

# Antioksidandid Alzheimeri tõve ennetuses ja ravis

Marju Raukas<sup>1</sup>, Reili Rebane<sup>1</sup>, Ülla Linnamägi<sup>2</sup>, Ello Karelson<sup>3</sup> –

<sup>1</sup>TÜ arstiteaduskond, 5. kursus,

<sup>2</sup>TÜ närvikliinik, <sup>3</sup>TÜ biokeemia instituut

**Võtmesõnad:** Alzheimeri tõbi, oksüdatiivne stress, ravi, tokoferool, *Ginkgo biloba*, melatoniin, lipohape

**Alzheimeri tõbi (AT) on levinuim dementsuse põhjus. Eestis on AT ravimitena praegu kasutusel atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid ja NMDA-retseptori antagonistid. AT patohistoloogiliste muutuste nurgakivi, amüloid  $\beta$  peptiidide kuhjumine, on ilmselt nii oksüdatiivse kahjustuse põhjus kui ka tagajärg. Antioksidantsetel preparaatidel –  $\alpha$ -tokoferool, *Ginkgo biloba* ekstrakt, lipohape, melatoniin jt – on *in vitro* ja loomudelitel teostatud katsed näidanud küll nende tõhusust, kuid tõendus põhise ravina soovitamiseks jääb see siiani tehtu alusel siiski väheseks. Õigustatud on edasised uuringud inimestel, v.a E-vitamiini puhul, mille kasutamise efektiivsus ja pikaajaline ohutus AT puhul on praeguste andmete toetudes küsitav.**

Alzheimeri tõbi (AT) on kõige sagedasem neurodegeneratiivne haigus. Histoloogiliselt täheldatakse AT poolt kahjustunud ajus sünapside kadu ja neuronite arvu vähenemist. Viimane avaldub just ajukooses, hipokampus ja mandelkehas. AT-le on iseloomulik ka amüloid  $\beta$  peptiidide ( $A\beta$ ) ekstratsellulaarne

ladestumine amüloidnaastudena. Intraneuronaalselt ladestub hüperfosforüülitud valk tau, millest moodustuvad neurofibrillaarsed kämbud (1).

Varase algusega perekondlikud AT vormid on seotud autosoom-dominantse amüloidprekursorproteiini (APP) ning preseniliin 1 või 2 geenide mutatsiooniga. Need juhud moodustavad vaid väikse osa ( $\leq 5\%$ ) kõikidest AT-juhtudest ning avalduvad tavajuhul noorematel kui 65aastastel. Sporaadiline ehk mittegeneetiline vorm annab enamiku AT-juhtudest (2).

Erinevalt nt kardiovaskulaarsetest haigustest on AT ravimeid ravimiturul vähe. Tõhusaks ravimiuuringutes ja seega ka dementsuse ravimiseks kasutusõiguse saanud on memantiin kui NMDA (N-metüül-D-aspartaat) kaltsiumikanali blokaator ning atsetüülkoliinesteraasi (AChE) inhibiitorid donepesiil, galantamiin ja rivastigmiin.

## OKSÜDATIIVNE STRESS NING ANTIOKSIDANDID AJUKOES

Oksüdatiivne stress (OS) on biomolekulide ülemäärane oksüdatsioon reaktiivsete hapniku- (ROS) ja lämmastikuosakeste (RNS) toimel, mis viib rakukahjustusteni. ROSid ja RNSid – superoksiid- ( $O_2^-$ ), hüdroksüülradikaalid (OH $\cdot$ ), vesinikperoksiid ( $H_2O_2$ ) ja lämmastikoksiid (NO) – on normaalsed rakuainevahetuse kõrvalproduktid, millel on palju sihipäraseid funktsioone peremeesorganismi kaitsmisest (nn oksüdatiivne purse) neuronaalse signaaliülekaneni (NO virgatsainena). Pro- ja antioksidantsete mehhanismide tasakaalu häirumisel kujunev OS

