

А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко

О ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

УО «Кубанский государственный медицинский университет»,
г. Краснодар, Российская Федерация

Обзор посвящен возможным путям профилактики болезни Альцгеймера (БА) – наиболее тяжёлого и распространённого нейродегенеративного заболевания стареющего человека. По имеющимся прогнозам в связи с увеличением продолжительности жизни и численности популяции людей старше 65 лет заболеваемость БА будет нарастать. В последнее время появилось много данных по значительному вкладу модифицируемых факторов риска (ФР), в том числе, нерационального питания, в развитие БА. Показано, что многие ФР БА поддаются изменениям образа жизни – прежде всего, оптимизации питания. Кроме того, обращено внимание на исследования оси «микробиота кишечника – мозг» как модулятора пластичности мозга и когнитивных функций при старении и её роли в развитии и профилактике БА. В статье изложено влияние отдельных нутриентов и некоторых диет в целом на предупреждение, замедление или смягчение течения БА, и приведен ряд практических рекомендаций по этой проблеме.

Ключевые слова: стареющий мозг, деменция, болезнь Альцгеймера, профилактика, нутриенты, диета.

А. Т. Bykov, T. N. Malyarenko

NUTRIENTS AND DIETS IN THE PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE

This review is devoted to the possible ways of prevention of Alzheimer's disease – the hardest and most common neurodegenerative disease in ageing. In connection with the increase of average life expectancy and the number of populations older than 65, AD morbidity will grow. Over the recent years lots of facts for the significant contribution of modifiable risk factors (RF) have appeared such as irrational nutrition in AD development. It was shown that many of AD RF may be changed by life style modification, first of all by the optimization of an individual diet.

We paid special attention to the researches of the “axis gut microbiota-brain” as a modulator of brain plasticity and cognitive functions in ageing and its role in AD developing and prevention.

In this review we also set out the influence of some nutrients in particular and diets in general on the prevention, slowing down and mitigation of AD course morbi and gave a number of practical recommendations.

Key words: *aging brain, dementia, Alzheimer's disease, prevention, nutrients, diets.*

Последнее десятилетие характеризуется нарастанием информационного потока относительно причин и исходов прогрессирующего нейродегенеративного поражения мозга – болезни Альцгеймера (БА), наиболее тяжелого повреждения структуры и когнитивных функций мозга [8, 31]. После описания в 1906 году Алоисом Альцгеймером разницы между слабоумием сосудистого и нейродегенеративного генеза на основе специфических изменений в мозге и поведения умершей пациентки, его коллега, немецкий психиатр и невролог Эмиль Крепелин включил в своё очередное издание руководства по психиатрии этот нейродегенеративный симптомокомплекс под названием «Болезнь Альцгеймера». По данным разных стран, сейчас БА в разных странах занимает 4-е–6-е место среди лидирующих причин смертности, она входит в первый десяток неизлечимых заболеваний; согласно статистике, БА поражает население мира быстрее, чем СПИД; в США, например, новый случай БА появляется каждые 67 секунд (!). Распространение деменции в мире практически не зависит от социально-географиче-

ских условий, но во многом связано с постарением популяций человека. Распространение БА среди индивидов ≥ 65 лет составляет 10–13% и экспоненциально нарастает до 47% у людей 85 лет и старше. БА чаще встречается в США и в развитых странах Европы, что связывают с увеличением средней продолжительности жизни и лучшей диагностикой. Однако разница между странами в заболеваемости БА начинает сглаживаться. Так, по прогнозу ВОЗ распространение деменции в разных регионах Латинской Америке увеличится к 2030 году на 77–146%. К 2050 году число жителей нашей планеты ≥ 60 лет достигнет 2 миллиардов (сейчас 605 миллионов), а население старше 85 лет увеличится в 4 раза, и втрое возрастёт число людей ≥ 80 лет, страдающих БА. Такое учащение поражения старых людей тяжёлым когнитивным обеднением делает правомерным заключение о БА как эпидемии XXI века во всём мире и как об одной из главных проблем, стоящих перед медициной сегодня [21].

В целом затраты на медицинскую поддержку пациентов с БА эквивалентны и даже превышают стои-

мость лечения и восстановления больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком [16]. Например, только в США расходы на поддержку здоровья пациентов с деменцией и БА недавно составляли \$159-\$215 миллиардов в год, а в 2015 году – \$226 миллиардов. Согласно прогнозам Международной Ассоциации БА к 2050 году резко возрастут финансовые затраты на долговременную медицинскую помощь таким больным, достигнув ≥ 1 триллиона долларов США, так как распространение БА во всём мире увеличится втрое. Это предопределяет актуальность привлечения внимания исследователей, клиницистов и организаторов здравоохранения к социально значимой проблеме профилактики раннего развития и быстрого прогрессирования БА в старческом возрасте, заболевания, с разной скоростью приводящего к смерти. Всего 3% заболевших живут после постановки диагноза 15 лет и более, а зачастую смерть наступает через 2–3 года. Медицинская общественность озабочена недостаточной информированностью населения об этом фатальном заболевании; недаром ещё в 1994 году было решено 21 сентября считать международным Днём распространения информации относительно БА. Все наши статьи по проблеме профилактики БА вписываются в задачи этого Дня.

Целью данной статьи было на основе анализа зарубежных исследований последних лет осветить факторы риска (ФР) БА, современное состояние проблемы возможного предупреждения её развития и замедления прогрессирования под влиянием включения в пищевой рацион соответствующих нутриентов и использования определённых диет, а также дать соответствующие рекомендации.

