ни экстракта). В тоже время, группа мышей, получавшая лечение экстрактом в дозе 50 мг/кг, демонстрировала показатели, близкие к контрольной группе [29].

Влияние на нейروпсихиатрические нарушения

Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о возможности применения некоторых химических соединений, содержащихся в представителях рода *Astragalus* L., в терапии психических заболеваний. В эксперименте молодым самцам крыс была создана модель шизофрении при помощи ежедневного перорального введения бисфенола на протяжении ста дней. Это привело к появлению тревожно- и депрессивно-подобного поведения, а также к нарушениям в социальном поведении. В группе, которая вместе с бисфенолом получала сапонины (100 мг/кг/день), выделенные из *A. spinosus* (Forssk.) Musch (произрастает в Израиле, Египте), данные нарушения поведения были устранены. Кроме того, са-

понины улучшили показатели памяти, восстановили уровни дофамина, серотонина. моноаминоксидазы и нормализовали экспрессию mRNA гена Trh2, который является одним из ключевых в серотонинергической нейромедиации, до контрольных значений [45]. Водный экстракт из плодов *A. hamosus* L. перорально вводимый крысам в дозе 100 мг/кг/день также показал способность снижать тревожно-подобное поведение, которое было индуцировано введением в ткани гиппокампа бета-амилоида [16].

Противосудорожное действие

Противосудорожное действие было выявлено у этанольного экстракта корней и надземных частей *A. mongholicus* Bunge. Эксперименты проводились на мышах линии BALB/c, которым судороги индуцировали при помощи введения пентилэнететразола. Экстракт, вводимый перорально в дозах 150 и 300 мг/кг за 60 мин до введения пентилэнететразола, значительно ($p < 0,05$) увеличивал латентный период конвульсий и уменьшал их продолжительность. Было установлено также, что противосудорожные эффекты экстракта связаны с защитным действием против окислительного повреждения и устранением митохондриальной дисфункции в клетках головного мозга. В частности, это проявлялось в защите мембранного потенциала и комплекса ферментов митохондрий [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных за последние десять лет показывает, что экстракты и химические соединения видов рода *Astragalus* L. обладают весьма разнородным спектром нейробиологического действия, которые подтверждаются с позиций доказательной медицины экспериментальными исследованиями *in vivo*, и, вероятно, могут найти применение в будущем в качестве средств терапии в неврологической и психиатрической практике. Они могут рассматриваться в качестве кандидатов для разработки лекарственных средств комплексной терапии таких заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия, шизофрения и др. К сожалению, в отличие от большого числа доклинических экспериментов, клинические испытания этих соединений являются единичными. Возможно, это связано с отсутствием достаточного количества данных по их безопасности. Кроме того, к настоящему времени в отношении нейробиологической активности исследовано менее одного процента видов этого рода. Таким образом, необходимы более обширные исследования, клинические испытания, исследования по стандартизации и установлению терапевтических доз для человека экстрактов и химических соединений видов рода *Astragalus* L. Среди исследованных представителей этого рода наи-

