

А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко

РОЛЬ НУТРИЕНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СТАРЕНИИ

Кубанский государственный медицинский университет,
г. Краснодар, Российская Федерация

В представленном обзоре англоязычной литературы последних лет проанализирована и обобщена роль недостаточного поступления в организм с пищей витаминов, минералов и других биоактивных нутриентов в нарушении когнитивных функций человека. Показана потенциальная возможность профилактики, замедления или реверсии когнитивного обеднения у людей старческого возраста при регулярном включении в пищевой рацион витаминов В, Е, D, биодоступных полифенолов растительных продуктов питания и полиненасыщенных жирных кислот, в основном, из рыбы и морепродуктов, а также при высокой приверженности населения к Средиземноморской диете. Переход на такой режим питания взрослым людям рекомендуется начинать как можно раньше, а более эффективно – придерживаться включения в пищевой рацион продуктов с оптимальным содержанием этих нутриентов на протяжении всей жизни.

Ключевые слова: старение, нарушения когнитивных функций, профилактика, коррекция, роль нутриентов.

A. T. Bykov, T. N. Malyarenko

NUTRIENTS FOR PREVENTION AND CORRECTION OF COGNITIVE FUNCTIONS' IMPAIRMENTS IN HUMAN AGEING

The survey sums up and analyses the randomized controlled clinical trials and scientific researches of the last years on the lack of vitamins, microelements and other important bioactive nutrients in food as a trigger factors in age-related cognitive decline in man. We have shown the possibilities of the prevention, inhibition, and reversion of such disorders in elderly people by regular consumption of the plant and sea foods, rich of the bioactive polyphenols, polyunsaturated fat acids, and vitamins B, D, E (the Mediterranean diet pattern particularly) in their menu; the earlier the patients became comprehensive to this diet, the better results we could expect. It is essential to keep to this diet from the young and midlife to the rest of one's life.

Key words: human ageing, cognitive functions' impairments, prevention, correction, role of nutrients.

Старение разных структур и функций мозга протекает гетерохронно и представляет собой один из самых драматических процессов геронтогенеза. Первые проявления негативных изменений в мозге могут проявиться сразу после 30 лет. Под воздействием внешних и внутренних повреждающих

факторов с возрастом постепенно проявляются дальнейшие изменения когнитивных функций, нарушения которых, по сравнению с другими функциями мозга, в повседневной жизни человека наиболее заметны.

Прогнозируется, что к 2050 году 30% населения нашей планеты будет старше 65 лет, и на фоне по-

старения общей популяции людей будут расти финансовые затраты на лечение возрастнo-зависимых нарушений физического и ментального здоровья. В обзорной статье коллектива исследователей из четырёх научных центров США [22] подытожено, что к процессам, усугубляющим старение мозга, относится воспаление и окислительный стресс, который вызывает существенное увеличение содержания перекиси водорода в клетках мозга, значительное накопление в них липофусцина, перекисные модификации мембран липидов, снижение гомеостаза кальция, изменения в сигнальных каскадах и в экспрессии генов. Все вместе эти процессы приводят к нарушению моторных и когнитивных возможностей стареющего человека. Показано, что у старых людей повышение чувствительности мозга к окислительному стрессу проявляется нарастанием инцидентов сосудистой деменции и нейродегенеративных процессов и заболеваний.

Однако важно помнить, что возрастные изменения в головном мозге не обязательно оказываются неконтролируемыми. Например, занятия аэробикой и другими видами физической активности, как было обсуждено нами в 2016 году в одном из обзоров данных зарубежной литературы последних лет, позитивно воздействуют на когнитивные функции, связанные, в частности, с лобными отделами мозга и гиппокампа. В последние годы фокус исследований в области профилактики и коррекции негативных изменений когнитивных функций при старении человека явно стал смещаться в сферу питания [3, 4, 10, 11, 13].

Целью настоящего обзора было на основе зарубежных публикаций последних лет проанализировать

и обобщить роль некоторых биоактивных компонентов пищевых продуктов в профилактике и коррекции нарушений когнитивных функций у людей пожилого и старческого возраста.