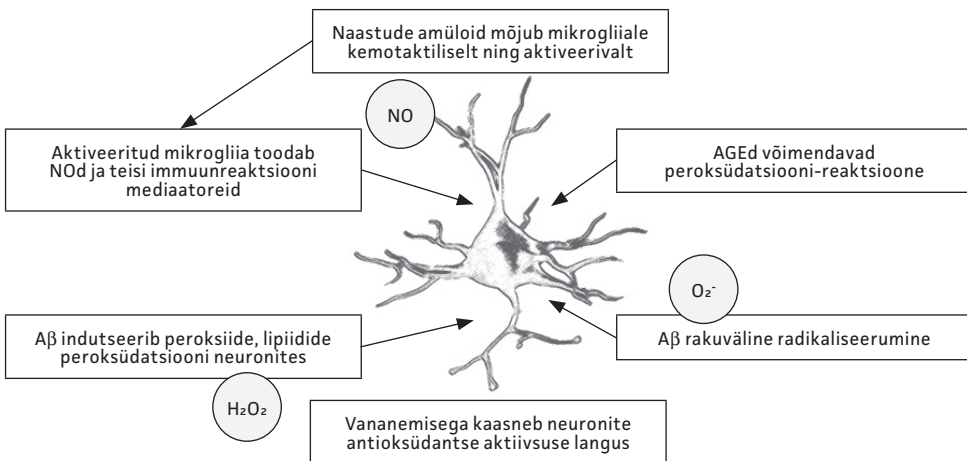
võib kahjustada DNAd, põhjustades sellega mutatsioone replikatsiooniprotsessis, samuti struktureid muutusi ensüümvalkudes ning membraanlipiidides. Mitmeid närvisüsteemi haigusi, sealhulgas ATd, peetakse OSi tagajärjeks (3). Aju on eriti tundlik oksüdatiivsete protsesside suhtes järgmistel põhjustel (4):

- kesknärvisüsteemi (KNS) neuronid sõltuvad energiatootmisel peaaegu täielikult oksüdatiivsest fosforüülimisest, peamisest ROSide allikast. Aju, moodustades vaid 2% kehamassist, tarbib 20–25% organismi poolt omastatud hapnikust (5);
- täiskasvanu aju on glükoos peamine toitainet, mistõttu tema metabolismi tase ja oksüdatiivse fosforüülimise käive on suured;
- neuronite membraanid sisaldavad suurtes kontsentratsioonides polüküllastamata rasvhappeid, mis peroksüdeeritakse ROSide poolt;
- aju on katalüütilise raua kontsentratsioon suur ning viimane on muutuva oksüdatsiooniastmega reaktiivne element, mis võib katalüüsida reaktsioone hapnikuga ja ROSide tootmist;
- aju antioksidantsete kaitseensüümide tase on teiste kudede võrreldes madal.

**OKSÜDATIIVNE STRESS ALZHEIMERI TÕVE PATOGENEESIS**

Hüpotees, et vabad radikaalid võivad osaleda AT patogeneesis, tulenes algselt ROSide tõestatud osalusest vananemises ning eelkõige ajuga seotud patoloogiates. OSi patogeneetilise rolli toetuseks koguneb järjest enam histopatoloogilisi ning eksperimentaalseid tõendeid (6):

- neuronid on OSi suhtes erakordselt tundlikud;
- vabade radikaalide kahjuliku toime kohta AT-patsientide ajukoos on rohkelt kinnitust, näiteks mitokondriaalse ja tuumadna kahjustus, oksüdeeritud valkude ning lipiidide kõrge tasemel, glükosüülimise lõpp-produktide teke (*advanced glycation end-products*, AGE);
- nimetatud muutused ilmnevad haiguse teiste patoloogiliste väljendustega võrreldes suhteliselt varakult;
- „vabade radikaalide püüdjad” vähendavad Aβ toksilisust;
- Aβ agregeerub vabade radikaalide toimel ning on võimeline ise selles vormis vabade radikaalide olemasolu korral peptiide tootma; ning samas on võimeline OSi esile kutsuma;
- apolipoproteiin E (ApoE) ε4 alleeli genotüüp on AT oluline riskitegur, seostub



**Joonis 1.** Aβ poolt indutseeritud neuronite OS Alzheimeri tõve puhul (modifitseeritud viite 3 järgi). Aβ – amüloid β peptiid, AGE – glükosüülimise lõpp-produkt

OSi kõrgema tasemega ajus (7). ApoE geenitüüp määrab aju oksüdatiivse staatuse;

- antioksidantide (AO) ning rauakelaatorite kasutamine on andnud positiivseid ravitulemusi.

Kuigi tõendid ROSide esinemise kohta AT patogeneesis on üheselt selged, ei ole teada, kas vabad radikaalid on üks haigusprotsessi peamisi põhjuseid või teiste patogeneetiliste mehhanismide tagajärg. Usutavasti on mitmete närvihaiguste – AT, aga ka Parkinsoni tõve, amüotroofilise lateraalskleuroosi ning Huntingtoni tõve – tekkel olulised spetsiifiline (geneetiline) teatud molekuliga seotud defekt ning vanusest tulenev liigne vabade radikaalide tootmine (6).