Этиология и факторы риска болезни Альцгеймера

Самым сильным ФР БА является возраст; каждые 5 лет после 65-летнего возраста риск БА удваивается; у женщин БА развивается чаще, чем у мужчин [14]. Важную роль играет генетическая предрасположенность, причём этот ФР ограничен развитием рано начинающейся БА у людей моложе 60 лет и активен всего в 1% всех случаев БА. Установлено, что травматические повреждения мозга часто провоцируют раннее развитие БА (уже после 40 лет); у людей с болезнью Дауна БА развивается намного раньше, чем в общей популяции. В наши дни однозначная причина БА пока не известна, но получены сведения о сопровождающих её изменениях в мозге и об их возможных первичных этиологических механизмах. Обращается внимание на роль в развитии БА гипертензии, ожирения, гиперхолестеринемии, диабета, заболеваний сердца и сосудов, нарушений кровоснабжения мозга, метаболического синдрома, а особенно интенсивно изучается значение сниженной физической активности и нездорового питания как безусловных ФР БА, и разрабатывается стратегия её профилактики путём

коррекции этих ФР [2, 7, 8, 9, 24, 26]. В последнее 5-летие особенно активно обсуждаются такие, возможно, основные причины БА, как дисбаланс между образованием в мозге бета-амилоида и его деструкцией, накопление токсических фрагментов бета-амилоидного предшественника протеина, чрезмерная фосфорилиция тау-протеина, процессы воспаления/оксидации в ткани мозга, устойчивость к инсулину, инфекции (герпетическая, цитомегаловирусная и другие), сосудистые заболевания, эндovasкулярная гиподисфункция гематоэнцефалического барьера. Дефицит ацетилхолина в мозге, может играть заметную роль в этиологии БА, но, как считает ряд исследователей, это вторичная её причина. Хотя деменция – не контагиозное заболевание, недавно были опубликованы данные о нескольких случаях передачи БА от человека к человеку при пересадке взятых у доноров посмертных участков твёрдой мозговой оболочки. После появления у реципиентов признаков этого заболевания, патолого-анатомический анализ препаратов мозга доноров выявил у них выраженные признаки БА – скопления β -амилоида вокруг нейронов и истончение серого вещества мозга в участках, ответственных за познавательные функции [12].

Профессор А. В. Шапошников из Ростовского онкологического института обратил наше внимание на то, что в последние 2 года появились интересные сообщения из разных научных центров об активно функционирующей оси «кишечник-мозг» и важной роли микробиоты человека в развитии возрастозависимых заболеваний, в том числе деменции. Около 10^{14} микробных клеток, составляющие микробиоту кишечника, секретируют большое количество амилоида, усугубляя амилоидное повреждение мозга стареющего организма и развитие БА [40]. Появились факты, что и микробиота ротовой полости (при периодонтите, например) может выступать как ФР БА, тоже через дополнительное образование в мозге β -амилоида и воспаления [28]. Кроме того, микробиота человека в целом активно вырабатывает липосахариды и другие провоспалительные агенты, облегчающие амилоидное повреждение ткани мозга, а также нейротоксический экссудат, способствующий нейродегенеративным процессам типа БА. Подчёркивается, что эта диффузная микробная система метаболически во много раз более активна, чем печень. Её даже называют модулятором пластичности мозга и когнитивных функций [20].

Однако в 2016 году в авторитетных журналах появились публикации из научных лабораторий разных стран, смягчающие негативную роль β -амилоида. В модельных исследованиях, проводимых в университетах и медицинских центрах США и Австралии, показано, что филаменты β -амилоида, окружая бактерии, проникшие в мозг лабораторных животных через гемато-энцефалический барьер, выполняют антибактериальную защитную функцию, эффектив-

ность которой в 100 раз больше пенициллина [19], поэтому β -амилоид рассматривается рядом исследователей как натуральный антибиотик. У кроликов, например, β -амилоид практически не обнаруживается в ткани мозга вплоть до начала старения, но он медленно начинает активно накапливаться в ней при инфицировании мозга. Профессор Rudolf Tanzi, более 6 лет руководящий программой исследования БА в Бостонском университете, подчёркивая двойственную функцию этого протеина в обращении к коллегам, разрабатывающим методы лечения БА, сказал по поводу β -амилоида: «Замедляйте его накопление, но не уничтожайте».

Большое внимание стало также уделяться роли тау-протеина в развитии и прогрессировании БА. Выявлено, что изоформы тау-протеина в норме модулируют количество амилоид-бета протеина в нейронах и его секрецию вне нейроцитов. Доказано, что именно «клубки» волокон тау в гиппокампе и миндалевидном ядре, а не бета-амилоидные бляшки, являются ведущей причиной выраженных когнитивных расстройств при БА, что продемонстрировано, например, при позитронно-эмиссионной томографии мозга сотрудниками Вашингтонского университета [5]. В последнее десятилетие научные исследования были сконцентрированы во многом на терапевтических стратегиях предупреждения образования и накопления β -амилоида и тау-протеина, но их успешность оказалась весьма ограниченной [32]. Поэтому крайне необходимо развитие новых стратегий для замедления начала деменции или остановки прогрессирования негативных изменений в мозге.