Особенности питания человека для поддержания когнитивных функций стареющего мозга

Ряд исследований на стыке нынешнего и прошлого столетия подтвердили и представили новые данные, что потенциально возможным выходом из ситуации возрастного ухудшения познавательных функций является регулярное включение в пищевой рацион богатых витаминами ягод, фруктов и овощей с большим содержанием полифенолов, а также потребление полиненасыщенных жирных кислот (ПЖК), которых очень много в орехах, особенно грецких, и в морской рыбе. Революционное, по выражению J. Joseph et al. [22], влияние ПЖК на стареющий мозг приводит к улучшению когнитивных и моторных возможностей человека, снижая, в частности, деструктивное влияние окислительного стресса и воспаления.

Предупреждение и замедление негативных изменений познавательных функций у стареющих людей при употреблении растительных продуктов питания и пищевых добавок с биоактивными компонентами

Как известно, недостаточное поступление в организм ряда витаминов и минералов приводит к нарушению психоэмоционального состояния человека, когнитивных функций и поведенческих реакций.

Таблица. Влияние дефицита некоторых витаминов и минералов в пищевом рационе на когнитивные функции человека при старении

Витамины и минералы	Эффекты дефицита в пищевом рационе
Никотиновая кислота	Нарушение памяти, деменция, делириум.
Витамин А и β-каротин	Ухудшение мобилизации памяти.
Пиридоксин (В ₆)	Нарушение внимания, переработки и усвоения информации.
Фолиевая кислота	Забывчивость, нарушение внимания, деменция, делириум.
Цианкобаламин (В ₁₂)	Потеря памяти, нарушение умозаключений. Возможно развитие необратимых неврологических повреждений.
Витамин D	Снижение когнитивных функций.
Витамин E (токоферол, токотриенол)	Когнитивное обеднение.
Железо	Нарушение внимания, памяти, умственной работоспособности.
Йод	Ухудшение памяти, снижение интеллекта.
Кобальт	Снижение памяти, маразм.
Магний	Снижение умственной работоспособности и стрессоустойчивости.
Фосфор	Снижение умственной работоспособности и стрессоустойчивости.
Цинк	Нарушение концентрации мыслительных процессов, абстрактного мышления, снижение умственной работоспособности, стрессоустойчивости.

Общепринято, что в молодом и зрелом возрасте наибольшее влияние на процессы запоминания, усвоения и переработки информации, внимания оказывает достаточный уровень употребления фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12. Однако проведенный мета-анализ данных, полученных при использовании девяти пищевых добавок с фолиевой кислотой и с другими витаминами группы В, или без них, в течение 3 лет терапии 2835 здоровых участников не выявил значимого эффекта применения этих добавок в отношении когнитивных функций [37]. Несколько раньше при анализе результатов серий с использованием пищевых добавок с фолиевой кислотой и витамином В12 или без него свыше 3 лет по 800 микрограмм в день у здоровых пожилых и старых людей или при наличии когнитивных нарушений с высоким содержанием гомоцистеина в сыворотке крови было установлено значимое улучшение общего когнитивного статуса, резервов памяти и скорости переработки информации. В последнее время внимание исследователей и клиницистов продолжает концентрироваться на возможности витаминов группы В тормозить развитие или уменьшать выраженность когнитивного обеднения у пожилых и старых людей. Результаты одного из исследований с участием людей с высоким уровнем гомоцистеина и сосудистой деменцией были отрицательными в отношении улучшения когнитивных функций. Но в рандомизированной контролируемой серии [21], в которой 266 участников с высокой концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови и с минимальными когнитивными нарушениями в течение 2 лет получали по 0,8 мг фолиевой кислоты, 0,5 мг витамина В12 и 20 мг витамина В6 ежедневно, средняя концентрация гомоцистеина в сыворотке крови стала по сравнению с группой плацебо на 30% ниже ($p = 0,00001$) у тех людей, у которых исходный уровень гомоцистеина был выше срединного уровня (11,3 микромоль/л), и зарегистрировано значимое улучшение когнитивной функции в целом, а также эпизодической и семантической памяти (при $p = 0,006$). Однако авторы заключили, что определённого вывода о влиянии витаминов группы В на когнитивные функции при старении человека сделать пока невозможно в связи с индивидуальными различиями в темпах изменения когнитивных функций и другими проблемами. В недавнем обзорном исследовании большого числа серий с участием ментально здоровых людей 40 лет и старше [11] показано, что витамины группы В могут улучшать когнитивные функции, но не столь значительно, как ожидалось, а витамин Е ни в одном проанализированном исследовании вообще не влиял на когнитивную производительность людей среднего и старшего возраста без выраженных когнитивных нарушений.