более перспективными для дальнейшего детального изучения и разработки на их основе лекарственных средств являются виды, для которых установлено сразу несколько нейробиологических эффектов – *A. membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge, *A. mongholicus* Bunge, *A. kahiricus* DC. и *A. hamosus* L.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rundel P. W., Huggins T. R., Prigge B. A., Sharifi M. R. Rarity in *Astragalus*: a California Perspective. *Aliso*. 2015;33(2):111–120.
- Li X. T., Zhang Y. K., Kuang H. X., Jin F. X., Liu D. W., Gao M. B., Liu Z., Xin X. J. Mitochondrial Protection and Anti-aging Activity of *Astragalus* Polysaccharides and Their Potential Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):1747–1761. DOI: 10.3390/ijms13021747.
- Ikbal A. M. A., Rajkhowa A., Debnath B., Singh W. S., Manna K., Bhattacharjee B., Das T., Goswami S. Pharmacological Review on *Astragalus membranaceus*: Chinese Traditional Herb. *Pharmacognosy Reviews*. 2022;16(32):690–94. DOI: 10.5530/phrev.2022.16.13.
- Berezutsky M. A., Matvienko U. A., Karetnikova A. Y., Durnova N. A. Anti-Cancer Activity Of *Astragalus Membranaceus*-A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;13(3):206–215. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.03.003.
- Berezutsky M. A., Durnova N. A., Vlasova I. A. Experimental and clinical studies of mechanisms of the antiaging effects of chemical compounds in *Astragalus membranaceus*. *Adv Gerontol*. 2020;10(2):142–149. DOI: 10.1134/S2079057020020046.
- Berezutskii M. A., Yakubova L. R., Durnova N. A., Romanteva Y. V., Belonogova Y. V., Komarova E. E., Sheremet'eva A. S. Pharmacological properties of preparations based on *Astragalus* extract. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(4):372–376. DOI: 10.1007/s11094-020-02206-x.
- Bachurin S. O., Bovina E. V., Ustyugov A. A. Drugs in clinical trials for Alzheimer's disease: the major trends. *Med Res Rev*. 2017;37(5):1186–1225. DOI: 10.1002/med.21434.
- Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. *ISRN Neurol*. 2014;2014:515716. DOI: 10.1155/2014/515716.
- Fan Z., Liang Z., Yang H., Pan Y., Zheng Y., Wang X. Tenuigenin protects dopaminergic neurons from inflammation via suppressing NLRP3 inflammasome activation in microglia. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):256. DOI: 10.1186/s12974-017-1036-x.
- Chan W. S., Durairajan S. S. K., Lu J. H., Wang Y., Xie L. X., Kum W. F., Koo J., Yung K. K. L., Li M. Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture. *Neurochem Int*. 2009;55(6):414–422. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.04.012.
- Xu Z., Yang D., Huang X., Huang H. Astragaloside IV protects 6-hydroxydopamine-induced SH-SY5Y cell model of Parkinson's disease via activating the JAK2/STAT3 pathway. *Front Neurosci*. 2021;15:631501. DOI: 10.3389/fnins.2021.631501.
- Long J. M., Holtzman D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019;179(2):312–339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- Gao M. L., Zhang Y. D., Li N., Qiao J., Yu M. Bone marrow mesenchymal stem cells transplanted into a rat model of Alzheimer's disease: improvement in the learning and memory ability. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20:2059–2065.
- Sultana R., Banks W. A., Butterfield D. A. Decreased levels of PSD95 and two associated proteins and increased levels of BCL2 and caspase 3 in hippocampus from subjects with amnesic mild cognitive impairment: Insights into their potential roles for loss of synapses and memory, accumulation of A β , and neurodegeneration in a prodromal stage of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2010;88(3):469–477. DOI: 10.1002/jnr.22227.
- Tohda C., Tamura T., Matsuyama S., Komatsu K. Promotion of axonal maturation and prevention of memory loss in mice by extracts of *Astragalus mongholicus*. *Br J Pharmacol*. 2006;149(5):532–41. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706865.
