ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

# ნეიროდეგენერაციული დაავადებები და ფლავონოიდები

დოქტორანტურის I კურსის სტუდენტი მარიამ შენგელია

ხელმძღვანელი : ბ.მ.დ. პროფ.
ნანა  კოშორიძე

თბილისი 2018

# სარჩევი

1. ნეიროდეგენერაციული დაავადებები.....2
2. ფლავონოიდები.....4
3. ფლავონოიდები და ნეიროდეგენერაციული დაავადებები მკურნალობა.....5
4. ფლავონოიდების ნეიროპროტექტორული  მოქმედების მექანიზმი.....7
5. გამოყენებული ლიტერატურა.....10

# 1. ნეიროდეგენერაციული დაავადებები

ნეიროდეგენერაციული დაავადებები არის ნელი და პროგრესირებადი დაავადებები, რომლებიც წარმოიქმნება ნერვული უჯრედების დეგენერაციისა და კვდომის შედეგად, რაც განაპირობებს ცნს-ის გარკვეულ სტრუქტურებს შორის კავშირის გაწყვეტას. ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს მიეკუთვნება ალცჰეიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადება, ჰანგტინგტონის დაავადება, გაფანტული სკლეროზი, ამიოტროპული გვერდითი სკლეროზი და ა.შ. ამ დაავადებების მთავარი მიზეზი არის ისეთი მოლეკულური და უჯრედული მექანიზმები, როგორიცაა ოქსიდაციური სტრესი, მიტოქონდრიული დისფუნქციები, აგრეგირებული ცილების დეპონირება, ნერვული ქსოვილის ანთება, აპოპტოზური ფაქტორების გააქტიურება და დისბალანსი შესაბამის ნეიროტრანსმიტერის სინთეზსა და გამოყოფას შორის.

**ალცჰეიმერის დაავადება.** ნეიროდეგენერაციულ დაავადებების კლასიკურ მაგალითს ალცჰეიმერის დაავადება წარმოადგენს, რომელიც პროგრესული, ასაკ-დამოკიდებული სნეულებაა. იგი იწვევს მეხსიერების გაუარესებას და შეუქცევადად ნეირონების დაკარგვას ტვინის გარკვეულ უბნებში, კერძოდ, ქერქსა და ჰიპოკამპში. ეს ცვლილებები გამოიხატება ნეირონების დიფუზიურ დაკარგვაში, უჯრედგარე ცილოვანი გროვების გაჩენაში, რომელთაც ამილოიდური ლაქები ეწოდება და ნეიროფიბრილარული გორგლების დაგროვებით, რომლებიც წარმოიქმნება მიკრომილაკებთან ასოცირებული ცილის, ე.წ. tau-ცილის ჰიპერფოსფორილირების შედეგად. ალცჰეიმერის დაავადების დროს ზიანდება ქერქისა და ჰიპოკამპის ქოლინერგული სტრუქტურები, რაც მიმდინარეობს ფერმენტ ქოლინაცეტილტრანსფერაზას აქტივობის დაქვეითების ფონზე. მეცნიერები თვლიან, რომ სინაფსური დისფუნქციები, სინაფსების ჩაშლა და მათი რაოდენობის შემცირება წარმოადგენს დაავადებისათვის დამახასიათებელი კოგნიტური დარღვევების ძირითად მიზეზს [1].

**პარკინსონის დაავადება.** მეორე ყველაზე გავრცელებული პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დაავადება არის პარკინსონის დაავადება, რომელიც ხასიათდება ნელი განვითარებით, კუნთოვანი რიგიდულობით, ტრემორით, ჰიპოკინეზიით და პოსტურალური არამდგრადობით. ამ სიმპტომებთან ერთად დაავადებულ პირებს აღენიშნებათ შემეცნებითი და ფსიქიკური დარღვევები. დაავადება გამოწვეულია დოფამინერგული ნეირონების დეგენერაციით შავ სუბსტანციაში, რომელიც აკონტროლებს უნებლიე მოძრაობებს.

