



## ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

<sup>1</sup>Абсаламова Зилола Нурмаматовна

<sup>2</sup>Абувова Дилрабо Бурибоевна

<sup>3</sup>Мамурова Мавлудахон Мирхамзаевна

<sup>4</sup>Касимов Арслонбек Атабаевич

Кафедра неврологии

Самаркандский государственный медицинский университет

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8103451>

### ARTICLE INFO

Received: 23<sup>th</sup> June 2023

Accepted: 29<sup>th</sup> June 2023

Online: 30<sup>th</sup> June 2023

### KEY WORDS

Болезнь Альцгеймера, эпифиз, мелатонин.

### ABSTRACT

Болезнь Альцгеймера (БА) является самой распространенной причиной тяжелых когнитивных нарушений пожилого возраста среди органических поражений головного мозга. Учитывая прогрессирующие темпы старения населения индустриально развитых стран с увеличением числа лиц, страдающих БА, проблема ее патогенеза и терапии приобретает не только медицинское, но и социальное значение. В данной статье предпринята попытка обобщить сведения, согласно которым одним из факторов, предрасполагающих к развитию БА, может служить недостаточная выработка эпифизом основного гормона мелатонина (МТ), а сам гормон правомерно использовать в качестве средства патогенетической терапии.

**Введение.** Эпифиз — непарная мозговая железа, в процессе эволюции превратившаяся в своего рода нейроэндокринный орган, трансформирующий фоторецепторную информацию в гормональный ответ. Образующийся в специфических клеточных элементах железы пинеалоцитах МТ синтезируется только в темноте и разрушается на свету, в силу чего участвует в организации базального циркадианного (циркадного) биоритма, определяя среди прочего динамику цикла сон — бодрствование. МТ обладает множеством чрезвычайно ценных фармакологических свойств. Помимо участия в организации циркадианного периодизма и длительности ночного сна, он оказался способен регулировать ряд физиологических функций ЦНС и внутренних органов, демонстрируя возможность его клинического применения в качестве лекарственного средства. Центральные и периферические эффекты МТ во многом реализуются посредством специфических МТ-рецепторов (1-го и 2-го типа).

Важной биологической особенностью эпифиза является его тесная связь с процессами старения как человека, так и высокоорганизованных животных. С годами железа, подобно тимусу, подвергается инволюции с нарастающим ограничением секреторной активности. Максимальный пик плазменной концентрации МТ в ночные



часы у людей отмечается в молодом и среднем возрасте (18—50 лет), в последующем возникает прогрессивное падение его продукции и нарушение ритма выработки.

У больных БА в отличие от лиц того же возраста с признаками физиологической старости наблюдаются заметные отклонения в нормальной деятельности эпифиза. Показаны не только более выраженное ослабление секреторных процессов, но и деформация рисунка ночной секреции МТ с вариациями положения пика выработки гормона. Степень снижения его ночного уровня прямо коррелирует с выраженностью психических нарушений у больных с деменцией.

Поскольку прежде, чем оказаться в плазме крови большая часть МТ предварительно секретируется в СМЖ, уровень его содержания в ней служит более четким критерием адекватной деятельности железы. При этом у больных с БА концентрация гормона в СМЖ оказывается гораздо ниже по сравнению со здоровыми. Более того, согласно наблюдениям некоторых исследователей, падение уровня МТ в СМЖ пациентов с БА регистрируется уже на доклинической стадии заболевания, благодаря чему этот показатель даже рекомендуют использовать в качестве раннего диагностического маркера грядущей болезни.

Описанные нарушения в работе эпифиза при БА могут определяться прогрессирующими дистрофическими процессами в ткани самой железы в виде нарастающей гибели пинеалоцитов, а также иметь внеэпифизарное происхождение. По мере старения происходит постепенное ухудшение в деятельности всей системы управления суточным периодизмом, в том числе контроля за эпифизарной секрецией, и эти расстройства в случае заболевания отличаются большей выраженностью.