Интересное исследование (которое можно отнести к категории доказательной медицины по ней-

ропсихонутрициологии), о роли продуктов питания растительного происхождения на когнитивные возможности человека при старении было проведено в Швеции на близнецах [18]. Установлено, что средняя или высокая пропорция фруктов и овощей в диете в середине жизни человека, по сравнению с малым их содержанием или полным отсутствием в пищевом рационе, ассоциируется с пониженным риском снижения ментальных возможностей человека в поздней жизни. Что касается роли соотношения овощей и фруктов в диете стареющего человека, то несколькими годами раньше в когортном исследовании (3178 добровольцев 65 лет и старше) было показано, что высокое содержание в пищевом рационе именно овощей, а не фруктов, ответственно за более медленное когнитивное обеднение в старости, а наиболее выраженная зависимость была выявлена для зеленых листовых разновидностей овощей [28]. Авторы высказали мнение, что такой парадоксальный результат может быть следствием того, что овощи этого типа содержат больше витамина Е и других, пока что неизвестных диетических нутриентов, играющих дополнительную защитную роль антиоксидантов (помимо традиционных), что не вполне компенсируется антиоксидантными компонентами фруктов. Подтверждением большего эффекта овощей на когнитивные функции являются результаты другого когортного исследования [29]. Общее потребление 2613 участниками 43–70 лет фруктов, пищевых волокон и соков не влияло на сохранение когнитивных способностей, в то время как повышенное потребление земляных орехов, капусты и корневых овощей часто вызывало замедление возрастного когнитивного обеднения в популяции людей среднего возраста.

При анализе данных более 50 исследований ассоциаций между уровнем витамина Е (токоферола и токотриенола) и возрастным нарушением когнитивных функций у старых людей M. Rondaneli et al. [32] подчеркнули, что токоферол защищает липопротеины и ПЖК в мембранах и может модулировать репаративные системы ДНК, и что витамин Е является в клетках и тканях организма главным жирорастворимым антиоксидантом. В реальной жизни дефицит витамина Е у стареющих людей выявляется очень часто, он во многом ответственен за когнитивное обеднение в поздней жизни. Например, в США, в популяциях пожилых и старых людей средний уровень витамина Е, получаемого только из пищи, был установлен всего лишь у 8–10% мужчин и 2–8% женщин. Напомним, что наиболее богаты витамином Е такие продукты питания, как масло из семян (особенно холодного отжима), оливковое масло, грецкие орехи, фундук, миндаль, специально культивируемый рис с повышенным содержанием этого витамина; применяют также пищевые добавки с витамином Е. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Швеции, Финляндии и других странах, показано,

что низкий уровень потребления витамина Е в целом, а также α -токоферола и токотриенола ассоциируется с когнитивным дефицитом, и наоборот, нормальное их содержание в диете снижает риск развития когнитивных расстройств [26]. Однако встречаются и предупреждения, что высокие дозы витамина Е вызывают многие клинические нарушения и даже повышают смертность. Авторы обзора [32] подчеркнули, что при составлении и реализации лечебных и профилактических программ по поддержанию и улучшению ментального здоровья стареющих людей необходим персонализированный подход, позволяющий подобрать корректные дозы витамина Е и обеспечивающий его позитивный эффект.

Что касается витамина D, то в одной из серий с участием мужчин пожилого и старческого возраста была выявлена небольшая ассоциация между пониженным содержанием 25-гидроксивитамина D и когнитивными функциями [34]. Однако данные большого популяционного исследования с участием 5596 женщин показали, что женщины с низким поступлением в организм витамина D имеют низкие баллы по ментальной оценочной шкале по сравнению с получающими рекомендованную недельную его дозу [2]. Данные этой и последующей рандомизированной серии этих авторов усилили гипотезу, что коррекция гиповитаминоза D среди людей старческого возраста может предупредить у них когнитивное обеднение.