დოფამინერგული ნეირონების დისფუნქციები იწვევს დისბალანსს შემაფერხებელ (დოფამინურ) და ამაგზნებელ (აცეტილქოლინურ) ნეიროტრანსმიტერებს შორის, რაც კლინიკურად ვლინდება პარკინსონის დაავადების ფორმით. პათოგენეზში ნანახია ცილების აგრეგაცია ანუ ლევის სხეულაკების ჩამოყალიბება და მიტოქონდრიალური დისფუნქციები, რის შედეგადაც ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი. პარკინსონის დაავადება ასევე შესაძლოა გამოიწვიოს ძალიან იშვიათმა მუტაციებმა ორ გენში, რომლებიც აკოდირებენ ცილებს სინუკლეინს და პარკინს. ეს ცილები მონაწილეობენ ლევის სხეულაკის ფორმირებაში.

**ჰანგტინგტონის დაავადება.** ჰანგტინგტონის დაავადება ერთერთი ყველაზე მძიმე და პროგრესირებადი, გენეტიკური ავტოსომური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება უნებლიე, სწრაფი და არარეგულირებადი მოძრაობებით, კოგნიტური დისფუნქციებით, დემენციით და ნაადრევი სიკვდილით. დაავადების დამახასიათებელი ნიშანია სტრიატუმის ანუ ზოლიანი სხეულის დაზიანება, რაც ვლინდება გაემ-ერგული ნეირონების დაღუპვით. ბაზალურ ბირთვებში მნიშვნელოვნად არის შემცირებული გაემ-ის კონცენტრაცია და ფერმენტ გლუტამატდეკარბოქსილაზას აქტივობა.

დაავადების გამომწვევი მუტაციაა ცილა ჰანგტინგტონის მაკოდირებელ გენში, რომელიც ლოკალიზირებულია მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხარზე და აღინიშნება ტრინუკლეოტიდის ადენინის, გუანინის, ციტოზინის (CAG) თანმიმდევრობის განმეორება.

**გაფანტული სკლეროზი.** გაფანტული სკლეროზი არის ცნს-ის ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადება, რომელიც ხასიათდება ნეირონების დეგენერაციით, დემიელინიზაციით და ასტროგლიის პროლიფერაციით და მოიცავს როგორც თეთრ, ასევე რუხ ნივთერებას. გაფანტული სკლეროზის დროს მიელინის გარსს ინელებს იმუნური სისტემის უჯრედები, რის გამოც ნერვული სისტემის ფუნქციები თანდათან ირღვევა, ორგანიზმში უარესდება მხედველობა, მეტყველება, სიარული, წერა, მეხსიერება და ა.შ. იგი იმუნოანთებით დაავადებად განიხილება. ამ დაავადების მიზეზი დღემდე დაუდგენელია და განმაპირობებელ ფაქტორად თვლიან ვირუსულ ინფექციებს და გენეტიკურ დარღვევებს. დაავადების დროს ასევე აღინიშნება ნეირონებში მეტაბოლური ცვლილებები, როგორიცაა ოქსიდაციური სტრესი, აქტიური რადიკალების სიჭარბე, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერება, მიტოქონდრიული დისფუნქცია, ნეიროანთებები და აპოპტოზური ფაქტორების აქტივაცია, რაც განაპირობებს ნეიროდეგენერაციას.

**ამიოტროპული გვერდითი სკლეროზი.** პროგრესირებადი, ფატალური, მოტორული ნეირონების დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ცენტრალური და პერიფერიული ნეირონების

დეგენერაციით. ამიოტროფული გვერდითი სკლეროზი იწვევს კუნთების დასუსტებას, რადგან მოტორული ნეირონები დეგენერაციის გამო ვეღარ აწვდიან სიგნალს კუნთებს და ფუნქცია დაკარგული კუნთები სუსტდებიან და ბოლოს ხდება მათი მთლიანი ატროფირება. დაავადების მიზეზია სპილენძ–დამოკიდებული სუპეროქსიდდისმუტაზას (SOD-1) მასინთეზირებელ გენში მომხდარი მუტაციები. იგი მრავალფაქტორული დაავადებაა [1-4].

## 2. ფლავონოიდები

ფლავონოიდები არის დაბალმოლეკულური მასის მცენარეთა მრავალფეროვანი პოლიფენოლური ნაერთები. ფლავონოიდები წარმოადგენენ ფენოლების C6-C3-C6-რიგის ნაერთებს და შედგებიან ბენზოლის ორი ბირთვისაგან, რომლებიც შეერთებილია სამნახშირბადოვანი ფრაგმენტით. მათ გააჩნიათ უნიკალური ბიოლოგიური თვისებები და წარმოადგენენ ბუნებრივ პროდუქტებს, რომლებიც ფართოდ არის წარმოდგენილი მცენარეთა სამეფოში. ამჟამად ფლავონოიდების 6000 სახეობა არის იდენტიფიცირებული და შეიძლება დაიყოს 6 ქვეკლასად მათი სტრუქტურის მიხედვით. ესენია : ფლავონოლები, ფლავანოლები, იზოფლავონები, ანტოციანიდები, ფლავანონები და ფლავონები.