Приведенные факты указывают на очевидную неполноценность в работе эпифиза при БА. Возникает вопрос — обладает ли основной гормон железы изначальной способностью улучшать познавательные процессы? Результаты экспериментов и исследований на людях позволяют дать положительный ответ. По нашим наблюдениям, МТ оказывает заметное оптимизирующее влияние на когнитивную деятельность мозга, улучшает память и обучение животных в водном лабиринте Морриса, а эпифизэктомия ухудшает эти показатели. После повторных приемов низких доз гормона у физически здоровых молодых людей наблюдается тенденция к увеличению объема зрительной и слуховой памяти. У лиц, перенесших в анамнезе черепно-мозговую травму, такой сдвиг приобретает вполне отчетливый, статистически значимый характер и сопоставим с эффектом традиционных ноотропных средств. Одновременно под влиянием МТ отмечается улучшение зрительного восприятия, особенно четкое у лиц старшей возрастной группы (свыше 50 лет). На наш взгляд, подобные сведения дают право отнести гормон к числу естественных усилителей когнитивной деятельности.

Ослабление секреторной активности эпифиза является, очевидно, не простым парафеноменом при БА, а одним из звеньев ее патогенеза. Наряду с другими факторами возникновению заболевания могут благоприятствовать системные нарушения и клеточные патохимические сдвиги, обусловленные недостаточной выработкой МТ и слабостью в первую очередь его нейропротективной роли.



С точки зрения системной организации БА представляется типичной хронопатологией в виде поломки нормальной структуры разного рода биологических ритмов, тогда как МТ уже априори за счет своих ритмстабилизирующих свойств должен ограничивать клинические проявления болезни.

Значение хронобиологического дефекта для возникновения и сохранения разнообразных нарушений в познавательной деятельности мозга рассматривалось нами ранее. Смысл приводимых в пользу этого аргументов сводился к двум основным положениям. Во-первых, в естественных условиях процессы памяти, восприятия, внимания имеют ритмическую природу, которая дезорганизуется при органической умственной недостаточности различного генеза. Во-вторых, ноотропные препараты с разным типом клеточного действия способны ослаблять дизритмические проявления, и такой эффект может быть составным элементом их специфической фармакологической активности.

Оба указанных момента имеют, очевидно, непосредственное отношение к обсуждаемому вопросу. И прежде всего нет сомнений в хронопатологической природе БА. Об этом неопровержимо свидетельствует то, что заболеванию в качестве почти обязательного симптома сопутствуют нарушения ночного сна. По сравнению с пожилыми людьми той же возрастной группы у больных БА чаще обнаруживается изменение архитектуры сна со значимым снижением доли медленноволновой и REM фаз, увеличением времени и частоты пробуждений. Выраженность инсомнии прямо коррелирует с прогрессирующим ухудшением памяти и других когнитивных показателей. При БА наблюдается поломка не только ведущего суточного биоритма сон — бодрствование, но и рассогласование его с циркадианной динамикой температуры тела, плазменного содержания глюкокортикоидных гормонов и т.д.

Причину характерной для БА дизритмии надо искать в патологических сдвигах, которые происходят в разных звеньях системы управления биоритмами и в первую очередь в самом эпифизе. Усиливающиеся с возрастом дегенеративные процессы в ткани железы и прогрессирующий дефицит МТ ведут к ослаблению его гипногенной и ритм-стабилизирующей активности. В то же время при заболевании, по-видимому, страдает функция водителя циркадианной ритмики супрахиазматических ядер гипоталамуса. У пожилых людей в этих ядрах выявлено снижение числа клеточных элементов, особенно резкое у дементных больных. Введение в область ядер крыс  $\beta$ -амилоидного пептида (БАП), которому придают основное значение в нейродегенерации при БА, дезорганизует ритм суточной локомоции у животных. Важно отметить, что такие нарушения устранялись МТ.

Между тем указанные ядра и эпифиз связаны тесными морфофункциональными отношениями. Получая при участии ядер норадренергическую иннервацию, железа в свою очередь посредством гуморального МТ управляет их работой. БА, по-видимому, присущи более грубые, чем при физиологическом старении, изолированные либо комплексные расстройства в активности единой ретино-гипоталамо-эпифизарной системы. Среди прочего из-за ослабления норадренергического контроля ритмоводителя за состоянием железы при заболевании возможно падение в ее ткани уровня предшественника МТ серотонина и усиление его энзиматической инактивации



посредством фермента МАО (тип А). Это, в конечном счете, влечет за собой ослабление выработки гормона.