- Bahaeddin Z., Yans A., Khodaghali F., Sahranavard S. Neuroprotection and anxiety like behavior reduction of *Allium hirtifolium* and *Astragalus hamosus* in the A β -injected rat. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2016;3(4):39–49.
- Kondeva-Burdina M., Krasteva I., Popov G., Manov V. Neuroprotective and antioxidant activities of saponins' mixture from *Astragalus glycyphylloides* in a model of 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress on isolated rat brain synaptosomes. *Pharmacia*. 2019(4):233–237. DOI: 10.3897/pharmacia.66.e37997.
- Shkondrov A., Krasteva I., Bucar F., Kunert O., Kondeva-Burdina M., Ionkova I. A new tetracyclic saponin from *Astragalus glycyphyllos* L. and its neuroprotective and hMAO-B inhibiting activity. *Nat Prod Res*. 2020;34(4):511–517. DOI: 10.1080/14786419.2018.1491040.
- Kondeva-Burdina M., Doytchinova I., Krasteva I., Ionkova I., Manov V. Hepato-, neuroprotective effects and QSAR studies on flavoalkaloids and flavonoids from *Astragalus monspessulanus*. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2019;33(1):1434–1443. DOI: 10.1080/13102818.2019.1673209.
- Shkondrov A., Krasteva I., Bucar F., Kunert O., Kondeva-Burdina M., Ionkova I. Flavonoids and saponins from two Bulgarian *Astragalus* species and their neuroprotective activity. *Phytochemistry Letters*. 2018;26:44–49. DOI: 10.1016/j.phytol.2018.05.015.
- Kondeva-Burdina M., Krasteva I., Mitcheva M. (2014) Effects of rhamnocitrin 4- β -D-galactopyranoside, isolated from *Astragalus hamosus* on toxicity models in vitro. *Pharmacognosy Magazine*. 2014;10(39):487–493. DOI: 10.4103/0973-1296.139778.
- Huang X. P., Tan H., Chen B. Y., Deng C. Q. Astragalus extract alleviates nerve injury after cerebral ischemia by improving energy metabolism and inhibiting apoptosis. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(4):449–454. DOI: 10.1248/bpb.35.449.
- Robert S. M., Ogunrinu-Babarinde T., Holt K. T., Sontheimer H. Role of glutamate transporters in redox homeostasis of the brain. *Neurochem Int*. 2014;73:181–191. DOI: 10.1016/j.neuint.2014.01.001.
- Yu D., Duan Y., Bao Y., Wei C., An L. Isoflavonoids from *Astragalus mongholicus* protect PC12 cells from toxicity induced by L-glutamate. *J Ethnopharmacol*. 2005;98(1-2):89–94. DOI: 10.1016/j.jep.2004.12.027.
- Yue R., Li X., Chen B., Zhao J., He W., Yuan H., Yuan X., Gao N., Wu G., Jin H., Shan L., Zhang W. Astragaloside IV attenuates glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells through Raf-MEK-ERK pathway. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126603. DOI: 10.1371/journal.pone.0126603.
- Francis P. T., Palmer A. M., Snape M., Wilcock G. K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137–47. DOI: 10.1136/jnnp.66.2.137.
- Teyeb H., Mabrouk H., Neffati M., Douki W., Najjar M. F. Anticholinesterase activity of *Astragalus gombiformis* extracts. *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 2011;1(5-6):344–348. DOI: 10.1080/22311866.2011.10719103.
- Sekeroglu N., Gezici S. *Astragalus neurocarpus* Bioss. as a potential source of natural enzyme inhibitor associated with Alzheimer's and Parkinson diseases along with its rich polyphenolic content and antioxidant activities. *Ann Phytomed*. 2019;8(1):82–87. DOI: 10.21276/ap.2019.8.1.9.
- Abdelaziz B. M., Helmy M. W., Katary M. A., Abd-Alhaseeb M. M., Ghoneim A. I. Protective effects of *Astragalus kahiricus* root extract on ethanol-induced retrograde memory impairments in mice. *J HerbMed Pharmacology*. 2019;8(4):295–301. DOI: 10.15171/jhp.2019.43.
- Matas S. L., Glehn F., Fernandes G. B., Soares C. A. Cerebrospinal fluid analysis in the context of CNS demyelinating diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9B):685–688. DOI: 10.1590/0004-282X20130151.
- Shu Y., Luo T., Wang M., Zhang Y., Xiao Z., Wang Q., Zhang Q., Zou J., Yu C., Xu S., Yu T., Zhou L., Yu S. Gastrodin promotes CNS myelination via a lncRNA Gm7237/miR-142a/MRF pathway. *RNA Biol*. 2021;18(9):1279–1290. DOI: 10.1080/15476286.2020.1841976.