Levinuim AT patogeneesi hüpotees, amüloidkaskaadi teooria, peab A $\beta$  teket olulisimaks haiguspõhjuseks (vt jn 1). Järjest enam on aga tõendeid, et kuigi see hüpotees on potentsiaalselt tõene pärilikel AT-juhtudel, ei pruugi ta kehtida hilise algusega sporaadilise AT korral (8).

AT puhul on täheldatud morfoloogilisi muutusi mitokondrites, kusjuures kahjustused jäävad AT poolt haavatavatesse aju osadesse: hipokampusse, neokorteksisse (9). Mitokondrid on peamine ROSide tekkekoht rakus, mitokondrite funktsioonihäire on OSi tähtsaim põhjus AT puhul. AT-haige ajus mitokondrites kuhjuv A $\beta$  põhjustab omakorda ROSide tootmise suurenemist (10).

Agregeerunud A $\beta$  oligomeeril on oluline roll neuronite funktsioonihäires ja surmas (11). On pakutud mitmeid A $\beta$  tekkest tulenevaid rakusurma mehhanisme: kaltsiumi rakusisene akumulatsioon, ROSide ja RNSide kontsentratsiooni suurenemine, vähenenud membraanivoolavus, tsütoskeleti- ja tuumamuutused, redoksaktiivse raua kõrge tase, põletikuliste või autoimmuunprotsesside aktiveerumine, suurenenud tundlikkus apoptoosi suhtes. Ilmselt on ROSid peamised neurodegeneratsiooni algatavad ja edendavad vaheühendid AT puhul (12).

A $\beta$  agregatsioon kutsub esile metallide poolt katalüüsitava ROSide tootmise. Autooksidatsioon saab valke modifitseerida ning

A $\beta$  fibrillide teket suurendada. A $\beta$  oligomeerid interakteeruvad AGEdega, suurendades veelgi ROSide tootmist. ROSist indutseeritud lipiidide peroksidatsioon omakorda inhibeerib tau-valgu defosforüülimist, soodustades nii hüperfosforüülitud tau-valgu ning neurofibrillaarsete kimpude teket. ROSid häirivad ioonide homöostaasi, mille tulemusena suureneb potentsiaalselt toksilise raku sisese Ca<sup>2+</sup> kontsentratsioon (12).

### ANTIOKSIDANTIDE KASUTAMISEST ALZHEIMERI TÕVE RAVIS JA ENNETUSES

Eestis on AT ravimitena registreeritud ainult AchE inhibiitorid ja NMDA-retseptori antagonistid (13).

AT patogeneesis võib ApoE  $\epsilon$ 4 alleeli seostada vähenenud endogeense antioksidantse kaitsevõimega. On võimalik, et AOde efektiivsus on suurim just  $\epsilon$ 4 alleeli kandvatel isikutel: kliiniliselt on näidatud AO-ravi positiivset toimet  $\epsilon$ 4-seotud haigusseisundite (AT, südamepõrgarteritõbi, peatraumad, insult jms) puhul. Puhastatud ApoE kaitseb rakke A $\beta$ -st indutseeritud toksilisuse eest. AO-ravist saavad tõenäoliselt enim kasu need, kes on OSi suhtes vastuvõtlikumad. Seega võiks OSid kasutada oksüdatiivse kahjustusega kulgevate seisundite suure riski ja ApoE  $\epsilon$ 4 alleeli koosinemise korral haiguse varases ning asümptomaatilises staadiumis (7).

Kasulikke neuroprotektiivseid OSid saab klassifitseerida järgmiselt (3):

- **otsesed AOd** – ühendid, mis toimivad moodustunud vabadesse radikaalidesse keemiliselt, nt tokoferoolid, mangaani sisaldavad katalaasi/superoksiidi dismutaasi mimeetikumid, karoteen, retinool jt;
- **kaudsed AOd** – ühendid, mis ennetavad vabade radikaalide teket, nt kaltsiumiantagonistid, dopamiinireseptori agonistid,ioonkelaatorid jt;
- **metaboolsed AOd** – ühendid, mis vähendavad kahjustuse ulatust, vähendades vabade radikaalidest tingitud sekundaarset metaboolset koormust, nt karnitiin, lipoaat, ubikinoon.