Следовательно, сопутствующие БА нарушения во временной организации многих физиологических функций носят системный характер. Возникнув же первично на базе церебральной патологии, они, вероятно, в дальнейшем встраиваются в структуру болезни, превращаясь в ее патогенетическое звено.

Между тем эпифизарный МТ, будучи естественным хронобиотиком и синхронизатором колебательных процессов в организме, отчетливо ослабляет инсомнию, в том числе сопутствующую БА. У пожилых людей с соматической патологией, страдающих бессонницей, назначение уже низких доз (1—2 мг) МТ повышает качество ночного сна, облегчая засыпание и нормализуя его структуру [10, 34, 37]. Сходные результаты получены у больных с БА. После регулярного приема (от нескольких недель до нескольких месяцев) гормонального препарата (в дозах 3 или 6 мг ежедневно) и у них зарегистрировано улучшение показателей сна, совпадающее с заметной оптимизацией когнитивных функций. Правда, в одном из исследований под влиянием более высокой дозировки МТ (10 мг в день, в течение 2 месяцев) при БА отмечалась лишь тенденция к улучшению графически регистрируемого сна. Впрочем, отсутствие убедительного результата в указанной работе может быть вполне объяснено тем, что авторы использовали неадекватно высокую дозу гормона при отсутствии в этом случае линейной зависимости доза—эффект.

Если предположить, что дезорганизация биоритмов патогенетически связана с БА, то сама по себе нормализация ритмики любым, в том числе немедикаментозным путем, должна облегчать течение заболевания. Действительно, ритморганизующий эффект фототерапии или физическое ритмогенное воздействие в виде пребывания пациентов в низкочастотном электромагнитном поле могут ослаблять когнитивные расстройства.

Системность нейродегенеративной патологии типа БА подтверждается и тем обстоятельством, что снижение когнитивных функций зависит от вовлечения в патологический процесс многих мозговых структур, включая, помимо коры лобных и височных долей, ряд подкорковых лимбических ядер. Среди последних важную роль в организации процессов памяти играет гиппокамп. Одновременно эта структура обладает выраженными ритмогенными свойствами, выполняя функцию вторичного осциллятора, подчиненного сигналам ведущего ритмоводителя и ответственного за организацию психической активности во времени.

По данным магнитно-резонансной томографии, для БА весьма характерно уменьшение размеров гиппокампа. Знаменательно, что первые признаки атрофии удается обнаружить за несколько лет до развертывания полной клинической картины заболевания, поэтому они рассматриваются в качестве его надежного предиктора. В связи с тем, что БА характеризуется дезинтеграцией работы мозга, недостаточность мнестической и хронотропной активности гиппокампа способна служить фактором запуска болезненного процесса. Эпифизарный дефицит к этому предрасполагает, поскольку МТ обеспечивает надежную защиту гиппокампальных нейронов от повреждения.



Таким образом, на уровне целого мозга БА присущи как дезорганизация биоритмов, так и поломка слаженной, гармоничной деятельности мозговых структур. Оба вида расстройств среди прочего могут определяться недостаточной выработкой эпифизом МТ. Это подтверждается тем, что введение гормона извне облегчает восстановление ритмических процессов и улучшает деятельность имеющих ключевое значение для формирования памяти структур мозга.

### *Клеточные механизмы действия МТ*

По современным представлениям, в патогенезе БА важнейшее патогенетическое значение имеет отложение в мозговой ткани и стенках церебральных сосудов цитотоксического белка — бета-амилоидного пептида (БАП), который служит нерастворимым производным его хорошо растворимого предшественника. Этому процессу трансформации и отложению БАП в виде экстрацеллюлярных сенильных бляшек благоприятствует ряд факторов, среди которых — образование патологических форм аполипопротеина и гиперлипидемия. Характерным морфологическим признаком БА представляется также образование в нейронах фибриллярных клубков, являющихся измененными микротрубочками цитоскелета и состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка. Указанные морфологические сдвиги ведут к цитотоксическим последствиям, разными путями обуславливая дегенерацию нервных клеток. Значительную роль при этом играет и развитие оксидантного стресса.