На основании результатов исследований, проведенных в разных странах, можно заключить, что около половины всех случаев поздно развивающейся БА во всём мире могут быть обусловлены модулируемыми ФР. Как ФР БА обсуждаются недостаточные физические нагрузки, нездоровое питание, плохой сон, стрессы и даже низкий уровень образованности индивида, незначительная когнитивная и социальная активность. Предполагают, что если предпринять немедленные действия по известным ФР, то может быть возможным к 2025 году предупредить до 1/5 новых ожидаемых случаев деменции [34]. Даже небольшое уменьшение числа случаев БА под влиянием превентивных технологий окажет выраженное позитивное влияние на общественное здоровье [14]. J. K. Cooper [8] в своём обзоре констатировал, что если какая-либо причина нейродегенеративных нарушений является первичной, то для преодоления специфических нарушений в мозге могут быть полезными необходимые изменения в питании человека, особенно на начальных стадиях болезни.

Во многих сериях прослежена связь между особенностями питания индивида и состоянием его мозга [4, 26, 27, 29, 35, 36, 38]. Неадекватное питание может увеличить риск развития БА [2, 3]. Так, напри-

мер, при длительном следовании Западной диете с большим содержанием жиров и сахаров происходят неблагоприятные изменения в микробиоте кишечника с увеличением, например, содержания в ней клостридий, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывают структурно-функциональное повреждение участков ткани мозга и развитие нарушения его пластичности, когнитивного обеднения и деменции. Кроме того, предпочтение подобной диеты с большим содержанием углеводов и частое употребление закусок, содержащих трансжиры, а также увлечение подслащенными газированными прохладительными напитками приводит к выраженному снижению разнообразия состава микробиоты, что неблагоприятно сказывается на общем состоянии здоровья человека и здоровье его мозга. И наоборот, приверженность к здоровым диетам с регулярным употреблением фруктов, овощей и йогурта или простокваши, а также чая, кофе и красного вина (мужчинами – до 1 стакана/день, женщинами – 0,5 стакана) ассоциируется с оптимизацией состава микробиоты кишечника и уменьшением проявлений деменции у людей старше 65 лет [22].

Изменение питания как возможный путь предупреждения развития БА и её прогрессирования

Как известно, первичная профилактика имеет целью уменьшение инцидентов заболевания путём воздействия на специфические ФР у людей, не имеющих симптомов или признаков БА. Вторичная профилактика имеет целью установить заболевание на ранней стадии, до полного развёртывания его симптомов, когда корректирующее воздействие может остановить или ограничить его прогрессирование. Третичная профилактика БА сглаживает влияние её осложнений и ограничений когнитивных возможностей человека при длительно текущем заболевании, что позволяет пациенту и его родственникам поддерживать приемлемое качество жизни.

Многие исследования последнего пятилетия посвящены возможности первичной и вторичной профилактики БА путём изменения состава нутриентов в пище и используемой диеты в целом [15, 23, 24, 26, 27, 33]. Так, в рекомендациях N. D. Barnard et al. [3] обобщено 6 советов, которые мы здесь приводим, по включению в пищевую рацию некоторых компонентов продуктов питания для профилактики БА:

1. Минимизировать употребление сатурированных жиров и трансжиров.
2. В пищевом рационе овощи, бобовые (фасоль, горох, чечевица), фрукты и цельные зёрна должны быть главными элементами пищи и во многом заменить собой мясные и молочные продукты.
3. Продукты питания или пищевые добавки, обогащённые витамином B12, должны быть частью повседневной диеты.

4. Витамин Е следует получать непосредственно из пищи, а не в виде пищевых добавок или в составе поливитаминов.

5. При использовании мультивитаминов следует выбирать не содержащие железа (Fe) и меди (Cu), а пищевые добавки с Fe употреблять только по предписанию лечащего врача.

6. Хотя роль алюминия (Al) в развитии БА ещё не до конца изучена, следует стремиться минимизировать его потребление с пищей.

J. K. Cooreg [8] высказал мнение, что советы по питанию в ассоциации с БА требуют некоторых разъяснений. Комментируя краткие рекомендации, принятые на Международной конференции по питанию и мозгу в Вашингтоне в 2013 году, N. D. Barnard et al. [3] также сочли целесообразным расширить ряд приведенных ими положений. Следуя по пунктам, их комментарии заключаются в следующем.

1. Минимизация употребления сатурированных и трансжиров рекомендуется в связи с тем, что очень многие недавние, если не все, проспективные исследования установили ассоциацию между этими жирами и минимум вдвое увеличенным риском БА [2, 26]. Несколько раньше были опубликованы важные данные о том, что повышенный уровень холестерина в сыворотке крови в среднем возрасте приводит к увеличению риска БА и сосудистой деменции тремя десятилетиями позже [37]. В этом исследовании у пациентов с уровнем общего холестерина ≥ 240 мг/дл в середине жизни риск БА к старческому возрасту был в среднем на 57% выше, чем у индивидов с уровнем холестерина в 40–50 лет < 200 мг/дл. Употребление сатурированных жиров ассоциируется с увеличенным риском заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и диабетом 2 типа, которые, в свою очередь, могут оказывать критическое влияние на здоровье мозга. Сатурированные жиры находятся, прежде всего, в молочных продуктах, мясе и некоторых растительных маслах (кокосовом и пальмовом). Трансжиры (иногда указываются на этикетках как «частично гидрогенизированные масла») обнаруживаются во многих закусках и в жареных блюдах, в выпечке, а также в продуктах быстрого питания. Дополнительная информация об ассоциации употребления трансжиров с риском БА содержит факты, что APOE ϵ 4 аллель, который сильно связан с риском БА, продуцирует протеин, играющий ключевую роль в транспорте холестерина, а также о том, что потребление продуктов с большим содержанием сатурированных и трансжиров и/или повышение концентрации холестерина в крови могут внести вклад в образование β -амилоида и его агрегацию в тканях мозга.