## MELATONIIN

Melatoniniil on teada tugevad antioksüdatiivsed omadused. Lastel on melatonini sekretsioon suur, vananedes see väheneb. Näidatud on melatonini 90%-ne langus üle 70aastastel tervetel isikutel võrreldes noortega (14). Sünteesituna vastutab see neurohormoon tuju, une, seksuaalse käitumise, reproduktiivsete protsesside, immunoloogilise funktsiooni ja ööpäevase rütmi eest (15). Viimasel kümnendil on melatoniniil leitud uus toime – mõju mitokondrite homöostaasile. See võib osaliselt seletada tema kaitsvaid omadusi haiguslike seisundite puhul nagu Parkinsoni tõbi, epilepsia, AT. Nende patoloogiate korral tekib OSi tõttu mitokondrite kahjustus ja düsfunktsioon ning vabade radikaalide tootmise intensiivistumine. Melatoniin on võimeline püüdma erinevaid ROSe ja RNSe, stimuleerima antioksüdatiivseid ensüüme. Tänu sellele suudab melatoniin soodustada raku terviklikkuse säilimist ja pikendada tema eluiga (16).

Melatoniniil on roll ka AT patogeneesis. On näidatud, et melatoniin inhibeerib A $\beta$  sekundaarse  $\beta$ -lehelise struktuuri, pidurdades A $\beta$ 40/42 fibrillide formeerumist molekulaarsel tasemel, ka fibrillide moodustumist kiirendava apoE  $\epsilon$ 4 alleeli olemasolu korral. Seega toimib melatoniin neuroprotektiivselt, olles antiämüloidogeenne ja otsene ning ka kaudne AO, kuna stimuleerib antioksüdantseid ensüüme. Mitmetel teistel AODEL ei ole otseseid antiämüloidogeenide omadusi, seega võib melatonini vaadelda AT potentsiaalse raviainena (14).

Liu jt (17) näitasid melatonini hulga vähenemist AT-patsientide liikvoris. Kuigi melatonini kontsentratsioon oli vähenenud ka tervete üle 80 aasta vanuste isikute *post mortem* liikvoris, oli AT puhul langus märgatavam. Oluliselt oli melatonini hulk vähenenud neil AT-patsientidel, kes olid homo-sügootsed alleeli apoE- $\epsilon$ -4/4 suhtes (14).

Teadaovalt väheneb melatonini produktsioon eakatel. Mahlbergi jt (18) korraldatud uuringus mõõdeti käbinäärme kaltsifikatsiooni kui individuaalset melato-

niinidefitsiidi markerit. Kaltsifitseerumata käbinäärmekeoe suurus oli AT-patsientidel tunduvalt väiksem võrreldes teiste kognitiivsete häiretega patsientide ja kontrollisikutega. Välja pakutud on väide, et vananemine on sündroom, mis tekib melatonini sisalduse vähenemise tõttu (19).

Melatonini hea lahustuvus vesi- ja lipiidkeskkonnas võimaldab tal jaotuda kõigis rakuosades. Lisaks on ta võimeline läbima hematoentsefaalbarjääri ja sisenema KNSi. Uuringud on toonud välja pikaajalise melatoniniinmanustamise mõju mäluhäirete vähenemisele. AT loomudelites on leitud, et melatonini manustamise mõjul kolinergilise süsteemi toimimine paraneb, A $\beta$ -st indutseeritud apoptoos väheneb ja antioksüdatiivne potentsiaal taastub (20). Quinni jt (21) korraldatud uuringus näidati aga, et melatoniin ei avalda oma antioksüdantseid ja antiämüloidogeenide omadusi, kui A $\beta$  ladestumine on juba toimunud. Need tulemused vähendavad melatonini kasutamismõimalusi väljakujunenud AT ravis.

Inimestel on melatonini kasutatud üksikutes vastuolulisi tulemusi andnud kliinilistes uuringutes. On näidatud nii paranenud funktsionaalset võimekust ja und, AT progresseerumise aeglustumist kui ka täielikku toime puudumist (21). Kuivõrd *in vitro* ja loomudelitel tehtud katsed on näidanud melatonini olulist neuroprotektiivset toimet, on edasised uuringud inimestel õigustatud.