Хотя происхождение органических и функциональных нарушений при БА на клеточном уровне окончательно не установлено, есть основания полагать, что определенный вклад в их генез вносит неполноценная деятельность эпифиза. В пользу этого говорят указания на возможность модификации эпифизарным гормоном процессов образования БАП и последствий его токсического влияния на функцию церебральных нейронов. Эти сведения можно объединить в две основные группы.

К первой из них относятся результаты опытов *in vitro* на клетках нейробластомы человека и культуре гиппокампальных нейронов крыс, согласно которым добавление МТ тормозит образование фибрилл амилоида. Под влиянием этого гормона частично реверсируется профибриллогенная активность аполипопротеина Е4 и уменьшается образование его нейротоксического комплекса с БАП. Потребление с водой МТ в течение нескольких месяцев трансгенными мышами, у которых моделировали амилоидогенез типа БА, тормозило образование в мозге амилоидного пептида, снижалась нитрификация белков и параллельно увеличивалась выживаемость животных, хотя у старых мышей МТ амилоидогенному эффекту не препятствовал. Кроме того, в связи с существованием связи между холестеринемией и амилоидной патологией при БА МТ отводят важное место в регуляции обмена холестерина.

Что касается другой группы фактов, то речь идет прежде всего о способности МТ препятствовать проявлениям токсичности БАП. В исследованиях на изолированных нейронах было показано, что гормон обеспечивает их успешную защиту от оксидантного стресса, провоцируемого патогенным белком. Он обладает хорошо аргументированной способностью служить «ловушкой» для свободных радикалов, выраженной даже лучше, чем у такого известного антиоксиданта, как витамин Е.



Угнетая процессы перекисного окисления липидов, МТ препятствует повреждению агрессивными формами кислорода мембран митохондрий. Заметим, что это действие осуществляется без участия специфических МТ рецепторов некоторыми его метаболитами. Образование одного из таких метаболитов — N-ацетил-5-метоксикинуринамина может нарушаться с возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях мозга.

Помимо указанных способов защиты, нейропротективные свойства МТ реализуются с привлечением и других механизмов. В частности, он понижает чувствительность N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов и тем самым ослабляет нейрональную эксайтотоксичность глутаминовой и квинолиновой кислот за счет ограничения чрезмерной аккумуляции внутриклеточных ионов кальция. В связи с этим интересно, что точно также гормон лимитирует нейродегенерацию, вызываемую омега-3 жирными кислотами, которую рассматривают в качестве экспериментального аналога соответствующих изменений при БА. Взаимодействуя с системой фосфорилирования, особенно с так называемыми стрессорными киназами, МТ ослабляет процесс тау-гиперфосфорилирования белков. У него выявлены отчетливые иммуномодуляторные свойства, обеспечиваемые через вмешательство в опиоидергическую передачу. Наконец, гормон может усиливать репаративные процессы в нервной ткани путем повышения выработки отдельных нейротрофинов и активации тирозинкиназных рецепторов.

Приведенные данные позволяют предположить, что возрастной дефицит МТ, особенно в случае БА, может быть предрасполагающим фактором для развития деменции. В этом случае особое значение имеет нарушение мнемоторной деятельности гиппокампа, которая находится под несомненным эпифизарным контролем, осуществляемым посредством МТ.

*Место гиппокампа в реализации активности МТ в отношении предупреждения развития деменции.* В 80-е годы С. Maurizi впервые высказал предположение, что сенильная деменция не просто связана с дисфункцией гиппокампа, но что дефекты в его пластичности при патологии вторичны и обусловлены хроническим дефицитом МТ. Многочисленные данные, полученные позднее, хорошо согласуются с этой точкой зрения.

На особую значимость гиппокампа указывают уже приводившиеся выше сведения о ранних атрофических изменениях в структуре при БА и ее лидирующем значении для организации процессов памяти. В дополнение к этому можно сослаться еще на несколько фактов. Так, у трансгенных мышей, используемых для моделирования БА, в гиппокампе отмечается наибольшая плотность сенильных бляшек, содержащих БАП. В гранулярных клетках этой структуры и лобной коре таких животных показано усиление оксидантного стресса и повышенное накопление ряда ингибиторных пептидов. Внутрижелудочковое введение крысам амилоидного пептида ухудшает у них память и обучение в водном лабиринте при одновременном нарушении холинергической иннервации гиппокампа и переднего неокортекса со снижением холинацетилазной активности. Предполагается также, что при БА именно в гиппокампе происходит наиболее активное образование нейротоксической



комбинации БАП и аполипопротеина E4, которая обуславливает усиление апоптоза нервных клеток.