ფლავონოიდები ცხოველურ ორგანიზმში ვერ სინთეზირდება და ისინი მათ იღებენ საკვების სახით. ფლავონოიდები გავლენას ახდენენ ლიპიდურ ცვლაზე, ხელს უწყობენ სისხლძარღვების ნორმალურ ფუნქციონირებას, ავლენე ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს და ანტიოქსიდანტურ თვისებებს, რაც გამოიხატება აქტიური რადიკალების პირდაპირი შებოჭვა-გაუვნებელყოფაში, ორგანიზმის დაცვაში ჟანგბადის რეაქტიული ფორმებისაგან და NO-ს ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნისაგან. ისინი ხელს უშლიან ისეთი დაავადებების განვითარებასაც, როგორიცაა აკნე, ფსორიოაზი, ეგზემა და ა.შ.

ამერიკელი მეცნიერების კვლევებით დადგინდა , რომ კვარცეტინი და კატექინები, რომელიც მწვანე ჩაიშია, ამცირებს კიბოს ზომას. ხელს უშლის კიბოს უჯრედების ზრდას, ბლოკავენ უჯრედულ ცილას p-53, რომელიც სიმსივნის დაწყებაში მონაწილეობს. შესაბამისად, ფლავონოიდები ხელს უშლიან სიმსივნის ზრდას, აჩერებენ მეტასტაზირებას.

ზოგიერთი ფლავანოიდები აღწევენ ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და ლოკალიზდებიან თავის ტვინში, სადაც ავლენენ ნეიროპროტექტორულ და ნეირომოდულატორულ აქტივობას. კერძოდ, ჰესპერიდინსა და ნარინგენინს და მათ ბუნებრივ მეტაბოლიტებს, ამის შესაძლელობა გააჩნიათ [ 1; 5].

## 3. ფლავონოიდები და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების მკურნალობა

ნეიროდეგენერაციული დაავადებები ხასიათდება სხვადასხვა ტიპის სტრუქტურული და პათოლოგიური პროცესებით, რომელთა უმრავლესობისათვის დამახასიათებელია ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ნეირონული აპოპტოზი. პათოგენეზის ცოდნაში დიდი პროგრესის მიუხედავად, მათი მკურნალობის მექანიზმები ჯერ კიდევ ბუნდოვანია, ვინაიდან უმეტეს შემთხვევაში ნეიროდეგენერაციული დაავადება იწყება ადრეულ ასაკში და სიმპტომები ჩნდება ძალიან გვიან. ადრეული დიაგნოზი და შესაბამისი თერაპიული ჩარევ კი საჭიროა დაავადების პროგრესის შესაჩერებლად. ამდენად, მკურნალობისათვის აუცილებელია სხვადასხვა ტიპის ეფექტური მეთოდები. ბოლო დროს დიდი ინტერესი გამოიწვია ფლავონოიდებმა, რომლებსაც გააჩნიათ შესაძლებლობა თავიდან აიცილონ ნეიროდეგენერაციული დაავადებები და ასევე გამოყენებული იქნან სამკურნალო საშუალებებად. მათთვის დამახასიათებელია დადებითი ზემოქმედება მთლიან ორგანიზმზე, რომელიც მოიცავს სხვადასხვა ტიპის უჯრედულ სისტემებს და შეუძლიათ მოდულირება გაუკეთონ მეტაბოლური გზების აქტივობას, რითაც აჩერებენ კოგნიტური ფუნქციების დაქვეითებასა და ნეირონალურ დისფუნქციას. ამისათვის აუცილებელია ფლავინოიდის დოზის ან კონცენტრაციის ეფექტური შერჩევა.

