

*Белый М.Ю.*

## **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Прихожий С.С.*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей памяти, способности к мышлению, речи и ориентации во времени и пространстве. Больные с БА создают значительную экономическую нагрузку на общество, систему здравоохранения, систему социального обеспечения, а также снижают качество жизни членов семьи, ухаживающих за пациентами с БА. В настоящее время отсутствуют лекарственные средства, способные значительно замедлить прогрессирование БА или предотвратить её.

Основной причиной развития БА считается накопление в головном мозге (преимущественно в области фронтальной коры и гиппокампа)  $\beta$ -амилоидного белка (А $\beta$ ), обладающего нейротоксичностью и способностью к спонтанной агрегации с формированием бляшек. Значительную роль в патогенезе БА играет окислительный стресс, связанный с нарушением функционирования митохондрий клеток центральной нервной системы (ЦНС), дефицитом антиоксидантов и повышенным образованием активных форм кислорода (АФК).

В связи с экономической и социальной значимостью БА ведутся активные исследования, направленные на поиск новых лекарственных препаратов. Внимание исследователей ряда стран сосредоточено на ингибиторах карбоангидразы (ИК) – препаратах, ингибирующих одноименный фермент, который катализирует гидратацию диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) с образованием бикарбонат-иона (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) и протона (H<sup>+</sup>). В настоящее время ИК применяются для лечения глаукомы, горной болезни, для снижения внутричерепного давления, в качестве мочегонных средств.

В многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было выявлено нейропротекторное действие ингибиторов карбоангидразы (ИК), реализуемое главным образом через уменьшение продукции активных форм кислорода, преимущественно – пероксида водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), способного действовать внутри клетки в качестве вторичного посредника. Нарушая гиперпродукцию АФК в митохондриях нейронов, ИК предотвращают выход из митохондрий цитохрома С, который посредством последовательной активации каспаз приводит к конденсации ядерного хроматина и фрагментации ДНК, запуская процессы апоптоза клетки. Данный механизм характерен не только для нейронов, но и для других клеток ЦНС – например, микроглии, активация которой  $\beta$ -амилоидным белком приводит к прогрессированию нейродегенеративных изменений. Доказанным является и не прямое нейропротекторное действие ИК – они способствуют вазодилатации на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) ЦНС и улучшению мозгового кровотока, тем самым способствуя освобождению нейронов головного мозга от накопленных продуктов метаболизма, замедляя образование новых амилоидных бляшек. Посредством регуляции ионного гомеостаза, снижения рН внеклеточной жидкости, изменения активности ионных каналов, регуляции работы рецепторов ГАМК и NMDA-рецепторов модулируются процессы возбуждения и торможения в ЦНС, а также оказывается положительное воздействие на функционирование нейронов.

Ингибиторы карбоангидразы являются перспективными ЛС для терапии болезни Альцгеймера, поскольку доказана их терапевтическая эффективность на моделях БА *in vivo* и *in vitro*, имеются значительные сведения о их фармакодинамике и фармакокинетике, о побочном действии, а также о способности некоторых из них (ацетазоламид, метазоламид) проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и эффективно реализовывать своё действие в ЦНС.