## E-VITAMIIN

$\alpha$ -tokoferool, üks kaheksast E-vitamiini isovormist, on teadaolevalt kõige potentssem rasvlahustuv AO looduses. Aastaid arvati, et  $\alpha$ -tokoferool on ainult lipiidide peroksuülradikaalide neutraliseerija ning selle kaudu peamine AO ateroskleroosi preventsionis. Hiljuti on  $\alpha$ -tokoferoolil leitud lisaks palju teisi rolle, mis ei hõlma ainult antioksüdatiivseid funktsioone. Nimelt võib  $\alpha$ -tokoferool olla ka prooksidant, mis osaleb rakkude signalisatsioonis ja geenide ekspressiooni regulatsioonis. E-vitamiini omadused an-

navad alust oletada tema lisamanustamise tõhusust eri krooniliste ning OSi poolt indutseeritud haiguste puhul nagu südamehaigused, kasvajak ja AT (22, 23).

E-vitamiini peamised toitelised allikad on taimsed: päevalilleseemned, oliiviõli ja mandlid, mis sisaldavad suures koguses  $\alpha$ -tokoferooli. Vastuolulisus E-vitamiini kliiniliste uuringute tulemustes võib tuleneda erinevate annuste ja isovormide kasutamisest (naturaalne *vs* sünteetiline ja/või tokoferoolide isovormide segu).  $\alpha$ -tokoferooli L- ja D-stereoisomeeride segu ning loodusliku D-isomeeri biosaadavus, küllastuskineetika erinevad, kusjuures segu on selles sisalduvate L-isomeeride tõttu tõenäoliselt väiksema terapeutilise aktiivsusega (24). Samuti on E-vitamiini biosaadavus individuaalne, tulenedes erinevatest geneetilistest ja keskkonnateguritest.

E-vitamiin on kvantitatiivselt kõige olulisem AO ajukoos. E-vitamiin piirab oksükahjustust ainult ulatusliku OSi tingimustes, olukorras, kus on intensiivne vabade radikaalide juurdevool võrreldes E-vitamiini kontsentratsiooniga. Võrreldes tervete samaealiste isikutega on näidatud AT-haigetel  $\alpha$ -tokoferooli kontsentratsiooni vähenemist liikvoris. Vähenenud E-vitamiini liikvorikontsentratsiooni korral täheldati AT-patsientidel suurenenud tundlikkust *in vitro* oksüdatsiooni suhtes ja suuremat *in vivo* lipiidide peroksüdatsioonimarkerite kontsentratsiooni (5).

AO-ravi tõhusus avaldub AT varastes staadiumites. E-vitamiini võimet vähendada OSi ja aeglustada amüloidi deponeerumist on otseselt näidatud transgeensete AT-haigete hiirte mudelil. Kui mudeli noortele hiirtele manustati E-vitamiini, märgati olulist A $\beta$  taseme langust ja amüloidi deponeerumise vähenemist. Kui aga hiirtele anti E-vitamiini vanemas eas, ei olnud uuringu- ja platseeborühma vahel olulist erinevust (25). 6 prospektiivset uuringut, mis vaatlesid E-vitamiini tarbimise ja AT-riski seoseid, hõlmasid 15 948 patsienti. 4 uuringut näitasid E-vitamiini positiivset toimet AT tekke pidurdajana, 2 aga sellist tulemust ei andnud.

Kokkuvõttes seostati väiksemat AT-riski suurenenud E-vitamiini tarbimisega toidu kaudu, aga mitte toidulisandina. See tulemus lubab oletada, et erinevate tokoferooli isovormide kombinatsioon võib olla olulisem oksükahjustuse ja AT eest kaitsmisel kui  $\alpha$ -tokoferool üksi (11). Ootamatult selgus, et E-vitamiini kaitsev efekt ilmnis vaid isikutel, kes ei kandnud ApoE  $\epsilon$ 4 alleeli (26).

Rotterdamis korraldatud prospektiivses rahvastiku-uuringus analüüsiti seost AT ja antioksüdantsete vitamiinide tarbimise vahel 5395 isikul, kes olid uuringu alguses AT diagnoosita. Tulemused näitasid, et C- ja E-vitamiini suurte hulkade tarbimine vähenendas ATsse haigestumise riski. Kõige väljendunud oli seos uuringu ajal suitsetanutel (27).

Samuti oli tervetel dementsuseta isikutel, kes tarbisid C- ja E-vitamiini, parem kognitiivne võimekus (11).

Mitmed uuringud näitavad E-vitamiini potentsiaalset toimet AT tekke ennetamisel ja kulu aeglustamisel. Siiski toovad mõned uuringud välja ka toime puudumise. Võimalik, et toimete erinevus tuleneb terapeutiliselt väheaktiivse  $\alpha$ -tokoferooli L-isomeeri sisaldumisest kasutatud preparaatides. Seega on E-vitamiini kasutamise tõhusus ja pikaajaline ohutus AT puhul küsitav.

