

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АСТРАГАЛОЗИДА IV И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Березуцкий М.А.¹, Дурнова Н.А.^{1,2}, Матвиенко У.А.¹, Романтеева Ю.В.¹, Шереметьева А.С.¹, Комарова Е.Э.¹, Караваева Л.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: berezutsky61@mail.ru;

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России», Москва

Цель: обобщение и анализ результатов исследований по нейробиологическим эффектам астрагалозида IV, которые могут быть использованы в терапии болезни Паркинсона. В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: «astragaloside IV», «Parkinson's disease», «neuroprotective effect», «dopaminergic neurons», « α -synuclein», «oxidative damage to mitochondria», «neuroinflammation», «astrocyte aging», «астрагалозид IV», «болезнь Паркинсона», «нейропротективный эффект», «дофаминергические нейроны», « α -синуклеин», «окислительное повреждение митохондрий», «нейровоспаление», «старение астроцитов». Анализ актуальных данных литературы показал, что это соединение обладает серией нейробиологических эффектов, оказывающих влияние на процессы, с которыми тесно связан патогенез болезни Паркинсона. К ним относятся протективное действие по отношению к дофаминергическим нейронам, защита митохондрий от окислительного стресса, подавление сверхэкспрессии α -синуклеина, ингибирование процесса старения астроцитов. Констатируется, что необходимы более обширные доклинические испытания, особенно клинические исследования данного соединения, а также исследования по установлению терапевтических доз для человека. Делается вывод, что это астрагалозид IV может найти применение в будущем в качестве средства комплексной терапии болезни Паркинсона.

Ключевые слова: астрагалозид IV, астрагал перепончатый, нейропротективное действие, болезнь Паркинсона.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета в рамках научного проекта № SSMU 2022–007.

NEUROBIOLOGICAL ACTIVITY OF ASTRAGALOSIDE IV AND PROSPECTS FOR ITS USE IN THE THERAPY OF PARKINSON'S DISEASE

Berezutsky M.A.¹, Durnova N.A.^{1,2}, Matvienko U.A.¹, Romanteeva Yu.V.¹, Sheremetyeva A.S.¹, Komarova E.E.¹, Karavaeva L.V.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia», Saratov, e-mail: berezutsky61@mail.ru;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

To summarize and analyze the results of studies on the neurobiological effects of IV astragaloside, which can be used in the therapy of Parkinson's disease. PubMed, Scopus, Google Scholar, and e-Library databases were searched using the following keywords: «astragaloside IV», «Parkinson's disease», «neuroprotective effect», «dopaminergic neurons», « α -synuclein», «oxidative damage to mitochondria», «neuroinflammation», «astrocyte aging», «astragaloside IV», «Parkinson's disease», «neuroprotective effect», «dopaminergic neurons», « α -synuclein», «mitochondria oxidative damage», «neuroinflammation», «astrocyte aging». Analysis of current literature data has shown that this compound has a series of neurobiological effects on processes with which the pathogenesis of Parkinson's disease is closely associated. These include a protective effect on dopaminergic neurons, protection of mitochondria from oxidative stress, suppression of α -synuclein overexpression, and inhibition of astrocyte aging. It is stated that more extensive preclinical testing and especially clinical studies of this compound are needed, as well as studies to establish therapeutic doses for humans. It is concluded that this IV astragaloside may find application in the future as an agent for complex therapy of Parkinson's disease.

Keywords: astragaloside IV, *Astragalus membranaceus*, neuroprotective effect, Parkinson's disease.

The study was carried out with financial support from Saratov State Medical University within the framework of scientific project No. SSMU 2022–007.

Болезнь Паркинсона (БП) – это моторное нейродегенеративное заболевание, которое тесно связано с процессом старения [1]. К настоящему времени эффективная терапия данного синдрома отсутствует. Существующие препараты могут только облегчить симптомы временно, а не остановить или замедлить прогрессирование заболевания. Все это говорит о необходимости расширения подходов к лечению данного заболевания и расширения круга поиска эффективных препаратов. В последнее время очень интенсивно изучается биологическая активность химических соединений видов рода астрагал – одного из крупнейших и одного из наименее изученных в этом отношении родов цветковых растений [2]. Было установлено, что многие виды астрагалов обладают различными нейробиологическими эффектами, которые могут быть использованы в терапии некоторых нервных и психических расстройств [3]. Среди различных химических компонентов представителей данного рода особенно широким спектром биологической активности обладает астрагалозид IV (3-О-бета-дксилопиранозил-6-О-бета-д-глюкопиранозил-циклоастрогенон), содержащийся в астрагале перепончатом (*Astragalus membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge) [4], который на протяжении многих столетий использовался в Китае как нейропротективное средство.