32. Xing Y., Liu B., Zhao Y., Zhang L., Thome R., Xue H., Zhang P., Ma C. Immunomodulatory and neuroprotective mechanisms of Huangqi glycoprotein treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):117–128. DOI: 10.5114/fn.2019.85843.
33. Molinuevo J. L., Ayton S., Batrla R., Bednar M. M., Bittner T., Cummings J., Blennow K. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol.* 2018;136(6):821–853. DOI: 10.1007/s00401-018-1932-x.
34. Scheltens P., Blennow K., Breteler M. M., de Strooper B., Frisone G. B., Salloway S., Van der Flier W. M. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016;388:505–517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
35. Zhang Z., Ma P., Xu Y., Zhan M., Zhang Y., Yao S., Zhang S. Preventive effect of gastrodin on cognitive decline after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomized controlled study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011;31(1):120–127. DOI: 10.1007/s11596-011-0162-4.
36. Yin Y., Yan L., Huang L. Q., Huang S. Q., Zhuang J. H., Chen X. Y., Zhang L., Wu H., Shao F., Zhao Z. X. Anti-apoptosis effect of astragaloside IV on Alzheimer's disease rat model via enhancing the expression of Bcl-2 and Bcl-xl. *Scand J Lab Anim Sci.* 2010;37(2):75–82.
37. Yu C., Zhang J., Li X., Liu J., Niu Y. Astragaloside IV-induced Nrf2 nuclear translocation ameliorates lead-related cognitive impairments in mice. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res.* 2021;1868(1):118853. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118853.
38. Csernansky J. G., Dong H. X., Fagan A. M., Wang L., Xiong C. J., Holtzman D. M., Morris J. C. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry.* 2006;163:2164–2169. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.12.2164.
39. Li W. Z., Li W. P., Zhang W., Yin Y. Y., Sun X. X., Zhou S. S., Xu X. Q., Tao C. R. Protective effect of extract of Astragalus on learning and memory impairments and neurons' apoptosis induced by glucocorticoids in 12-month-old male mice. *Anat Rec (Hoboken).* 2011;294(6):1003–1014. DOI: 10.1002/ar.21386.
40. Reagan L. P., Magarinos A. M., McEwen B. S. Neurological changes induced by stress in streptozotocin diabetic rats. *Ann NY Acad Sci.* 1999;893:126–137. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07822.x.
41. Reagan L. P., Magariños A. M., Lucas L. R., van Bueren A., McCall A. L., McEwen B. S. Regulation of GLUT-3 glucose transporter in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Am J Physiol.* 1999;276(5):E879–E886. DOI: 10.1152/ajpendo.1999.276.5.E879.
42. Navakkode S., Chew K., Tay S. J. N., Lin Q., Behnisch T., Soong T. W. Bidirectional modulation of hippocampal synaptic plasticity by Dopaminergic D4-receptors in the CA1 area of hippocampus. *Sci Rep.* 2017;7(1):15571.
43. Zhang G., Fang H., Li Y., Xu J., Zhang D., Sun Y., Zhou Z., Zhang H. Neuroprotective effect of Astragalus polysaccharin on streptozotocin (STZ)-Induced diabetic rats. *Med Sci Monit.* 2019;25:135–141. DOI: 10.12659/MSM.912213.
44. Liu C. H., Tsai C. H., Li T. C., Yang Y. W., Huan W. S., Lu M. K., Tseng C. H., Huang H. C., Chen K. F., Hsu T. S., Hsu Y. T., Tsai C. H., Hsieh C. L. Effects of the traditional Chinese herb *Astragalus membranaceus* in patients with poststroke fatigue: A double-blind, randomized, controlled preliminary study. *J Ethnopharmacol.* 2016;194:954–962. DOI: 10.1016/j.jep.2016.10.058.
45. Abd Elkader H. T. A. E., Abdou H. M., Khamiss O. A., Essawy A. E. Anti-anxiety and antidepressant-like effects of astragaloside IV and saponins extracted from *Astragalus spinosus* against the bisphenol A-induced motor and cognitive impairments in a postnatal rat model of schizophrenia. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28(26):35171–35187. DOI: 10.1007/s11356-021-12927-5.
46. Aldarmaa J., Liu Z., Long J., Mo X., Ma J., Liu J. Anti-convulsant effect and mechanism of *Astragalus mongholicus* extract in vitro and in vivo: protection against oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Neurochem Res.* 2010;35(1):33–41. DOI: 10.1007/s11064-009-0027-4.