#### **HÖLMIKPUU (*GINKGO BILOBA*) EKSTRAKT**

Hölmikpuu (*Ginkgo biloba*) ekstrakti on hiina meditsiinis mitmete tervisehäirete raviks kasutatud sajandeid. Eesti ravimiregistris on registreeritud kuue erineva firma hölmikpuu-preparaadid ühe näidustusega: „ajutegevuse funktsionaalsed häired (eakatel)” (13). Hölmikpuu standarditud ekstrakt Egb 761 on praegu uuringuravim kahes III faasi kliinilises uuringus, et hinnata tema tõhusust AT ennetamisel. Hölmikpuuekstrakt on üks ainult kahest AOst (teine on  $\alpha$ -tokoferool), mille toimet AT preventsooniks praegu uuritakse (2). Kliiniliselt avaldunud AT puhul näib hölmikpuu ekstrakti toime olevat soodne. Nii on ekstrakti Egb 761 võrreldud AchE inhibiitori donepesiili efektiivsusega ning olulist erinevust Egb 761 ja donepesiili efektiivsuses

AT puhul ei leitud, mistõttu peavad autorid mõlema aine kasutamist õigustatuks (28). Cochrane'i andmebaaside ülevaade peab hõlmikpuuekstrakti küll ohutuks, kuid leiab, et mitmete varasemate uuringute metoodika on kaheldava väärtusega, samal ajal kui uusimad uuringud on andnud vastuolulisi tulemusi (29). Samas on Cochrane'i andmebaaside ülevaade koostatud enne viimaseid, kasutamist õigustavaid uuringuid.

Joonis 2 kujutab hõlmikpuuekstrakti võimalikke toimemehhanisme. Egb 761 koosneb terpeenidest ja flavonoidide derivaatidest. Flavonoidid on potentsed AOD, mis neutraliseerivad ROSe, kelateerivad prooksidantseid metallioone ning mõjutavad AOde ekspressiooni. Loomudelites ja *in vitro* katsetes on Egb 761-l näidatud mitmeid kolinergilist süsteemi aktiveerivaid toimeid. Egb 761 võib moduleerida ka APP töötlemist, aktiveerides mitteamüloidogeensete fragmentide teket ning vähendades amüloidogeense Aβ moodustumist ning amüloidnaastude ja fibrillide teket (2). Arvestades hõlmikpuuekstrakti toime tõenäolisi biokeemilisi ning farmakoloogilisi sihtmärke ning lootustandvaid kliinilisi uuringuid, on edasised uuringud AT puhul näidustatud.

**LIPOEHAPE**

Oksüdeeritud lipoehape ehk lipoaat (N-vitamiin, LA) on looduslik ühend, mis redut-

seeritud vormis toimib mitmete mitokondriaalsete ensüümide kofaktorina. Lisaks on lipoaadil näidatud mitmeid kasulikke omadusi: ta suurendab atsetüülkoliini tootmist ja kelateerib redoksaktiivseid metalle, inhibeerides H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ja OH<sup>-</sup> teket ning vähendades Aβ agregeerumist, ROSide tootmist ja OSi (30).

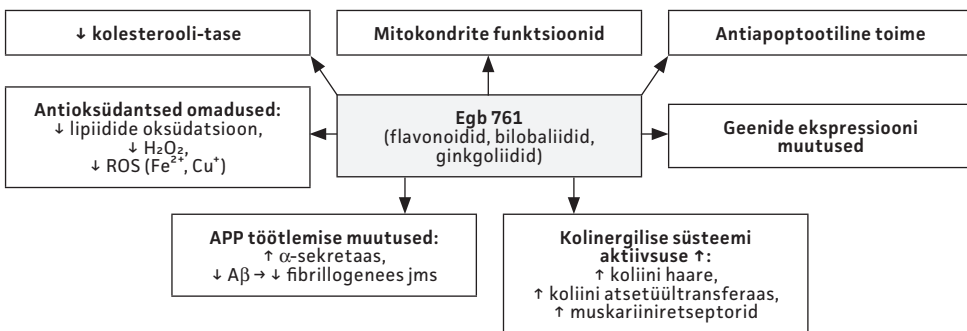
Kuna AT iseloomustub atsetüülkoliini defitsiidi, vabade metallioonide liia ning OSiga, võib LA oma mitmekülgsel toime tõttu osutada kasulikuks nii AT ravis kui ka ennetamises (31). 2007. aastal avaldatud uuring näitas kerge dementsuse korral kognitiivse allakäigu aeglustumist võrreldes sellega, mida AchE inhibiitoritega ravitud patsientidel on tavaliselt kirjeldatud (32).