Цель данного обзора заключается в обобщении и анализе результатов исследований по нейробиологическим эффектам астрагалозида IV, которые могут быть использованы в терапии БП.

Материалы и методы исследования

В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: «astragaloside IV», «Parkinson's disease», «neuroprotective effect», «dopaminergic neurons», « α -synuclein», «oxidative damage to mitochondria», «neuroinflammation», «astrocyte aging», «астрагалозид IV», «болезнь Паркинсона», «нейропротективный эффект», «дофаминергические нейроны», « α -синуклеин», «окислительное повреждение митохондрий», «нейровоспаление», «старение астроцитов». Для данного аналитического обзора методология метаанализа была не применима и критерии PRISMA не использовались.

Результаты исследования и их обсуждение

Защита дофаминергических нейронов

Несмотря на то что этиология БП до сих пор во многом не ясна, установлено, что патогенез данного заболевания связан с дегенерацией дофаминергического нигростриарного пути вследствие структурно-функциональных нарушений большей части дофаминергических нейронов в *pars compacta* черной субстанции мозга и вентрального мезенцефалона [5]. Это

приводит к недостаточности тормозного контроля, так как в черной субстанции расположены тела нейронов, вырабатывающих тормозной нейромедиатор – дофамин. Кроме недостатка дофамина, к паркинсонизму могут приводить и другие механизмы: невосприимчивость рецепторов к дофамину, обратный захват дофамина из синаптической щели и др. Астрагалозид IV показал способность защищать дофаминергические нейроны при экспериментальной модели БП. 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 [6].

Активную и критическую роль в обеспечении выживания и функционирования нейронов при различных нейродегенеративных заболеваниях играют астроциты. Астроциты обеспечивают протекцию дофаминергических нейронов либо путем удаления токсичных молекул из внеклеточного пространства, либо путем высвобождения трофических факторов и антиоксидантных молекул. В связи с этим астроциты рассматриваются в настоящее время как новые терапевтические мишени при лечении БП [7]. Астрагалозид IV в эксперименте *in vitro* в концентрации 40 мкМ/л эффективно ($p < 0,01$) защитил астроциты от гибели, индуцированной введением 1-Метил-4-фенилпиридиния (MPP+), через механизмы ингибирования сверхэкспрессии белка p-JNK, уменьшения соотношения белков Bax/Bcl-2 и снижения активности каспазы-3 [8].

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 SHSY5Y [9].

Защита митохондрий от окислительного стресса

Многочисленные данные, полученные, в том числе, и из посмертных тканей мозга человека, указывают на то, что дисфункция митохондрий играет центральную роль в патофизиологии данного заболевания. В ряде исследований установлено, что именно дисфункция митохондрий является главной причиной гибели дофаминергических нейронов. Дисфункция митохондрий включает в себя биоэнергетические дефекты, изменения митохондриальной ДНК, изменение динамики митохондрий, активацию митохондриально-зависимой запрограммированной гибели клеток и нарушения связи митохондрий с эндоплазматическим ретикулумом [1]. Потеря каталитической активности митохондриального комплекса I в электронно-транспортной цепи наблюдается в тканях людей со спорадической БП и является свойством некоторых нейротоксинов модели БП. Снижение функции комплекса I в митохондриях головного мозга при БП возникает из-за окисления его каталитических субъединиц в результате внутренних процессов, а не внешнего окислительного стресса, и коррелирует с неправильной сборкой комплекса I [10]. В свете вышесказанного дисфункция митохондрий обещает стать потенциальной терапевтической мишенью для остановки прогрессирования нейродегенерации при БП.

В эксперименте у клеток PC12 при помощи MPP+ было вызвано окислительное повреждение митохондрий. Это вызвало снижение жизнеспособности клеток. В частности, при концентрации MPP+ 100 мМ она снизилась на 53,7%. Одновременная обработка клеток астрагалозидом IV в концентрации 50 мМ значительно повышала жизнеспособность клеток. Так, в эксперименте с концентрацией MPP+ 100 мМ она повысилась на 63,7% по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Установлено, что механизм данного эффекта заключается в восстановлении уровня белка MsrA, который функционирует как антиокислительный фермент. Астрагалозид IV увеличивал экспрессию данного белка через сигнальный путь Sirt1-FOXO3a [11].