Исследователи из Австралии в большом обзоре литературы представили данные, что при дефиците Fe и Zn их дополнительный приём в составе пищевых добавок женщинами возраста предменопаузы приводит к улучшению когнитивных функций и настроения. Восполнение дефицита железа значительно улучшает память [24]. Однако эксцессивное содержание Fe в диете вместе с высоким потреблением сатурированных жирных кислот может привести к ухудшению когнитивных навыков, и поэтому превышения их в пищевом рационе стареющих людей рекомендуется избегать.

Роль полифенолов растительных продуктов питания в профилактике и замедлении когнитивного обеднения при старении человека

Полифенолы в наибольшем количестве содержатся в ягодах, особенно в чернике, голубике, клюкве и землянике, в винограде и красном вине, в некоторых фруктах и орехах, и было достоверно установлено их позитивное воздействие на познавательные и психомоторные функции стареющего человека. Так, например, пищевые добавки с черникой оказались наиболее эффективными в реверсии когнитивного обеднения, в том числе, по кратковременной памяти и функции распознавания объектов, а при дефиците психомоторных функций проявили своё ак-

тивирующее действие различные добавки с компонентами всех перечисленных ягод, грецких орехов, а также виноградным соком. Ранее был обнаружен важный факт, что другие пищевые добавки, только лишь с эквивалентным содержанием антиоксидантов, недостаточно эффективны для предупреждения или обратного развития возрастными когнитивными нарушениями. Это позволило предположить, что плодово-ягодные полифенолы, кроме антиоксидантного эффекта, могут оказывать своё позитивное воздействие на мозг и другими путями. Позже авторы этой гипотезы [22] подытожили имеющиеся на данное время результаты своих и других исследований, что возможные защитные механизмы включают прямой эффект повышения межнейронной информативной коммуникации, формирование буфера против ионов кальция, увеличение содержания нейротрофических факторов стресс-шоковых протеинов и уменьшение сигнализаторов стресса. Кроме того, на когнитивную производительность влияют антоцианы – пигменты, содержащиеся в ягодах, плодах, овощах, а также в корнях ряда растений и обуславливающие их красный, фиолетовый, синий, пурпурный, коричневый и оранжевый цвет. Антоцианы (относятся к группе флавоноидов) обладают сильной антиоксидантной активностью, чем и обусловлена их роль для здоровья человека в целом и для функционирования мозга в частности. Показано, что когнитивная производительность коррелирует с концентрацией в мозге антоцианов. Поэтому весьма полезно употребление в пищу черники, голубики, малины, земляники, ежевики, клюквы, чёрной смородины, вишни, черешни, темного винограда, баклажанов, красного перца и других интенсивно окрашенных растительных продуктов питания. Даже темные овощные и фруктово-ягодные соки предпочтительнее осветленных. Антоцианы обладают также адаптогенными, стимулирующими и повышающими защитные функции организма свойствами. На экспериментальных моделях было продемонстрировано также вовлечение различных сигнальных молекул мозга в нейропротекторные эффекты ягод. Черника оказывает воздействие на клетки, синтезирующие дофамин, и на нейроны гиппокампа, существенно повышая защитную экспрессию различных протеинкиназ гиппокампа и полосатого тела. Внеклеточно регулируемая протеинкиназа включена в формирование таких когнитивных функций как длительное сохранение информации, обучение и память, реализуемые нейронами полосатого тела, пространственной памяти как функции гиппокама; гиппокампальная протеинкиназа участвует в регуляции пластичности синапсов и модуляции краткосрочной памяти в долговременную, её активность важна для формирования пространственной памяти. Описаны и другие эффекты пищевых добавок с черникой, например, в защите ткани и кровеносных сосудов мозга против амилоида β , играюще-

го большую роль в нейродегенеративных процессах при старении. Компоненты черники понижают также сигналы стресса и усиливают экспрессию протекторной сигнализации, что вызывает повышенную поведенческую производительность и снижение активации микроглии. В исследовании на стареющих лабораторных животных выявлено, что пищевые добавки с черникой вызывают увеличение содержания внеклеточно регулируемой протеинкиназы и активацию инсулинового фактора роста 1 в зубчатой извилине, что ассоциируется с усилением нейрогенеза и повышением когнитивных возможностей. Комплекс компонентов пищевых добавок с черникой, кроме антиоксидантного воздействия, вызывают подавление выработки NO, провоспалительных цитокинов и TNF-α в липосахарид-активированной микроглии, предупреждая дизрегуляцию кальция. Пищевые добавки с черникой снижают токсическое влияние содержащейся в некоторых морских водорослях каиновой кислоты на гиппокамп (в модельных исследованиях установлено, что каиновая кислота, действующая на специфические каиновые рецепторы в ЦНС, при попадании любыми путями в организм может спровоцировать развитие оксидативного стресса, нейродегенеративных процессов, вызывать гибель клеток гиппокампа и активацию микроглии, изменение поведения) [40].