ცნობილია, რომ ბუნებრივი ფლავინოიდები წარმოადგენენ პოტენციურ კანდიდატებს ალცჰეიმერის დაავადების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, დაავადება ხასიათდება სახამებლის ჩანართებით და ნეიროფიბრილარული გორგლებით, რომლებიც ძირითადად ყალიბდება β-ამილოიდის დაგროვებითა და tau ცილის ჰიპერფოსფორილირებით. ამდენად, ფლავონოიდები ხელს უშლიან ამ გორგლების ფორმირებას. მაგ. მირიცეტინი (0.1-1მმოლი) , რუტინი (0.1-1მმოლი) ახდენენ ლაქების ჩამოყალიბების და

აგრეგაციის ინჰიბირებას ეფექტური კონცენტრაციების დროს. დაავადებულ ვირთაგვებში აღმოჩნდა, რომ ხანგრძლივი ფლავონოიდებისა და მწვანე ჩაის კატეხინების ხანგრძლივი მიღებისას გაუმჯობესდა შემეცნებითი ფუნქცია. ამასთან, მწვანე ჩაის ფლავონოიდებს შეუძლიათ კორტიკალური ნეირონების დაცვა β-ამილოიდ-დამოკიდებული ციტოტოქსიურობისაგან. ეს ნეიროტოქსიკურობა იზრდება აცეტილქოლინესთერაზას არსებობისას. მწვანე ჩაის ფლავონოიდები კი აინჰიბირებენ აცეტილქოლინესთერაზას ალცჰეიმერის დაავადების დროს. აღსანიშნავია, რომ ფლავონოიდების ნეიროპროტექტორული როლი ნაჩვენებია არა მხოლოდ ამილოიდური ნეირონულ კვდომაზე, არამედ ჟანგვითი პროცესების გაძლიერებით გამოწვეულ ნეირონების დაზიანებაზეც. გინკოს ექსტრაქტის ფლავონოიდებს აქვთ უნარი ოქსიდაციური სტრესისგან დაიცვან ჰიპოკამპის უჯრედები, ვინაიდან ისინი ააქტიურებენ ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობას, როგორიცაა სუპეროქსიდდიმუტაზა და გლუტათიონპეროქსიდაზა. ასევე კვლევებმა აჩვენა, რომ ყურძნის ფლავონოიდებს შეუძლიათ tau ცილების არანორმალური კონცენტრაციის ნეიტრალიზირება, ხოლო ნივრის ექსტრაქტის ფლავინოიდებს კი კასპაზა-3-ის აქტივობის შეფერხება, რომელიც აპოპტოზის კასკადში ერთვება [1;7].

პარკინსონის დაავადებისას ფლავონოიდებს შეუძლიათ ჟანგვითი სტრესის და მიტოქონდრიული დისფუნქციების დროსაც შეასრულონ ნეიროპროტექტორული როლი. კვლევებმა აჩვენა, რომ კვარცეტინი საგრძნობლად აუმჯობესებს მოძრაობით ბალანსს და კოორდინაციას, ააქტიურებს ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტებსაც და Na-K-ატფ-აზას მოქმედებას, აჩერებს უჯრედების კვდომას. მწვანე და შავი ჩაის მოხმარებისას მცირდება პარკინსონით დაავადების რისკი. ამასთან, მწვანე ჩაის ფლავინოიდური ექსტრაქტი ან გამოყოფილი ეპიგალოკატექინი ხელს უშლის დოფამინის შემცირებას და დოფამინერგული ნეირონების დეგენერაციას შავ სუბსტანციაში.

ცნობილია, რომ სხვადასხვა ტიპის ფლავონოიდებს აქვთ ჰანგტინგტონის დაავადების პრევენციის უნარიც. მაგ. ნარინგინი, ჰესპერიდინი და კვარცეტინი აუმჯობესებენ მეხსიერებას და აღადგენენ გლუტათიონის სისტემის ფუნქციონირებას ჰანგტინგტონის დაავადების 3-ნიტროპროპიონის მჟავით ინდუცირებით დროს. ციტრუსის ფლავინოიდების გამოყენებამ გაზარდა ინტრაუჯრედული გლუტათიონის კონცენტარცია[1] .