Ингибирование сверхэкспрессии α -синуклеина

По современным представлениям, БП относится к группе заболеваний, называемых синуклеинопатиями. α -синуклеин – это высокоэкспрессируемый в мозге человека белок, который локализуется во внутренней мембране митохондрий. α -синуклеин не только дозозависимо ингибирует активность комплекса I митохондриальной дыхательной цепи, но и при БП агрегирует в нейронах с формированием нерастворимых фибрилл, образующих вместе с некоторыми другими компонентами специфические включения – тельца Леви. Считается, что именно токсичные фибриллярные формы и агрегаты α -синуклеина приводят к гибели нейронов при БП. В связи с этим α -синуклеин рассматривается в настоящее время в качестве потенциальной мишени при разработке препаратов для терапии БП. Астрагалозид IV и в данном случае показал значительную эффективность. Сверхэкспрессия (в 2,25 раза выше по

сравнению с контролем) α -синуклеина в клетках нейробластомы SH-SY5Y была индуцирована обработкой их пероксидом водорода. Предварительная обработка астрагалозидом IV (50, 100 и 200 мкмоль/л) снизила экспрессию α -синуклеина на 22,2, 27,1 и 42,2% соответственно по сравнению с модельной группой. Было установлено, что ингибирование экспрессии осуществлялось через сигнальный путь p38 MAPK с использованием химических ингибиторов, направленных на p38-киназу (SB203580). Для дополнительного подтверждения этого эффекта был проведен двойной иммунофлуоресцентный анализ с использованием моноклональных кроличьих антител. Полученные результаты совпали с данными вестерн-блот анализа [12].

Регуляция активности микроглии

Нейровоспаление и связанная с ним активация микроглии уже несколько десятилетий признаны элементами БП [13]. Признаком нейровоспаления, кроме активированной микроглии в головном мозге, является повышенная выработка хемокинов, цитокинов и нейротоксических белков. Показано, что в головном мозге больных БП повышены уровни провоспалительных медиаторов, в том числе фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-6 и активных форм кислорода [5]. Черная субстанция имеет самую высокую плотность микроглии в головном мозге, а при БП микроглия не только сильно активирована, но и сильно сгруппирована вокруг деградирующих дофаминергических нейронов. В серии экспериментов показано, что инъекции активаторов микроглии вызывают специфическую гибель дофаминергических нейронов [14]. Активированная микроглия убивает нейроны посредством ряда механизмов, таких как острая активация NADPH-оксидазы фагоцитов (PHOX), экспрессия индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и высвобождение воспалительных факторов [15]. Кроме того, по новым концепциям, именно микроглия может регулировать содержание α -синуклеина. В связи с этим фармакологическая регуляция активации микроглии может защитить дофаминергические нейроны от воспалительного повреждения.

В эксперименте *in vitro* на иммортализованной линии микроглиальных клеток BV, которые были активированы липополисахаридами, астрагалозид IV в концентрациях 1 мкМ/л и 5 мкМ/л снижал активацию микроглии через ингибирование сигнальных путей TLR4/NF- κ B и преобразование микроглии из воспалительного M1 в противовоспалительный M2 фенотип. При этом отмечалось снижение выброса провоспалительных медиаторов, включая интерлейкины IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли TNF- α , а также снижение экспрессии толл-подобного рецептора TLR4, адаптерного белка MyD88 и ядерного фактора NF- κ B этих клеток [16]. В другом эксперименте, сходном с предыдущим по методике, дополнительно было установлено, что противовоспалительное действие астрагалозида IV достигается, в

частности, через подавление NFκB-опосредованной активации белка NLRP3 инфламмасомы [17].

Астрагалозид IV в дозе 20 мг/кг, вводимый внутривентриально в течение 2 недель, подавлял активацию микроглии в исследовании *in vivo* на мышах. При этом подавлялась экспрессия CD11b, IL1β, TNFα. В работе было установлено, что, по крайней мере, частично ингибирующий эффект астрагалозида IV связан с активацией глюкокортикоидного пути. Он усиливает активность глюкокортикоидного рецептора – люциферазы и способствует ядерной транслокации глюкокортикоидного рецептора в микроглиальных клетках [18].