2. Овощи, бобовые, ягоды, фрукты и в умеренных количествах – цельные зёрна обеспечивают организм микронутриентами, важными для здоровья мозга. Преимущество этих макронутриентов, не со-

держащих вышеуказанных жиров, подчёркивается не только в связи с содержанием в них полезных для мозга микронутриентов, но и потому, что они являются частью диетического паттерна, ассоциирующегося со сниженным риском основных хронических заболеваний при старении, которые, как уже отмечалось, являются ФР БА. Выявлено, что фрукты не дают такого выраженного эффекта, как зелёные листовые овощи, когда длительное включение их в пищевую рацион приводит к уменьшению риска всех деменций на 53%, в том числе БА – на 35% [27].

3. Многие растительные продукты питания богаты несколькими видами витамина В. Натуральными источниками фолата являются зелёные листовые овощи – брокколи, шпинат, капуста, а также фасоль, горох, цитрусы и дыни-канталупы. Рекомендуемая доза фолата для взрослых до 50 летнего возраста составляет 400 мкг/день. Витамин В6 содержится не только в зелёных листовых овощах, в бобовых и в цельных зёрнах, но и в бананах, орехах и сладком картофеле. Для людей младше 50 лет рекомендуется принимать его по 1,3 мг/день, а старше 50 лет – по 1,5 мг/день для женщин и по 1,7 мг/день для мужчин. Фолиевая кислота и витамин В6 заслуживают внимания тем, что они вместе с витамином В12 действуют как кофакторы метилирования гомоцистеина. Напомним, что в организме уровень гомоцистеина (непротеиногенной аминокислоты) повышается к старческому возрасту, при сидячем образе жизни, курении, избыточном потреблении кофе, состоянии дефицита витаминов группы В. В ряде исследований установлено, что повышенный уровень гомоцистеина ассоциируется с высоким риском повреждения интимы сосудов и атрофии ткани мозга, а также с выраженными когнитивными нарушениями. Тем не менее, эффективность витаминов группы В по отношению к БА ещё не полностью установлена, хотя в сериях, проведенных недавно в Оксфордском университете с пациентами старческого возраста и с повышенным уровнем гомоцистеина и мягким когнитивным дефицитом, употребление ими пищевых добавок с тремя витаминами группы В способствовало поддержанию их памяти и снижало скорость атрофии мозга. Пищевые добавки с витаминами группы В замедляют атрофию специфических регионов мозга, являющихся ключевыми в развитии когнитивного обеднения и ассоциирующихся с БА [10]. Как известно, витамин В12 необходим для здоровья мозга и формирования клеток крови. Рекомендуемая доза витамина В12 для взрослых составляет 2,4 мкг/день (при употреблении обогащённых им продуктов и пищевых добавок). Витамин В12 содержится также в мясе и молочных продуктах, но абсорбция его из этих ресурсов у многих индивидов, особенно старше 50 лет, затруднена. Это же характерно для людей со сниженной выработкой желудочного сока или у принимающих блокаторы соляной кислоты, у пациентов с болезнью Крона или

заболеваниями органов брюшной полости, а также у перенесших операции на желудочно-кишечном тракте или косметические операции при абдоминальном ожирении. В США, например, продукты или пищевые добавки с витамином В12 рекомендуется употреблять всему населению старше 50 лет. Пациенты-вегетарианцы должны получать такие добавки независимо от возраста. Однако даже регулярное употребление продуктов, богатых витамином В12, или пищевых добавок с ним может не обеспечивать достаточный и стабильный его уровень в крови. Поэтому некоторые индивиды нуждаются в инъекциях витамина В12. Каждый взрослый человек среднего или старшего возраста должен регулярно контролировать содержание этого витамина в крови, так как многие факторы, включая возраст, могут нарушать его абсорбцию.

4. Естественными ресурсами витамина Е в виде токоферола и токотриенола являются многие продукты питания, включая манго, папайю, авокадо, красный болгарский перец, шпинат и, особенно, орехи, зёрна и оливковое масло. Рекомендуемая доза витамина Е составляет 15 мг/день. Например, небольшая горсть некрупных орехов или зёрен содержит около 5 мг этого витамина. Согласно данным Чикагского Проекта по Здоровью и Старению и Роттердамской серии, приведенным в обзоре N. D. Barnard et al. [3], употребление участниками исследований оптимального количества натуральных продуктов с витамином Е ассоциировалось с достоверным уменьшением инцидентов БА. Исследователи, однако, отмечают, что использование только пищевых добавок с витамином Е не приводит к снижению риска БА. Это связано с тем, что в пищевые добавки входит обычно только α -токоферол, который в одиночку не может вызвать такой же эффект, как весь комплекс группы витамина Е, а кроме того, большие дозы α -токоферола вызывают снижение концентрации γ - и δ -токоферолов в сыворотке крови, и эффективность витаминотерапии падает.

5. Fe необходимо для образования гемоглобина и некоторых других протеинов, а Cu играет существенную роль в функциях энзимов и соотносится с другими аспектами здоровья. Однако ряд исследований показал, что чрезмерное употребление Fe и Cu с пищевыми добавками или поливитаминами может у ряда пациентов внести вклад в развитие когнитивных проблем, а в недавних сериях с мета-анализом установлено, что не связанная с протеином медь может напрямую ассоциироваться с риском БА. Другие негативные аспекты диеты также могут играть модулирующую роль во взаимоотношениях между ионами металлов и когнитивными эффектами. В уже упомянутом Чикагском проекте у индивидов, потребляющих много сатурированных жиров на фоне поступления в организм с пищей большого количества Cu, было выявлено когнитивное обеднение, эквивалентное потере 19(!) лет жизни.