Таким образом, доказано, что полифенолы многих ягод и растений позитивно воздействуют на мозг и вызывают активацию когнитивных возможностей стареющего человека многими путями, что наиболее полно продемонстрировано на эффектах пищевых добавок с черникой. В обзоре S. C. Forbes et al. [11] приведены также результаты одной из серий, доказывавшей позитивное воздействие пищевой добавки с зелёным чаем на когнитивные функции здоровых людей среднего возраста и старше. В 2016 году к списку исследований роли макро- и микронутриентов на познавательные функции стареющего человека добавились клинические серии с использованием красной малины, в частности, в виде пищевых добавок с её экстрактом [4]. Установлено, что эта ягода содержит несколько эссенциальных микронутриентов, диетических волокон, полифенольных компонентов, особенно элагитанина и антоцианов. Проведенные в двух штатах США исследования выявили у этих компонентов красной малины аналогичные биоактивным компонентам черники и других ягод свойства предупреждать прогрессирование патогенетических процессов в стареющем мозге или способствовать их обратному развитию, снижать риск хронических заболеваний, в основе которых лежит нарушение метаболизма.

Изучалось также нейропротекторное действие биологически активного компонента корней куркумы из семейства имбирных – куркумина, пигмента, придающего шафранный цвет и корню, и порошку

из него. Куркума – пряность, широко используемая как приправа, чаще всего в виде порошка из её корней, содержащих куркумин. Куркумин – это биофенол желтого цвета, защитный ингибитор липидов пищи от перекисления с потенциальными противовоспалительными свойствами, анти-раковой активностью и другими полезными для здоровья человека свойствами, содержащий различные минералы и витамины. Это вещество стимулирует очищение мозга от амилоидных бляшек и уменьшение числа дистрофических нейритов, что было продемонстрировано с помощью современной визуальной техники до и после употребления куркумина. И хотя в клинических сериях выявлено, что биодоступность пищевых добавок с ним ограничена, проблема решена благодаря новой липидированной форме куркумина, используемой в последних исследованиях. К. Н. Сох et al. [7] установили позитивное влияние этой формы куркумина на функции внимания, памяти, а также на настроение старых людей, получавших пищевые добавки с 400 мг куркумина в день в течение 4 недель. Показано также, что куркумин влияет на когнитивный дефицит при старении, активируя нейрогенез.

Установлено, что кверцетин-3-О-глюкуроид, содержащийся в богатом полифенолами красном вине, особенно в Каберне Савиньон, может одновременно модулировать множественные независимые механизмы сенильной деменции, и поэтому употребление стареющими людьми во время еды небольшого количества красного вина является эффективной мерой превентивного и лечебного воздействия при когнитивном обеднении [17].

Последние годы характеризуются всплеском интереса к влиянию на когнитивные функции эпигенина – компонента растительных продуктов питания, относящегося к группе флавоноидов. Проведенные в разных научных центрах исследования установили, что особенно много эпигенина содержится в петрушке, тимьяне, сельдерее, луке, цитрусовых, в жёлтом, зелёном, черном и ромашковом чае, в голубике и других ягодах, в бананах, красном вине, тёмном шоколаде и в морских водорослях. Выявлено, что эпигенин способствует формированию новых нейронов и усилению связей между нейронами, что обуславливает улучшение памяти и обучаемости. По данным экспериментальных исследований, проведенных в двух Федеральных университетах Рио-де-Жанейро, улучшение когнитивных функций у лабораторных животных наблюдается уже через 25 дней диеты с эпигенином (*NaturalHealth 365.com. Food Revolution Summit Apr. 30- May 8, 2016*).