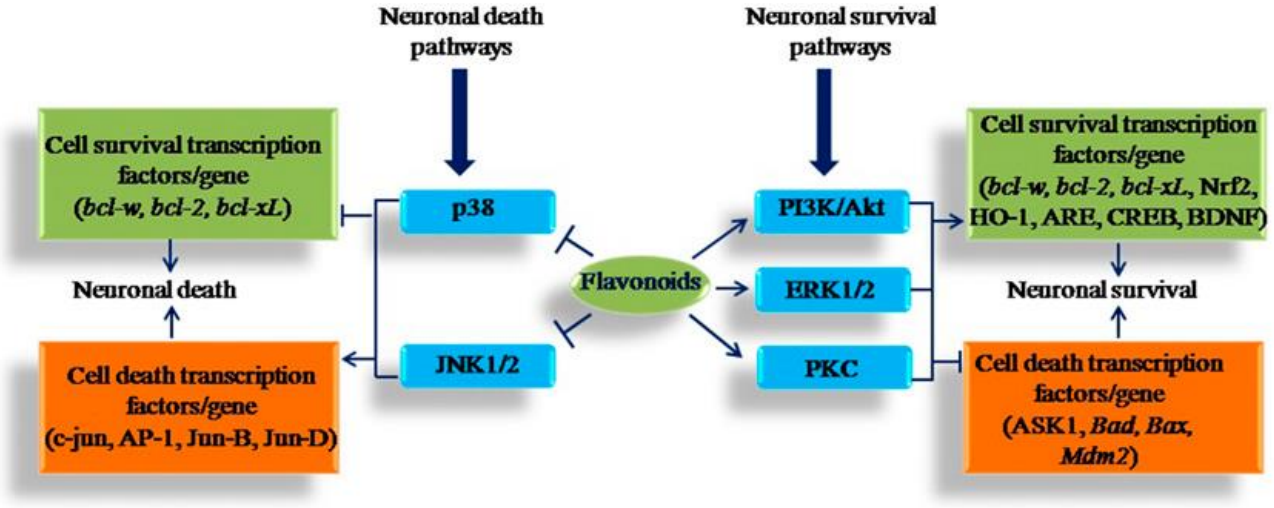
კვლევებმა აჩვენა, რომ გაფანტული სკლეროზის დროს ფლავონოიდებს, როგორც ბუნებრივ იმუნომოდულატორებს, შეუძლით შეამცირონ ცნს-ში მიმდინარე ნეიროანთებითი პროცესი და შეაფერხონ დემიელინიზაცია T-ლიმფოციტების აქტივობის რეგულირებით.

ექსპერიმენტების შედეგად დადგინდა, რომ ისეთი ფლავონოიდები, როგორიცაა ლუტეოლინი და EGCG (10 мг/мл) უზრუნველყოფენ ნეიროდაცვას, რაც გამოიხატება ნერვული სისტემის ანთებითი პროცესის შემცირებასა და აქსონალურ დაზიანების თავიდან აცილებაში. ამასთან, გს-ში T-ლიმფოციტების აქტივაციისათვის მნიკშვნელოვანია IL-1, ხოლო TNF-a - პასუხისმგებელია დემიელინიზაციაზე, ხოლო ფლავინოიდი კვარცეტინი არეგულირებდა იმუნურ რეაქციებს IL-1-ისა და TNF-a-ს გამოყოფის კონტროლირებით. ამავე დროს, ლუტეოლინი, კვარცეტინი და ფისეტინი 20-80 მმოლის ფარგლებში ამცირებენ მიელინის ფაგოციტოზს მაკროფაგების მიერ და ამ გზით შესაძლებელია გამოყენებული იქნას, როგორც გს-ის პროფილაქტიკური საშუალება. ამიოტროფული გვერდითი სკლეროზის დროს კი ფლავონოიდები ახდენენ NO-სინთაზას რაოდენობრივ შემცირებასაც.