Рекомендуемые дозы Fe для женщин старше 50 лет и для мужчин любого возраста составляют 8 мг/день, а для женщин от 19 до 50 лет – 18 мг/день. Рекомендуемая доза Cu для мужчин и женщин – всего 0,9 мг/день. Большинство стандартных поливитаминов содержат как Fe, так и Cu, количества которых иногда превышает рекомендуемую суточную дозу. Однако во многих случаях пациентам достаточно получать их из повседневной пищи, не пользуясь поливитаминами или пищевыми добавками. Поливитамины, содержащие эти элементы, следует принимать только по врачебному предписанию.

6. Роль Al в БА остаётся ещё противоречивой. Ряд исследователей призывают к осторожному к нему отношению, признавая за Al нейротоксический потенциал, когда он поступает в организм в более чем умеренных количествах. Кроме того, Al обнаруживается в мозге индивидов с БА. Экологические проекты в Великобритании и Франции показали, что для регионов с повышенной концентрацией Al в водопроводной воде характерно увеличенное распространение БА. Однако чтобы доказать, что Al закономерно вносит вклад в риск БА, следует продолжать такие исследования. В связи с тем, что Al не играет роли в биологии человека, но является ФР для развития БА, можно вообще принять меры по исключению его поступления в организм извне (с антиперспирантами, антацидами, пекарским порошком, из кухонной посуды и из других источников, содержащих Al в значимых количествах).

По мнению A. Swaminathan и G. A. Jicha [38], стратегия воздействия на организм индивидов групп риска по БА, в том числе, через коррекцию питания, ещё находится в состоянии младенчества. Однако считаем целесообразным подчеркнуть, что приводимые ниже данные по использованию ряда диет для профилактики БА доказывают эффективность этого направления.

Диеты, снижающие риск БА

Многочисленно описанная и часто применяемая исследователями и клиницистами Средиземноморская диета (СЗМ-диета), используемая для изменения паттерна питания пациентов с целью профилактики ожирения, диабета 2 типа, заболеваний ССС, может быть эффективной и в предупреждении развития и прогрессирования БА [13, 23, 24, 29, 35, 36]. A. Swaminathan и G. A. Jicha [38] считают, что по сравнению с изучением влияния на здоровье человека отдельных микронутриентов или их простого сочетания, более эффективен подход широкого исследования роли различных диет в целом, во взаимодействии всех составляющих их компонентов. Показано, что у населения Средиземноморского региона и окружающих его территорий Италии самая большая продолжительность жизни и наиболее редкие инциденты

БА. Многие исследователи связывают это с диетой, общепринятой в этих местностях. Она богата полиненасыщенными и мононенасыщенными жирными кислотами, обеспечивающими нормальное состояние нейронов и минимизирующими риск БА. Оливковое масло экстра класса является важным компонентом этой диеты, оно богато биологически активными компонентами, в том числе, олеоканталом, обладающим способностью ингибировать тауроптеин, нарушать структуру нейротоксических белков, в чём заключаются его потенциально защитные свойства по отношению к БА [25]. Эпидемиологические исследования показали, что приверженность населения к СЗМ-диете ассоциируется с меньшей смертностью пациентов с БА, и этот эффект проявляется тем больше, чем дольше соблюдается эта и подобные ей диеты. Большая приверженность к СЗМ-диете ассоциируется с более низким риском БА (первичная профилактика) и с более медленным прогрессированием симптомов умеренного когнитивного обеднения до полного развёртывания БА (вторичная профилактика) [35, 36].

Большие надежды, подкреплённые результатами исследований последних лет, возлагаются на исполь-

зование так называемой MIND-диеты, сочетающей компоненты СЗМ-диеты с уже хорошо известной DASH-диетой (против гипертензии). Исследования, проведенные на 900 волонтерах 58–98 лет в университете Чикаго с 1997 по 2015 год, показали, что индивиды, придерживающиеся этой комплексной диеты, имели в среднем на 53% меньший риск БА по сравнению с контрольной группой. Чем дольше и точнее соблюдалась MIND-диета, тем лучше был конечный результат; те участники программы, которые наиболее точно следовали данным им рекомендациям, были по состоянию когнитивных возможностей в среднем на 7,5 лет моложе своего возраста на дату обследования. Использование комплексной MIND-диеты для предупреждения БА в старческом возрасте намного эффективнее, чем применение СЗМ-диеты и DASH диеты по отдельности, что показано при наблюдении за 923 испытуемыми 58–98 лет [27].

Принципы MIND-диеты чрезвычайно просты, чем обуславливается успех её использования. Прежде всего, это разделение продуктов на те, которые нужно включать в MIND-диету (10 видов), и те 8 групп продуктов, которые следует исключать из питания или минимизировать их потребление (табл. 1).