Представлен и нейропротекторный эффект ресвератрола, нефлавоноидного полифенола, биоактивного компонента многих ягод, орехов, лечебных растений, а в основном – красного винограда и вина. Описан широкий спектр биологических свойств ресвератрола, который эффективен и в предупре-

ждении и лечении общих клинических проявлений старения, тормозит гибель нейронов при накоплении свободных радикалов в мозге [31].

Как отмечают J. Joseph et al. [22], основные преимущества представленных воздействий растительных продуктов питания по сравнению с многочисленными новыми лечебными подходами заключается в их безопасности, широком спектре использования, низкой цене, особенно диет, содержащих полифенолы с более «традиционными» антиоксидантами, такими как витамины С и Е, и возможностью их применения в профилактике когнитивного обеднения. Растительные полифенолы оказывают прямое воздействие на сигнальные пути, вовлечённые в защиту нейронов от стресса.

Все эти данные подтверждают необходимость включения в пищевой рацион (особенно стареющими людьми) ягод, фруктов, овощей и пряностей, содержащих флавоноиды, антоцианы и другие компоненты с антиоксидантными и прочими нейропротекторными свойствами (или пищевых добавок с ними), а также демонстрируют возможность умеренного употребления сухого красного вина для поддержания, улучшения, предупреждения и даже обратного развития возрастных нарушений когнитивных функций.

Полиненасыщенные жирные кислоты орехов и морской рыбы в защите от нарушений когнитивных функций при старении

Основными ПЖК Омега-3 жирных кислот, обладающими выраженным позитивным воздействием на здоровье мозга человека, являются эйкосапентаеновая и докозагексаеновая кислота (ЭСПК и ДСГК соответственно). В организме человека ПЖК содержатся в синаптических мембранах нейронов и необходимы для реализации нейротрансмиттерных коммуникаций в нейрональных сетях путём повышения синаптической пластичности. Кроме того, мембраны ПЖК служат предшественниками мессенджеров липидов, которые могут участвовать в сигнальных процессах по защите от дисфункции нейронов. Приводятся данные, что ПЖК необходимы в процессах нейрогенеза, построения мембран и их интеграции. В стареющем мозге установлен дефицит содержания ПЖК в гиппокампе, коре больших полушарий и в мозжечке – все эти области мозга включены в когнитивную и моторную функцию. Установлены ассоциации между содержанием ω -3 жирных кислот в эритроцитах (циркулирующие ПЖК) и когнитивными маркерами риска деменции у 1575 человек 67±9 лет [35]. У людей с низким уровнем ПЖК в эритроцитах был низким общий объём мозга ($p = 0,009$) и большой объём белого вещества ($p = 0,049$), низкие баллы по тестам зрительной памяти ($p = 0,008$), исполнительных функций ($p = 0,004$) и абстрактного мышления ($p = 0,004$), а также выявлен «сосудистый» паттерн

когнитивных нарушений: ПЖК могут вызвать улучшение когнитивных функций через модуляцию церебральной гемодинамики. Низкий уровень циркулирующих ПЖК является маркером ускоренного старения мозга и высокого риска развития деменции. Так как недостаток ПЖК в организме сильно выражен при нейродегенеративных состояниях и заболеваниях, не теряет своей актуальности возможность компенсации их дефицита в организме путём включения в пищевой рацион пожилых и старых людей натуральных продуктов, богатых ПЖК, или пищевых добавок с ними. Однако в целом для ряда современных диет типично недостаточное количество ПЖК для реализации профилактического и лечебного их свойства. Важно также регулярное потребление ПЖК с пищей или пищевыми добавками на протяжении всей жизни, а не только в период старения, подытоживают в 2016 году свой совместный обзор данных литературы исследователи из США и Швейцарии [38].

Что касается натуральных источников ПЖК, то, например, грецкие орехи, а также фундук и миндаль хорошо известны по высокому их содержанию, особенно Омега-6 линолевой кислоты и Омега-3 α -линоленовой кислоты. Эти ПЖК могут быть компонентами мембран и предшественниками простагландинов, являются сильными антиоксидантами, защищают мозг от токсического действия свободных радикалов, снижают активность микроглии в гиппокампе и при длительном употреблении улучшают когнитивные показатели старых людей [30]. Кроме ПЖК орехи содержат и другие биоактивные вещества, влияющие на функции мозга, в том числе витамин Е, мелатонин, элагиевую кислоту – естественный антиоксидант, который может действовать синергично с ПЖК, увеличивая абсорбцию полифенолов, содержащихся в диете.