МТ имеет непосредственное отношение к контролю за нормальной и патологически измененной деятельностью гиппокампа. В зубчатой извилине и пирамидных нейронах СА1 и СА3 полей структуры показаны оба типа (1 и 2) МТ рецепторов. Очевидно, с их помощью гормон в случае добавления к культуре гиппокампальной ткани крыс меняет частоту разрядов клеток, поскольку это действие устраняется специфическим блокатором рецепторов лузиндолом. Хроническое введение МТ новорожденным крысятам усиливает пролиферацию клеточных элементов в зубчатой извилине и повышает плотность отдельных субъединиц NMDA-рецепторов при непрямой мобилизации секреторной активности эпифиза за счет длительного экспонирования крыс в темноте. Напротив, функциональная эпифизэктомия (содержание животных при постоянном освещении) снижает антиоксидантную защиту гиппокампальной ткани старых, но не молодых, крыс. С другой стороны, по нашим наблюдениям, локальное повреждение у них дорсального гиппокампа ослабляет психотропную активность МТ.

Описанные ранее нейропротективные свойства МТ в полной мере распространяются и на патологические процессы в данной структуре. Как установлено на изолированных срезах гиппокампа крыс, добавление к ним МТ ослабляло депрессию синаптического ответа пирамидных нейронов на раздражение афферентных шафферновских волокон и одновременно снижало генерацию свободных радикалов, если то и другое развивалось при моделировании ишемической гипоксии. В опытах *in vivo* было обнаружено, что повторное введение крысам высоких доз МТ (10-20 мг/кг) предупреждало расстройства памяти и обучения и задерживало гибель клеток в СА1 и СА3 полях гиппокампа, наблюдавшиеся после контузионной травмы черепа. Гормон защищал гиппокампальные нейроны и от глутаматной эксайтотоксичности, тогда как эпифизэктомия потенцировала гибель клеток при моделировании инсульта путем окклюзии сонной артерии. Кроме того, применение гормона и его дериватов препятствовало гибели нейронов в гиппокампе, миндалине, периформной коре с уменьшением соответствующих поведенческих и биохимических нарушений, в случаях интоксикации, вызванной охратоксином, гомоцистеином, каиновой или квинолиновой кислотами. При этом ослаблялись процессы перекисного окисления липидов и происходило торможение апоптоза в результате инактивации проапоптического белка Вах, а также повышения уровня антиапоптического белка Bcl 2. Кроме того, предупреждалось падение некоторых субъединиц NMDA-рецепторов.

Посредством аналогичных механизмов гормональная защита осуществляется и при поражении гиппокампа при БА. Добавление МТ к культуре нейронов гиппокампа крыс предупреждает развитие апоптоза с конденсацией хроматина и фрагментацией ДНК, обусловленных препаратом БАП Абета. Уменьшению его токсичности сопутствовало также снижение активности лактатдегидрогеназы. У трансгенных мышей длительное (4 мес) введение МТ наряду с ослаблением мнестических нарушений уменьшало накопление внеклеточного БАП и повышало активность холинацетилазы во фронтальной коре и гиппокампальной ткани. При локальной



инъекции фибриллярного БАП в поле СА1 гиппокампа крыс возникала картина типичного оксидантного стресса, которому сопутствовал рост уровня нитратов, липопероксидов и провоспалительных цитокинов в структуре. Оральное применение МТ, как и препаратов витаминов С и Е, ограничи вало указанные патохимические сдвиги, причем гормон по активности явно превосходил традиционные антиоксиданты. Эпифизарный гормон оказался способен ослаблять перекисное окисление липидов и повышать уровень глутатиона в гиппокампе крыс параллельно с улучшением памяти и обучения при моделировании БА хроническим введением этилового алкоголя. В такой ситуации старые животные гораздо сильнее реагировали на МТ, чем молодые.