## 4. ფლავონოიდების ნეიროპროტექტორული მოქმედების მექანიზმი

ცნობილია, რომ ფლავონოიდები ახორციელებენ ნეიროპროტექტორულ ეფექტს და ურთიერთქმედებენ ტვინის ქსოვილის სხვადასხვა უბნებთან. მათი ეს აქტივობა გამოიხატება ნეირონების დაცვით ოქსიდაციური სტრესისაგან და მოქმედებენ როგროც ანტიოქსიდანტები, შეუძლიათ ჩააქრონ ანთებითი პროცესები და მოდულირება გაუკეთონ უჯრედულ სასიგნალო გამტარ გზებს. შესაბამისად, ამცირებენ ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ნეიროდეგენერაციული დაავადებების რისკს. ფლავონოიდები ასევე იცავენ ნეირონებს ზოგიერთი ნეიროტოქსიკური პრეპარატებისაგან, რომელთა ტოსიკურობა გულისხმობს ოქსიდაციური სტრესის სტიმულირებას. სხვადასხვა ფლავონოიდს, მაგალითად ტანგერიტინს, EGCG -ს, გენისტეინს და რუტინს შესწევთ უნარი მოახდინონ 6-ჰიდროქსიდოფამინ (*6-OHDA*)-დამოკიდებული ნეიროტოქსიკურობის შემცირება პარკინსონის დაავადების შემთხვევაში. ამავე დროს, მნიშვნელოვნად მცირდება MPTP -ით (1-მეთილ-4-ფენილ-1,2,3,6-ტეტრაჰიდროპირიდინი) ნეიროტოქსიკურობა EGCG-ს და კვარცეტინი გამოყენებისას. ფლავონოიდები მოქმედებენ არა მარტო როგორც ანტიოქსიდანტები, არამედ მათ შესწევთ უნარი მოახდინონ უჯრედის სასიგნალო გზების მოდულირებაც. ცნობილი გახდა, რომ ფლავონოიდები ურთიერთქმედებენ რა ნიერონის უჯრედშიდა სასიგნალო გზების შემადგენელ კომპონენტებზე, ახდენენ ნეიროპროტექტორულ ეფექტებს. ფლავონოიდებისა და მათი მეტაბოლიტების

მოდულატორული მოქმედება უჯრედზე გამოიხატება მათი შესაძლებლობით პირდაპირი ზემოქმედება მოახდინონ უჯრედის სასიგნალო გზების პროტეინკინაზებსა და ლიპიდკინაზებზე. ამ გზების მასტიმულირებელი ან მაინჰიბირებელი მოქმედება პირდაპირ კავშირშია ნეირონულ ფუნქციასთან, ვინაიდან ცვლიან მთელი რიგი მოლეკულების ფოსფორილირების ხარისხსა და ასევე მოდულირებას უკეთებენ გენების ექსპრესიას. უჯრედულ სიგნალებში ასეთი მოლეკულებია : ფოფსფატიდილინოზიტოლ-3კინაზა/ Akt (PI3K/Akt), ექსტრაუჯრედული სიგნალით რეგულირებადი კინაზა (ERK), პროტეინკინაზა C (PKC), და ასევე უჯრედების ნეკროზის p38 და c-Jun N-terminal კინაზა (JNK). სხვადასხვა ფლავონოიდები ურთიერთქმედებენ ამ გზებზე და უზრუნველყოფენ ნეიროდეგენერაციისაგან უჯრედების დაცვას[ 1; 7; 8].




სურათი 1. *ფლავინოიდებით ნეირონების დაცვისა და დაღუპვის მოდულაცია. PI3K/Akt, ERK1/2 და პროტეინკინაზა PKC გზების აქტივაცია, რომელიც სტიმულირებს ნეირონების დაცვას ანტიაპოპტოზური ფაქტორების ინდუქციის და პროაპოპტოზური ცილების ინჰიბირების გზით. JNK და p38 - სტრესით აქტივირებული გამტარი გზები და ნეირონების დაღუპვა, რომელიც გამოწვეულია c-Jun და AP 1-ცილის გააქტივებით და იწვევენ აპოპტოზს და ნეირონების სიკვდილს. ამის გარდა, ფლავინოიდების მოქმედება JNK და p38 გზებზე პროტექტორული იქნება სტრესის სიგნალის დროს. AP 1 - გააქტივებული პროტეინი 1; ARE - ანტიოქსიდანტური ელემენტის რეაქცია; ASK1 - აპოპტოზის სიგნალის მარეგულირებელი კინაზა1; Bad - Bcl-xL/Bcl-2–ასოცირებული სიკვდილის პრომოტორი; Bax - BCL2-დაკავშირებული Xპროტეინი; bcl-w, BCL2 მსგავსი ცილა;*

ფლავონოიდები ახდენენ PI3K/Akt, ERK და JNK გზების გააქტიურებას და პროაპოპტოზური ცილების ( კალპაზა-9-სა და კასპაზა-3-ის აქტივობა) ინჰიბირებას, ასევე, აპოპტოზური სიგნალის მარეგულირებელი კინაზა-1-ის (ASK-1) აქტივობის დათრგუნვას,