ПЖК рыбы северных морей имеют аналогичный с ПЖК орехов потенциальный позитивный эффект на когнитивные функции человека. В 9 эпидемиологических исследованиях установлена ассоциация повышенного употребления жирной морской рыбы с более редкими инцидентами нейродегенеративных состояний, в 8 из 10 исследований выявлено, что более высокая концентрация в крови Омега-3 жирных кислот способствует уменьшению когнитивного обеднения; однако в 3 сериях показано, что это происходит в основном у пациентов с умеренно выраженными нарушениями познавательных функций. Другое 6-месячное исследование также выявило у 485 пациентов с умеренным нарушением памяти её улучшение при употреблении ПЖК.

Однако аналогичные результаты выявляются не всеми исследователями. S. C. Forbes et al. [11] проанализировали результаты 24 серий по изучению влияния шести Омега-3 ПЖК и сделали вывод, что эти ПЖК не влияют существенно на когнитивные функции людей среднего и старческого возраста без де-

менции. P. A. Jackson et al. [20] в текущем году провели серию с параллельным определением количества оксигенированного и неоксигенированного гемоглобина и когнитивных функций по общепринятым методам у 86 здоровых людей 50–70 лет с дефицитом памяти, в течение 6 месяцев ежедневно получавших пищевые добавки с ПЖК. При завершении программы не было обнаружено значимого эффекта принятого воздействия ни на содержание гемоглобина, ни на когнитивные показатели.

Учитывая неоднозначность получаемых результатов ряда исследований, проведенных по указанной проблеме в разных странах, шведские учёные в 2010 году выдвигали для обсуждения вопрос: Может ли повышенное потребление Омега-3 жирных кислот способствовать предупреждению и лечению когнитивных нарушений и деменции у стареющих людей? Исследователи из Канады не обнаружили достоверного влияния высокого потребления Омега-3 жирных кислот у здоровых людей или людей с выраженными нейродегенеративными процессами на краткосрочную память, внимание и скорость переработки информации, однако в группе людей с умеренными когнитивными нарушениями был получен однозначно позитивный эффект ($p = 0,035$) [27]. Многими рандомизированными, двойными слепыми, контролируемые исследованиями также было установлено, что включение в пищевой рацион продуктов с большим содержанием ПЖК является диетическим средством, потенциально предупреждающим или смягчающим умеренное возрастное-зависимое нейрональное и когнитивное обеднение [27]. Авторы процитированного выше вопроса продолжили свои исследования и дали позитивный ответ на него [5]. Вторичный анализ данных WHISCA также подтвердил роль Омега-3 жирных кислот в предупреждении и коррекции когнитивного обеднения [1]. Однако отмечается, что уровень потребления жирной морской рыбы, главного источника ПЖК, в странах Запада низкий, и необходимо повышать его путём применения пищевых добавок, таких как рыбий жир, а также масла из криля и водорослей. Рядом исследователей установлено, что биодоступность фосфолипидной формы ПЖК (в криле) выше, чем формы этилово-эфирной и триглицеридная формы ПЖК рыбы. В двойном слепом, рандомизированном, мультидозовом исследовании были получены не столь бесспорные результаты [39]. 66 здоровых (или с умеренными нарушениями функции памяти) взрослых людей в течение 4 недель употребляли комплексные пищевые добавки с 816 мг/день ЭСПК и/или 522 мг/день ДСГК в виде капсул с разными формами ПЖК рыбы или криля (по 6 капсул в день). Через 4 недели от начала исследования между группами была выявлена незначительная разница в содержании в плазме крови ПЖК из рыбы или криля ($p = 0,052$), а показатели краткосрочной вербальной и семантической памяти, при ежедневном употреб-

лении 1 г ДСГК и/или ЭСПК были существенно улучшены [39].