Имеются аргументы в пользу возможной связи описанной нейропротекции с патогенезом БА у людей. Как установлено посредством иммуногистохимической техники, в гиппокампе человека активно экспрессируются МТ1 и МТ2 рецепторы. Их плотность заметно снижена в пожилом возрасте, но особенно резко экспрессия нарушается при БА в пирамидных нейронах основных гиппокампальных полей и гранулярном слое структуры.

Таким образом, с помощью разных клеточных механизмов МТ противодействует как гиппокамальному амилоидозу, так и его последствиям, защищая гиппокамп от цитотоксического воздействия. Так как данная структура, выполняющая важную мнестическую функцию, одной из первых поражается при БА, есть достаточно оснований, чтобы связывать патогенез заболевания среди других причин с ограничением эпифизарного контроля за ее деятельностью. Следовательно, логично воспользоваться МТ для борьбы с нейродегенеративной патологией.

### *Терапевтические возможности МТ при БА*

Несмотря на очевидную целесообразность такого лечебного подхода, немногочисленные клинические исследования с использованием гормона пока не дали надежных результатов.

На протяжении последних лет попытки лечения БА с помощью МТ неоднократно предпринимались в ряде компетентных неврологических клиник. Полученные данные сводятся к тому, что использование гормонального препарата за счет его хронотропных свойств бесполезно в силу несомненной оптимизации ночного сна, ослабления повышенной депрессивности. Однако заметное улучшение когнитивных функций отмечается далеко не всегда. Это зависит от ряда причин и в первую очередь от дозы и длительности применения МТ. В доступных нам работах использовали относительно невысокие его дозировки (3 или 4 мг вещества ежедневно) в течение 3-4 нед. К тому же исследования проводились на достаточно ограниченных (7-10 человек) группах больных с деменцией разной выраженности. Если прибегали к более высоким суточным дозам МТ (до 10 мг), а терапия продолжалась дольше (2-3 года), то выше оказывалась и результативность лечения.

Хотя клинические данные не совпадают с ожидаемыми на основе экспериментальных находок терапевтическими возможностями МТ, это не должно становиться препятствием для дальнейшего поиска в этом направлении. Воздержаться от излишнего скептицизма позволяет клинический эксперимент, проведенный D.



Cardinali и соавт. Под их наблюдением находились двое мужчин, являвшихся гомозиготными близнецами и страдавшими генетически обусловленной БА одинаковой степени тяжести. Оба пациента получили тождественную традиционную фармакотерапию, однако одному из них в течение длительного времени (36 мес) назначали дополнительно МТ (по 6 мг/сут). В итоге, после окончания такого курса лечения у этого больного констатировали умеренное улучшение памяти и более легкий вариант заболевания, чем у его родного брата.

Основанием для сдержанных оценок лечебных достоинств МТ, вероятно, служит также значительная вариабельность в индивидуальной чувствительности к нему пациентов, которую отмечают многие исследователи. Тому, на наш взгляд, возможно два объяснения.

Во-первых, в тяжелых случаях БА, когда нейродегенеративный процесс зашел слишком далеко, любую фармакотерапию надо признать малоуспешной, если не бесполезной. Подтверждением служит проведенный нами анализ литературы, посвященной лечению БА препаратами Гинкго билоба, являющимися сегодня признанными ноотропными средствами. Они оказываются эффективными преимущественно при лечении умеренно выраженных дементных расстройств. Это позволяет не сомневаться в целесообразности использования МТ преимущественно с профилактическими целями на ранних стадиях заболевания. С этим хорошо согласуются аналогичные выводы из экспериментальной работы, базирующейся на моделировании БА у трансгенных мышей.

Во-вторых, индивидуальный подход к терапии БА препаратами МТ для повышения ее результативности, по всей видимости, требует предварительного выявления пациентов с более выраженной формой эпифизарной недостаточности. Такие лица должны изначально обладать особенно грубыми нарушениями в секреторной активности эпифиза либо (предположительно генетически детерминированными) дефектами в числе и аффинности специфических МТ-рецепторов.

Однако очевидно, что, исходя не только из теоретических предпосылок, МТ обнаруживает антидементные свойства. Правда, они пока нуждаются в надежном клиническом обосновании с помощью рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований.