მოქმედებენ Bax და Bad ცილებზე, გავლენას ახდენენ ტრანსკრიფციის ფაქტორებზე. ფლავონოიდებს ასევე შეუძლიათ გაზარდონ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა მექანიზმით, რომელსაც შეუძლია ჩართოს CREBP-ის ფოსფორილირება და გაზარდოს ტრანსკრიფციული ფაქტორის BDNF. JNK და p-38 არის უჯრედული სიკვდილის კომპონენტები, რომლებიც დაკავშირებულნი არიან ტრანსკრიფციაზე დამოკიდებულ აპოპტოზურ სიგნალიზაციაზე. ფლავინოიდებს კი აქვთ ანტიაპოპტოზური აქტივობა და აინჰიბირებენ JNK და p-38 გზას.

როგორც ითვლება ანთებით პროცესებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა გააჩნიათ სხვადასხვა სახის ნეიროდეგენერაციის განვითარებაში (83), სადაც გლიური უჯრედები ასრულებენ გადამწყვეტ როლს. გააქტივებული გლიური უჯრედები (მიკროგლია, ასტროგლია) გამოიმუშავებენ მთელ რიგ ციტოკინებსა და სხვადასხვა ანთებით მედიატორებს, რომლებსაც შეწევთ უნარი გამოიწვიონ ნეირონის ნეკროზი. ექსპერიმენტებით დადგინდა, რომ ფლავინოიდები ახდენენ NO-ს, TNF-a-ს, IL-1b-ს გამოყოფის დათრგუნვას და iNOS-ს ექსპრესიის ინჰიბირებას, ამცირებენ NADPH ოქსიდაზას აქტივობას და ჯანგბადის რეაქტიულ ნაერთებს. მაგ. ფისეტინი აინჰიბირებს p-38-ის ფოსფორილირებას და ლუტეოლინი IL-1b-ს პროდუქციას JNK გზის დათრგუნვით, ხოლო კვარცეტინი ახდენს ნერვული ანთების შემსუბუქებას NO-სინთაზას გენის ტრანსკრიფციის დაუნ-რეგულაციით NF-KB-ს ინჰიბირებით, რომელიც, თავის მხრივ, პასუხისმგებელია iNOS-ს ტრანსკრიფციაზე [1].

# გამოყენებული ლიტერატურა

1.Isha Solanki, Priyanka Parihar, Mohammad Lukman Mansuri, and Mordhwaj S Parihar; Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases; *Advances in Nutrition*, Volume 6, Issue 1, 1 January 2015, Pages 64–72, https://doi.org/10.3945/an.114.007500

2. De-Hyung Lee, Ralf Gold and Ralf A. Linker; Mechanisms of Oxidative Damage in Multiple Sclerosis and Neurodegenerative Diseases: Therapeutic Modulation via Fumaric Acid Esters; *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 11783-11803; doi:10.3390/ijms130911783 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109883

3. Bohena Adamczyk and Monika Adamczyk-Sowa; New Insights into the Role of Oxidative Stress Mechanisms in the Pathophysiology and Treatment of Multiple Sclerosis; Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2016, Article ID 1973834, 18 pages http://dx.doi.org/10.1155/2016/1973834

4. ნანა კოშორიძე, ქეთევან მენაბდე- ფუნქციური ბიოქიმია.

5. გურამ ლეკიაშვილი-ფლავონოიდების თვისობრივი ანალიზი ქართულ ღვინოში (საფერავი, რქაწითელი).

6. Pedro Freitas; Polyphenols and Neurodegenerative Diseases; Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Porto University.

http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.854.916&rep=rep1&type=pdf

7. Santa Cirmi, Nadia Ferlazzo, Giovanni E. Lombardo, Elvira Ventura-Spagnolo, Sebastiano Gangemi, Gioacchino Calapai and Michele Navarra; Neurodegenerative Diseases: Might Citrus Flavonoids Play a Protective Role; Molecules. 2016 Sep 30; 21(10). pii: E1312.
https://pdfs.semanticscholar.org/36a7/6c37a3fd8a26b97667e0c61f1b3f9487a79a.pdf

8. Kathyani Parasram; Flavonoids and Diarylheptanoids: Neuroprotective Activities of Phytochemicals; International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine, ISSN: 2297-6922, Vol. 6, pp 82-86; https://www.scipress.com/IJPPE.6.82