Таблица 1. Виды продуктов, подходящие и не подходящие для MIND-диеты

Продукты, входящие в MIND-диету	Частота их употребления	Продукты, которые в рамках MIND-диеты следует минимизировать	Частота их употребления
Цельные зёрна	3 и более порций в день	Выпечка и сладости	Менее 5 порций в неделю
Зелёные листовые овощи	6 порций в неделю	Красное мясо	Менее 4 порций в неделю
Другие овощи	1 порция в день	Сыр	Менее 1 порции в неделю
Орехи	5 порций в неделю	Жареные продукты и продукты быстрого питания	Менее 1 порции в неделю
Ягоды	2 и более порций в неделю	Сливочное масло и маргарин	Менее 1 столовой ложки в день
Фасоль, бобы	3 и более порций в неделю		
Морская рыба	1 или более порций в неделю		
Птица	2 или более порций в неделю		
Красное вино	1 порция в день		
Оливковое масло	Использовать в рационе как основное масло		

J. C. Thalheimer [39] в редакционной статье по поводу Чикагского исследования подчеркнул, что MIND-диета – это «сражение пищи с деменцией». Позитивный эффект MIND-диеты на когнитивные функции обусловлен, прежде всего, растительными продуктами питания, богатыми витаминами, необходимыми для предупреждения и замедления когнитивного обеднения и нейродегенеративных процессов в мозге стареющего человека. Витамины С и Е по отдельности являются антиоксидантами, защищающими мозг

от свободно-радикального повреждения, но совместно поступающие в организм с пищей, они проявляют синергический эффект. Исследования показали, что витамин С в комплексе с витамином Е может предупредить потерю памяти и снизить риск БА и деменции на 60%. Витамин С действует также как сильный детоксикатор, который проникает через гематоэнцефалический барьер и удаляет из мозга, например, алюминий, который, как отмечалось, способствует развитию БА. Исследования, проведенные в Оксфор-

дском университете, показали, что витамины В6, В12 и фолиевая кислота, которыми богаты зелёные листовые овощи, в совместном действии уменьшают атрофию мозга, улучшают его функцию и кардинально уменьшают убыль объёма мозга в его регионах, в наибольшей мере ассоциирующихся с развитием БА. В профилактике БА играет роль и витамин К, которым, например, богаты шпинат и зелёный салат. Его недостаток в пище при старении человека особенно ощутим в раннюю стадию БА, что было установлено канадскими исследователями ещё в 2008 году [30]. В MIND-диете ягодам по сравнению с фруктами отдаётся особое предпочтение. Во многих исследованиях выявлено, что биологически активные компоненты ягод всех видов, а наиболее выражено – земляники и черники, снижают потерю нейронов и улучшают память при БА. Флавоноиды, содержащиеся в ягодах, являются потенциальными антиоксидантами; их мишенью являются также воспалительные проводящие пути, что обуславливает противодействие многих растительных веществ двум причинам БА – оксидативному стрессу и воспалению, а через активацию соответствующих сигнальных путей и зон мозга растительные нутриенты связаны с улучшением у старых людей при БА многих когнитивных функций.

Другие пищевые добавки растительного происхождения в потенциальной профилактике БА

A. Swaminathan и G. Jicha [38] в своей обзорной статье открыли обсуждение возможности превентивного применения множества разнообразных пищевых добавок растительного происхождения в отношении БА, но выразили сожаление, что эффективность их установлена пока что далеко не для всех. Активно ведутся исследования по потенциальным превентивным свойствам компонентов *Ginkgo biloba* в плане первичной и вторичной профилактики БА для предотвращения её возникновения и замедления прогрессирования развития когнитивных нарушений до деменции типа БА. Некоторые ингредиенты растительной пищи, например, ресвератрол, оказывают при БА и непосредственное, и опосредованное влияние на мозг, в том числе, через повышение его метаболической активности и замедление клеточного старения, что тормозит прогрессирование деменции при мягком и умеренном течении БА.

Многие из растений и их ингредиентов, как куркумин из *Curcuma longa*, например, издавна входят в обыденный пищевой рацион в виде специй или используются традиционной медициной в Индии, Китае и в других регионах Восточной Азии [18]. Хотя широкому использованию специй в мире уже более 2000 лет, изучение их эффектов на здоровье человека начало особенно активно внедряться в научные и клинические исследования только в последние де-

сятилетия. Вначале на экспериментальных моделях БА было достоверно установлено, что куркумин тормозит образование амилоидных бляшек клубков белковых волокон и уменьшает воспаление в мозге при этом заболевании. Началось изучение роли экстракта чеснока в механизмах антиамилоидной защиты при БА, а также потенциальной активности пиперина из чёрного перца при его пероральном применении в торможении потери памяти и нейродегенеративных процессов в гиппокампе, что достоверно продемонстрировано также пока что на экспериментальных моделях БА. Подобные исследования продолжаются и по механизмам защиты нейронов от индуцированной амилоид- β нейротоксичности при использовании шалфея, шафрана, ромашки, подтипов дудника и других растений, обладающих разнообразными лечебными свойствами. Нарастает интерес к обоснованно широкому использованию различных специй и пищевых добавок с ними в странах Запада для первичной и вторичной профилактики БА, ведь на Востоке, особенно в Индии, БА и другие нейродегенеративные заболевания встречаются намного реже [18]. Однако A. Swaminathan и G. Jicha [38] отмечают, что разработка новых превентивных подходов к управлению через питание ФР БА в разных популяциях человека требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, в нашем обзоре представлены сомнения и доказательства эффективности стратегии первичной и вторичной профилактики БА. Так, например, были сомнения относительно возможности предупреждения или замедления БА при дополнительном включении в пищевой рацион ряда нутриентов [17]. И если в 2014 году J.-Y. Hang и S.-H. Hang [14] посвятили свой обзор решению поставленного ими же в названии статьи вопроса: достижима ли цель первичной профилактики БА, то M. L. Daviglus с соавт. ещё в 2010 году, а A. D. Smith и K. Yaffe в 2014 году постулировали, опираясь на поддержку международных экспертов, что БА может быть предупреждена [9, 34]. Профилактическое направление в отношении БА особенно важно, так как ни стандартизированных лекарственных препаратов для эффективного лечения БА пока что нет, хотя во многих ведущих странах идут интенсивные разработки этой проблемы. Не вызывает сомнения, что факторы образа жизни связаны с развитием нейродегенеративных заболеваний, и многие исследователи подчёркивают, что продолжение поиска ключа к профилактике возникновения и прогрессирования БА всё ещё является неотложной задачей современной медицины [1, 14, 34]. В данной статье мы сконцентрировались на роли некоторых нутриентов и паттерна питания в целом в предупреждении и замедлении развития БА у пожилых и старых людей. K. J. Antsey с соавт. [1] подчёркивали, что для получения заметного сдвига в этом направлении необходимы усилия многих исследователей и клиницистов, причём продемонстрировали,