**Выводы:** Таким образом, к настоящему времени получено достаточное количество экспериментальных и клинических доказательств патогенетической связи БА с возрастным ухудшением функции эпифиза. Установлено, что основной гормон эпифиза — МТ способен предупреждать развитие нейродегенеративных процессов в мозге за счет ограничения амилоидогенеза и токсического влияния  $\beta$ -амилоидного пептида на нервные клетки, что дает основание рекомендовать его в качестве потенциального лечебного средства в комплексной терапии БА.



## References:

1. Akramova D. et al. Stroke incidence and association with risk factors in women in Uzbekistan //Cerebrovascular Diseases. – Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland : Karger, 2017. – T. 43.
2. Bobomuratov T.A., Sharipova O.A., Akramova N.T. Assessing the impact of secondary prevention among boys with bronchiectasis and delayed pubertal development // Science and Innovations in the Globalized world. San Diego, 2016. Vol. 1. P. 114-119.
3. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus.//American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10(7) 473-478.
4. M. I. Kamalova, N.K.Khaidarov, Sh.E.Islamov, Pathomorphological Features of hemorrhagic brain strokes, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp. 101-105
5. Kamalova Malika Ilkhomovna, Islamov Shavkat Eriyigitovich, Khaidarov Nodir Kadyrovich. Morphological Features Of Microvascular Tissue Of The Brain At Hemorrhagic Stroke. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020. 2(10), 53-59
6. Khodjiev D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. Complex evaluation of clinical and instrumental data for justification of optimal treatment activities in patients with resistant forms of epilepsy. American Journal of Research. USA. № 11-12, 2018. C.186-193.
7. Khodjiev D. T., Khaydarova D. K. Clinical and neurophysiological characteristics of post-insular cognitive disorders and issues of therapy optimization. Central Asian Journal of Pediatrics. Dec.2019. P 82-86
8. Kasimov, Arslanbek; Abdullaeva, Nargiza; Djurabekova, Aziza; Shomurodova, Dilnoza//Features of diagnosis and clinic of post-traumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366) . Jul-Sep2020, Vol. 12 Issue 3, p1788-1792. 5p.
9. Kasimov Arslanbek Atabaevich, Bozorova Sabohat Normo'min qizi, & Gulkhayo Eshmatovna Zhumanova. (2022). Results of a study of clinical and neurophysiological changes in patients with post-traumatic epilepsy with concomitant somatic diseases on the basis of complex drug therapy. World bulletin of public health 10, 186-190
10. Kasimov Arslanbek Atabaevich. (2022). Dynamics of clinical and neurophysiological changes against the background of complex medical therapy in patients with posttraumatic epilepsy with concomitant somatic diseases. Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal, 2(03), 78–87.
11. Khudaynazarova Muattar Tokhirjonovna, Ruziyev Jononbek Elmurodovich, & Kasimov Arslanbek Atabayevich. (2022). Peculiarities of diagnosis and clinical picture of posttraumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. *World bulletin of public health*, 10, 121-126.
12. Uralov, F. S. ., Khurramov, M. B. ., Kasimov, A. A. ., & Mamurova, M. M. . (2022). Modern Methods of Epilepsy Treatment and Prevention of Tactical and Therapeutic Errors in Epilepsy Treatment. *International Journal Of Health Systems And Medical Sciences*, 1(4), 374–377.



13. Шомуродова Д. С., Джурабекова А. Т., Мамурова М. М. Особенности и прогноз поражения нервной системы у беременных женщин с преэклампсией характеризуемые методами функциональной диагностики //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
14. Мамурова, М., Рузиева, Ш., Олланова, Ш., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2015). Клинико-неврологические особенности Хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных Артериальной гипертензией, у пациентов молодого возраста. Журнал вестник врача, 1(4), 39–42.
15. Мамурова М. М., Джурабекова А. Т., Игамова С. С. Оценка когнитивных вызванных потенциалов головного мозга (р-300) у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 1.
16. Rakhmonova H.N., Rakhmonov Z.M. Innervation Relationships of the Gallbladder Nerve Apparatus with Spinal and Rheumatic Nerve Ganglia (Literature Review). Eurasian Medical Research Periodical, 18, 105-108.
17. Рузиева, Ш., Мамурова, М., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2016). Клиническая характеристика больных с транзиторными ишемическими атаками. Журнал проблемы биологии и медицины, (2 (87), 79–82.