Lipoehappe tulusaid antioksidantseid ning biokeemilisi toimeid arvestades on tema edasine uurimine AT ravimina õigustatud.

**TEISED ANTIOKSÜDANDID JA ALZHEIMERI TÕBI**

Paljud autorid on leidnud teaduslikke põhjendusi, et kasutada erinevaid antioksidante neurodegeneratiivsete haiguste preventsiioniks ja raviks. Samas aga puuduvad mitmete potentsiaalsete antioksidantide kohta teaduslikud uuringud, mis tõestaksid nende tõhusust AT ravis.

Ženšenn on korea ja hiina kultuuriruumis tuhandeid aastaid laialdaselt kasuta-



**Joonis 2.** Kokkuvõtlik skeem hõlmikpuu (*Ginkgo biloba*) standarditud ekstrakti Egb 761 neuroprotektiivse toime mehhanismidest (2). APP – amüloidprekursorproteiin, ROS – reaktiivsed hapnikuosakesed

tud ravimtaim. Uuringud on välja toonud tema antioksidantsed, põletiku- ja kasvaja- vastased omadused. Samuti on tõestatud žensenni positiivne toime antioksidantsete kaitsesüsteemide regeneratsioonile ja proktiivne toime hipokampuse rakkudele toksiliste agensite suhtes. Nii eksperimentaalsed kui ka epidemioloogilised uurimused näitavad, et flavonoidid polüfenoolid, eriti rohelistes tees ja mustikates, parandavad vananemisega halvenenud kognitiivseid funktsioone.

Kurkumiinil, kollasel karrivürtsil, on spetsiifilisi anti-AMÜ-geenseid omadusi ning ta inhibeerib annusest sõltuvalt A $\beta$ (1–40) ja A $\beta$ (1–42) formeerumist. Uurimused on näidanud ka kurkumiini AT suhtes proktiivset efekti loomudelil. 6–18 kuu vanusest küüslaugust on võimalik isoleerida antioksidantseid fütokemikaale sisaldavaid ekstrakte, mis suudavad ära hoida oksidatiivset kahjustust. Vananenud küüslaugust on leitud 4 antioksidantset flavonoidi, mida värskes ei esine, ning ka mitmeid neuroproktiivse toimega ühendeid (22).

## KOKKUVÕTE

Alzheimeri tõbi on levinuim dementsuse põhjus arenenud riikides. Selle haiguse patogeneesis on selgelt näidatud OSI olulisust ja mitokondriaalsete funktsioonide, sealhulgas energeetilise metabolismi häirumist. AT patohistoloogiliste muutuste nurgakivi, amüloid  $\beta$  peptiidide kuhjumine, on ilmselt ühel ajal oksidatiivse kahjustuse põhjus ning tagajärg.

Organismiomastest AOdest on melatoniinil nähtavasti suurim potentsiaal AT ennetuseks ning raviks. Melatoniin on anti-AMÜ-geenne, antioksidantne, hea hematoentsefaalbarjääri läbimise võimega. Melatoniini kasutamine võiks olla seda enam näidustatud, et tema endogeenne kontsentratsioon eakate ja dementsete liikvoris on vähenenud.

Potentseima loodusliku rasvlahustuva AONA on E-vitamiin ajukoos kvantitatiivselt olulisim OSI limiteerija. Nähtavasti tingituna terapeutiliselt väheaktiivse  $\alpha$ -tokoferooli L-isomeeri olemasolust mõnedes ravimpreparaatides ei ole E-vitamiini terapeutilised katsetused AT puhul alati olnud üheselt tulemuslikud. Siiski on E-vitamiin enamikus uuringutest näidanud AT ennetavat ja kulgu aeglustavat toimet.

Hölmikpuuekstrakti kasutatakse ajutegevuse funktsionaalsete häirete korral ja selle toime AT arengule ei ole üheselt tõestatud.

Siiani ei ole küll registreeritud ühtegi antioksidantset preparaati, mille otsene kasutamisanidustus oleks AT, praegu ravimiseks kasutusel olevateks preparaatideks on koliinesteraasi inhibiitorid ja memantiin. Biomeditsiiniteadlaste ja ravimifirmade huvi AT patogeneesi ning ravivõimaluste selgitamiseks on märkimisväärne. Temaatika aktuaalsust ilmestab AOde ennetusliku ja ravitoime tõestamise eesmärgiks võtnud käimasolevate kliiniliste uuringute rohkus.