что риск БА закладывается уже в среднем возрасте, и именно тогда следует начинать проведение профилактических мероприятий для предупреждения или замедления начала клинических проявлений деменции в поздней жизни.

Роль вирусов в прогрессировании БА уже доказана [6], а недавние исследования выявили роль микробиоты кишечника и ротовой полости в развитии БА и других форм деменции, и показали значимость изменения паттерна питания для трансформации микрофлоры, проникающей в мозг через гемато-энцефалический барьер и вырабатывающей β -амилоид [22]. В апреле-июне 2016 года в журнале Science были опубликованы результаты больших исследовательских проектов, реализующихся в Нидерландах и Дании, в которых было идентифицировано 60 связанных с диетой факторов, коррелирующих с изменением микробиоты у разных индивидов и ассоциирующихся с состоянием здоровья мозга.

Исследования, проведенные в разных странах, продемонстрировали, что диетический фактор и другие аспекты образа жизни могут влиять на риск БА, повышая возможность эффективной превентивной стратегии. Международный коллектив авторов из Австралии, США, Великобритании и Италии в 2016 году пришёл к заключению [11], что будущие стратегии воздействия на поздно начинающуюся и спорадическую БА должны быть сконцентрированы при старении человека на трёх главных позициях: на предотвращении формирования габитуса и образа жизни, приводящих к ожирению и диабету 2 типа, на ранней диагностике изменения биомаркёров БА в пресимптоматической стадии и на комбинированных воздействиях в ранние фазы когнитивного обеднения.

Комплексные стратегии следует включать в сферу своего внимания и врачам, и пациентам, так как люди, придерживающиеся определённой диеты или принимающие пищевые добавки с нутриентами, часто уверены, что они и так уже снижают риск деменции, и поэтому не считают нужным участвовать в других видах превентивной активности, хотя это дало бы бóльший эффект [2, 3]. J. K. Cooper [8] обращает внимание, что хотя длительное следование здоровым диетам или использование пищевых добавок сопряжено с увеличением затрат на питание, и поэтому может быть не всегда популярным, эти мероприятия, по крайней мере, не опасны, как другие паттерны питания (например, Западная диета), приводящие к возрастным хроническим заболеваниям и способствующие развитию когнитивного обеднения и БА у стареющего человека.

Во многих странах идёт активный поиск средств торможения развития и прогрессирования БА фармакологически, но пока что стратегия первичной и вторичной профилактики БА путём изменения образа жизни как модифицируемого ФР, мишенью которого, кроме физической активности, является

питание, действенна и крайне необходима для обеспечения здорового старения населения как в медико-психологическом, так и в социальном аспекте.

Литература

1. Antsey, K. J., Bahar-Fuchs A., Herath P., et al. A2-week multidomain intervention versus active control to reduce risk of Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2013 Feb. 27. Vol.14. P. 60–73.
2. Barnard, N. D., Bunner A. E., Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review // *Neurobiol. Aging*. 2014. Vol. 35. Suppl. 2. S65-S-73.
3. Barnard, N. D., Bush A. I., Ceccarelli A., et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Ageing*. 2014. Vol. 35. Suppl. 2. S74-S78.
4. Bigford, G. E., Del Rossi G. Supplemental substances derived from foods as adjunctive therapeutic agents for treatment of neurodegenerative diseases and disorders // *Adv. Nutr. J. (Review)*. July 2014. Vol. 5. P. 394–403.
5. Brier, M. R., Gordon B., Friedrichsen K., et al. Tau and Ab imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease // *Sci. Translat. Med.* May 2016.
6. Carbone, I., Lazzarotto T., Ianni M., et al. Herpes virus in Alzheimer's disease: relation to progression of the disease // *Neurobiol. Aging*. 2013. Vol. 35. P. 122–129.
7. Cardoso, B. R., Cominetti C., Cozzolino S. M. F. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease // *Clinical Intervent. in Aging*. 2013. Vol. 8. P. 531–542.
8. Cooper, J. K. Nutrition and the brain: what advice should we give? // *Neurobiology of Aging*. 2014. Vol. 35. P. 579–583.
9. Daviglus, M. L., Bell C. C., Berretini W., et al. NIH state-of-the-science conference statement: preventing Alzheimer's disease and cognitive decline // *NIH Consens. State Sci. Statements*. 2010. Vol. 27. P. 1–30.
10. Douland, G., Refsum H., de Jager C. A., et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS)*. June 4 2013. Vol. 110. NO. 23. P. 9523–9528.
11. Folch, J., Petrov D., Ettcheto M., et al. Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment // *Neural Plasticity*. 2016. Vol. 2016. Article ID 8501693. 15 pages.
12. Frontzek, K., Lutz M. I., Aguzzi A., et al. Amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent after durae grafting // *Swiss Med. Wkly*. 2016 Jan. 26. Vol. 146. Iss.14287.
13. Gardener, S., Gu Y., Rainey-Smith S. R., et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population // *Transl. Psychiatry*. 2012. No. 2. e164.
14. Han, J.-Y., Han S.-H. Primary prevention of Alzheimer's disease: is it an attainable goal? // *J. Korean Med. Sci*. 2014 Jul. Vol. 29. No. 7. P. 886–892.
15. Hu, N., Yu J. T., Tan L., et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease // *Biomed. Res. Int*. 2013. Vol. 524. No. 8. P. 20.
16. Hurd, M. D., Martorell P., Langa K. M. Monetary costs of dementia in the United States // *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 369. P. 489–490.
17. Kamphuis, P. J., Scheltens P. Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer's disease? // *J. Alzheimers Dis*. 2010. Vol. 20. P. 765–775.