Ингибирование старения астроцитов

Все больше данных указывают на то, что в патогенезе БП важную роль играет процесс старения астроцитов, которые обеспечивают структурную, метаболическую и трофическую поддержку нейронов. Астроциты являются наиболее многочисленным подтипом глии и имеют решающее значение для функции мозга. Они регулируют ионный баланс и обеспечивают метаболическую и нейротрофическую поддержку центральной нервной системы. Следовательно, нарушение биологии астроцитов может способствовать дисфункции и патологии центральной нервной системы. Факторы, секретируемые стареющими астроцитами, оказывают пагубное воздействие на культивируемые дофаминергические нейроны человека. Кроме того, уровни маркеров старения в астроцитах пациентов с БП значительно выше по сравнению с контролем [19]. Было показано также, что блокирование преобразования астроцитов в нейротоксический фенотип A1 оказывает нейропротективное воздействие в исследованиях, проведенных на мышах с моделированием БП. Таким образом, накапливаются данные, позволяющие предположить, что астроциты могут играть иницирующую роль в патофизиологии БП [20].

Астрагалозид IV (100 мг/кг) в опытах на мышах, которым была создана модель БП введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, ингибировал процессы старения астроцитов. При этом наблюдались уменьшение накопления стареющих астроцитов в *pars compacta* черной субстанции мозга, снижение активности β-галактозидазы, связанной со старением, и экспрессии белка p16. Также было отмечено снижение уровней аутофагии и митофагии при помощи регуляции уровней ассоциированных с этими процессами белков (3 (LC3)-II, PINK1, Parkin, TOM20). Аутофагия – это система катаболической деградации, используемая для разложения и переработки ненужных или поврежденных компонентов клетки. Все больше данных показывают, что дефекты аутофагии связаны со старением и возрастными патологиями. Таким образом, фармакологически стимулированная аутофагия может облегчить симптомы возрастных фенотипов. Митофагия – это специализированная форма аутофагии, которая разрушает поврежденные и дисфункциональные митохондрии.

Снижение митофагии приводит к накоплению поврежденных митохондрий и окислительному стрессу, которые способствуют старению клеток. В митохондриях под влиянием исследуемого вещества происходили восстановление мембранного потенциала и снижение уровней свободных форм кислорода. Как и в работах, описанных выше, астрагалозид IV предотвращал гибель дофаминергических нейронов и ингибировал снижение уровня тирозингидроксилазы. Особенно важно, что на поведенческом уровне астрагалозид IV устранял ухудшение показателей мышечной силы и равновесия (тест ротарода и тест с шестом) [19].

Заключение

Проведенный анализ публикаций за последние годы показывает, что астрагалозид IV обладает разнородным спектром нейрхимической активности, которая в исследованиях с использованием методов доказательной медицины оказала значительное влияние на процессы, приводящие к развитию БП. В частности, под действием астрагалозида IV происходит защита от повреждения дофаминергических нейронов в *pars compacta* черной субстанции мозга, вырабатывающих тормозной нейромедиатор – дофамин. Астрагалозид IV оказывает протективное действие в отношении митохондрий, дисфункция которых, вероятно, играет центральную роль в патофизиологии данного заболевания. Это соединение ингибирует сверхэкспрессию α -синуклеина, который при БП агрегирует в нейронах в токсичные фибриллярные формы, что приводит к гибели нервных клеток. Астрагалозид IV снижает гиперактивацию микроглии, которая убивает дофаминергические нейроны посредством ряда механизмов. Кроме того, исследуемое вещество также тормозит процесс старения астроцитов, которые обеспечивают структурную, метаболическую и трофическую поддержку нейронов. Однако процесс изучения нейробиологической активности данного соединения еще далек от завершения. Необходимы более обширные доклинические испытания, особенно клинические исследования данного соединения, для подтверждения выявленной в экспериментах нейробиологической активности, а также исследования по установлению терапевтических доз для человека. В целом, это соединение, по-видимому, может найти применение в будущем в качестве средства комплексной терапии БП.

Список литературы

1. Franco-Iborra S., Vila M., Perier C. The Parkinson disease mitochondrial hypothesis: Where are we at? // *Neuroscientist*. 2016. Vol. 22. P. 266-277. DOI: 10.1177/1073858415574600.
2. Berezutskii M.A., Yakubova L.R., Durnova N.A., Romanteeva Y.V., Belonogova Y.V., Komarova E.E., Sheremet'eva A.S. Pharmacological properties of preparations based on *Astragalus*

extract // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020. Vol. 54. no 4. P. 372-376. DOI: 10.1007/s11094-020-02206-x.

3. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Матвиенко У.А. Нейробиологические эффекты химических соединений видов рода *Astragalus* L. и перспективы их применения в медицине (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12. № 1. С. 199-206. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-199-206.

4. 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* // *Advances in Gerontology*. 2020. Vol. 10. no 2. P. 142-149. DOI: 10.1134/S2079057020020046.

5. 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. Vol. 14. no 1. P. 256. DOI: 10.1186/s12974-017-1036-x.

6. 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 // *Neurochemistry International*. 2009. Vol. 55. no 6. P. 414-422. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.04.012.

7. Rappold P.M., Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7. no 4. P. 413-423. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.07.001.

8. Xia L., Guo D., Chen B. Neuroprotective effects of astragaloside IV on Parkinson disease models of mice and primary astrocytes // *Experimental and therapeutic medicine*. 2017. Vol. 14. no 6. P. 5569-5575. DOI: 10.3892/etm.2017.5238.

9. 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 // *Frontiers in Neuroscience*. 2021. Vol. 15. P. 631501. DOI: 10.3389/fnins.2021.631501.

10. Keeney P.M., Xie J., Capaldi R.A., Bennett J.P. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled // *Journal of Neuroscience*. 2006. Vol. 26. no 19. P. 5256-5264. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0984-06.2006.

11. Liu Y., Chong L., Li X., Tang P., Liu P., Hou C., Zhang X., Li R. Astragaloside IV rescues MPP⁺-induced mitochondrial dysfunction through upregulation of methionine sulfoxide reductase A // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. Vol. 14. no 3. P. 2650-2656. DOI: 10.3892/etm.2017.4834.

12. Liu X., Zhang J., Wang S., Qiu J., Yu C. Astragaloside IV attenuates the H₂O₂-induced apoptosis of neuronal cells by inhibiting α -synuclein expression via the p38 MAPK pathway // *International Journal of Molecular Medicine*. 2017. Vol. 40. no 6. P. 1772-1780. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3157.

13. Kam T.I., Hinkle J.T., Dawson T.M., Dawson V.L. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease // *Neurobiology of disease*. 2020. Vol. 144. P. 105028. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105028.
14. Rogers J., Mastroeni D., Leonard B., Joyce J., Grover A. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: are microglia pathogenic in either disorder? // *International review of neurobiology*. 2007. Vol. 82. P. 235-246. DOI: 10.1016/S0074-7742(07)82012-5.
15. Brown G.C., Neher J.J. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons // *Molecular neurobiology*. 2010. Vol. 41. P. 242-247. DOI: 10.1007/s12035-010-8105-9.
16. Yu J., Guo M., Li Y., Zhang H., Chai Z., Wang Q., Yan Y., Yu J., Liu C., Zhang G., Cungen M. Astragaloside IV protects neurons from microglia-mediated cell damage through promoting microglia polarization // *Folia neuropathologica*. 2019. Vol. 57. no 2. P. 170-181. DOI: 10.5114/fn.2019.86299.
17. Yang C., Mo Y., Xu E., Wen H., Wei R., Li S., Zheng J., Li W., Le B., Chen Y., Pan H., Huang S., Wang S., Wang, Q. Astragaloside IV ameliorates motor deficits and dopaminergic neuron degeneration via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in a Parkinson's disease mouse model // *International Immunopharmacology*. 2019. Vol. 75. P. 105651. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.036.
18. Liu H.S., Shi H.L., Huang F., Peterson K.E., Wu H., Lan Y.Y., Zhang B.B., He Y.X., Woods T., Du M., Wu X.J., Wang, Z.T. Astragaloside IV inhibits microglia activation via glucocorticoid receptor mediated signaling pathway // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. no 1. P. 19137. DOI: 10.1038/srep19137.
19. Xia M.L., Xie X.H., Ding J. H., Du R.H., Hu G. (). Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence: implication in Parkinson's disease // *Journal of Neuroinflammation*. 2020. Vol. 17. no 1. P. 1-13. DOI: 10.1186/s12974-020-01791-8.
20. Booth H., Hirst W.D., Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis // *Trends Neurosci*. 2017. Vol. 40. P. 358-370. DOI: 10.1016/j.tins.2017.04.001.