*Ylla.Linnamagi@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

1. Steele M, Stuchbury G, Münch G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol* 2007;42(1–2):28–36.
2. Ramassamy C, Longpré F, Christen Y. Ginkgo biloba extract (Egb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res* 2007;4:253–62.
3. Behl C, Moosmann B. Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. *Free Radic Biol Med* 2002;33:182–91.
4. Behl C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches. *Prog Neurobiol* 1999;57:301–23.
5. Kontush K, Schekatolina S. Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1031:249–62.
6. Christen Y. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):621S–9S.
7. Dreon DM, Peroutka SJ. Medical utility of apoe allele determination in assessing the need for antioxidant therapy. *Med Hypotheses* 2001;56:357–9.
8. Swerdlow RH, Khan SM. A „mitochondrial cascade hypothesis” for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2004;63:8–20.

9. Yan SD, Xiong WC, Stern DM. Mitochondrial amyloid-beta peptide: pathogenesis or late-phase development? *J Alzheimers Dis* 2006;9:127–37.
10. Shi Q, Gibson GE. Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:276–91.
11. Kontush K, Schekatolina S. An update on using vitamin E in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2008;3:261–71.
12. Parihar MS, Hemnani T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J Clin Neurosci* 2004;11:456–67.
13. Ravimiamet. Eesti ravimiregister. <http://193.40.10.165/register/> (kasutatud 09.03.2009)
14. Matsubara E, Shoji M, Murakami T, et al. Alzheimer's disease and melatonin. *Int Congr Ser* 2003;1252:395–8.
15. Beyer CE, Steketee JD, Saphie D. Antioxidant properties of melatonin – an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;56(10):1265–72.
16. Leon J, Acuña-Castroviejo D, Sainz RM, et al. Melatonin and mitochondrial function. *Life Sci* 2004;75(7):765–90.
17. Liu RY, Zhou JN, Heerikhuizen J, et al. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease and apolipoprotein E-q4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:323–7.
18. Mahlberg R, Walther S, Kalus P, et al. Pineal calcification in Alzheimer's disease: in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging* 2008;29:203–9.
19. Grand BR, Rozenzweig R. The role of melatonin and serotonin in ageing: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:283–95.
20. Feng Z, Qin C, Chang Y, et al. Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2006;40:101–9.
21. Quinn J, Kulhanek D, Nowlin J, et al. Chronic melatonin therapy fails to alter amyloid burden or oxidative damage in old Tg2576 mice: Implications for clinical trials. *Brain Res* 2005;1037:209–13.
22. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psych* 2005;17:269–86.
23. Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, et al. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Asp Med* 2007;28:591–606.
24. Tucker JM, Townsend DM. Alpha-tocopherol: roles in prevention and therapy of human disease. *Biomed Pharmacother* 2005;59:380–7.
25. Schippling S, Kontush A, Arlt S, et al. Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2001;28(3):351–60.
26. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006;166:2462–8.
27. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287:3230–7.
28. Mazza M, Capuano A, Bria P, et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 2006;13:980–5.
29. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003120.
30. Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 2007;113:154–64.
31. Palaniappan AR, Dai A. Mitochondrial ageing and the beneficial role of  $\alpha$ -lipoic acid. *Neurochem Res* 2007;32:1552–8.
32. Hager K, Marahrens A, Kenkies M, et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32(3):275–82.

## SUMMARY

### Antioxidative drugs in prevention and treatment of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in older people. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine are licensed for AD and have moderate symptomatic benefits. Although the initiating events are yet unknown, it is clear that AD, at least its sporadic form, results from a combination of genetic risk factors and different epigenetic events. Among them, a growing body of evidence suggests that an imbalance between free radical formation and destruction is involved in AD pathogenesis. Exogenous antioxidant supplementation,

supposedly, could play a role in AD, combating oxidative damage and compensating for the decreased level of endogenous antioxidants. Although epidemiologic studies show that dietary intake of antioxidants reduces the risk of AD, clinical trials with antioxidants show only a marginal positive or zero effect (i.e. ginkgo biloba, melatonin, lipoeic acid, tocoferol). Development of antioxidative drugs for treatment of AD can break the vicious cycle of oxidative stress and neurodegeneration offering new opportunities in prevention and treatment of AD.