18. *Kannappan, R., Gupta S. Ch., Kim J. H., et al.* Neuroprotection by dpice-derived nutraceuticals: you are what you eat1 // *Mol. Neurobiol.* 2011 Oct. Vol. 44. No. 2. P. 142–159.

19. *Kumar, D. K. V. K., Choi S. H., Washicosky K. J., et al.* Amyloid- β peptide protects against microbial injection in mouse models of Alzheimer's disease // *Science Translation Medicine.* 25 May 2016. Vol. 8. Issue 340. P. 340ra72.

20. *Leung, K., Thuret S.* Gut microbiota: a modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing // *Healthcare.* 2015. Vol. 3. No. 4. P. 898–916. 2015

21. *Licastro, F., Carbone I., Raschi E., Porcellini E.* The 21st century epidemic: infections as inductors of neurodegeneration associated with Alzheimer's disease // *Immun. Ageing.* 2014 Dec. 5. Vol. 11. No. 1. P. 22.

22. *Magnusson, K. R., Hauck L., Jeffrey B. M., et al.* Relationship between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility // *Neurosci.* 6 August 2015. Vol. 300. P. 126–140.

23. *Martinez-Lapiscina, E. H., Clavero P., Toledo E., et al.* Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013. Vol. 84. P. 1318–1325.

24. *Mi, W., van Wijk N., Cansev M., et al.* Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease // *Nutrition.* 2013. Vol. 29. No. 9. P. 1080–1089.

25. *Monti, M. C., Margarucci L., Tosco A., et al.* New insights on the interaction mechanism between tau protein and oleocanthal, an extra-virgin olive-oil bioactive component // *Food Funct.* 2011, No. 2. P. 423–428.

26. *Morris, M. C.* Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues // *Ann. NY Acad. Sci.* 2016 Mar. Vol. 1376. No. 1. P. 31–37.

27. *Morris, M. C., Tangney C. C., Wang U., et al.* MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dement.* Febr. 2015. ISSN 1552–1560.

28. *Olsen, I., Singhrao S. K.* Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease ? // *J. Oral Microbiol.* 2015. No. 7. 29143. 16 p.

29. *Otaegue-Arrazola, A., Amiano P., Elbusto A., et al.* Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for though // *Eur. J. Nutr.* 2014. Vol. 53. P. 1–23.

30. *Presse, N., Shatenstein B., Kergoat M. J., Ferland G.* Low vitamin K intakes in community-dwelling elders in an early stage of Alzheimer's disease // *J. Am. Diet Assoc.* 2008 Dec. Vol. 108. No. 12. P. 2095–2099.

31. *Reitz, C., Mayeux R.* Alzheimer's disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers // *Biochem. Pharmacol.* 2014. Vol. 88. P. 640–651.

32. *Rosenblum, W. I.* Why Alzheimer trials fail: removing soluble oligomeric beta amyloid is essential, inconsistent, and difficult // *Neurobiol. Aging.* 2014. Vol. 35. P. 969–974.

33. *Shah, R.* The role of nutrition and diet in Alzheimer's disease: a systematic review // *J. am. Med. Dir. Assoc.* 2013. Vol. 14. P. 398–402.

34. *Smith, A. D., Yaffe K.* Dementia (including Alzheimer's disease) can be prevented: statement supported by international experts // *J. Alzheimer's Dis.* 2014. Vol. 38. P. 699–703.

35. *Solfrizzi, V., Frisardi V., Seripa D., et al.* Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes // *Curr. Alzheimer Res.* 2011 Aug. Vol. 8. No 5. P. 520–542.

36. *Solfrizzi, V., Panza F., Frisardi V., et al.* Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence // *Expert. Rev. Neurother.* 2011. No. 11. P. 677–708.

37. *Solomon, A., Kivipelto M., Wolozin B., et al.* Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009. Vol. 28. P. 75–80.

38. *Swaminathan, A., Jicha G. A.* Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia // *Frontiers in Aging Neurosci.* 20 Oct. 2014. 24 p. (<http://www.frontiersin.org/people/u/76286>).

39. *Thalheimer, J. C.* The MIND diet – fighting dementia with food // *Today's Geriatr. Med.* 2015 Jul.-Aug. Vol. 8. No. 4. P. 10.

40. *Zhao, Y., Lukiw W. J.* Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloid genesis in Alzheimer's disease (AD) // *J. Nat. Sci.* 2015 Jul. Vol. 1. No. 7. P. 138.