Вопрос о необходимом количестве потребляемых рыбных продуктов для нормальной когнитивности людей пожилого и старческого возраста всё ещё спорен. В 2009 году были опубликованы результаты проведенного в Великобритании исследования OPAL с участием 867 человек без признаков деменции и диабета в возрасте 70–79 лет, не потребляющих рыбу ежедневно, наблюдавшихся 20 врачами общей практики в Англии и Уэльсе [8]. В начале серии все испытуемые сообщали о частоте потребления рыбы и её типе, и у них тестировали память, внимание, исполнительные функции и скорость психомоторных реакций. Анализ анкет и результатов тестирования показал значимую позитивную корреляцию между частотой употребления рыбы в пищу и показателями памяти, а также исполнительных функций, особенно при учёте возраста пола и общей длительности образования. Однако авторы отметили в заключении, что для однозначного подтверждения гипотезы о позитивной роли ПЖК рыбы в когнитивном здоровье людей в поздней жизни необходимо проведение рандомизированных клинических серий, включающих в анализ социоэкономический статус и состояние соматического здоровья старых людей без выраженных когнитивных нарушений.

В сериях с участием 390 здоровых старых людей [9] измеряли уровень ω -3 ПЖК в мембране эритроцитов и оценивали когнитивную производительность по дедуктивному мышлению, рабочей и краткосрочной памяти, лёгкости извлечения из памяти, скорости перцепции, времени простой и сложной реакции и торможения. Сравнивали величины коэффициентов уравнения регрессии, рассчитанного с учётом возраста, образования, пола, физической активности, курения, употребления алкоголя, социоэкономического статуса и других вариантов, связанных со здоровьем. Установлено, что высокое содержание ПЖК в мембране эритроцитов является фактором, предсказывающим замедленную скорость восприятия и умозаключений у женщин, которые в период участия в программе потребляли много рыбы. Высокое потребление рыбы прогнозирует худшие результаты по нескольким скоростным показателям когнитивных функций у стареющих людей, причём это наблюдалось и у тех, кто часто ел рыбу в детстве. На основании полученных результатов авторы – сотрудники университета и научных центров Аделаиды (Австралия) в заключение подчеркнули, что у них нет данных для поддержки гипотезы, что высокое содержание в организме Омега-3 жирных кислот или частое включение в пищевой рацион рыбы улучшает когнитивную производительность здоровых старых людей [9]. Ограничение употребления в пищу рыбы не более двух раз в неделю постулировали ещё авторы пирамиды здорового питания, но без обоснова-

ния этой рекомендации, которая звучит и в описании общепринятой диеты в Японии. Согласно Нордической диете потребление рыбы также лимитируется (3 раза в неделю).

Недавно M. Fiala et al. [10] провели интересное исследование по возможности предупреждения дальнейшего ментального обеднения у пациентов с минимальными когнитивными нарушениями, с дефицитом познавательных функций средней тяжести и с нейродегенерацией. В течение 4–17 месяцев им давали пищевые добавки с Омега-3 ПЖК и антиоксидантами. В итоге амилоид-бета фагоцитоз моноцитами у пациентов первых двух групп возрос более чем в два раза, а при нейродегенеративном заболевании он изменился не существенно. Количество макрофагов увеличилось у 80% пациентов со средне выраженными когнитивными нарушениями. У пациентов с исходно высокой транскрипцией воспалительных генов mRNA изменения были незначительные, а выраженные – при исходно низких значениях. По мнению этих авторов, они впервые доказали значительные иммунные и биохимические эффекты Омега-3 ПЖК в виде пищевых добавок с антиоксидантами у людей с малыми когнитивными нарушениями, и, следовательно, такие пищевые добавки также могут служить действенным средством предупреждения нейродегенеративных заболеваний.

Аминокислота таурин в профилактике когнитивного обеднения

В конце XX века внимание медиков и специалистов по физической культуре и спорту привлекла выделенная в 1827 году из желчи быка 2-аминоэтансульфоновая кислота, получившая название таурин (от *taurus* –бык). Его относят не только к сульфокислотам, но и к витаминоподобным веществам. Таурин является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот, в том числе, цистеина и метионина. Особенностью таурина является его способность длительно находиться в тканях организма в свободном состоянии. Больше всего его обнаруживается в миокарде, головном и спинном мозге, скелетных мышцах, почках и сетчатой оболочке глаза. В головном мозге таурин играет роль нейромедиатора, тормозит синаптическую передачу, способствует образованию новых нейронов в гиппокампе старых особей путём активации «спящих» стволовых клеток и повышает экспрессию генов в этом образовании мозга, что установлено в 2015 году в одном из модельных исследований E. Gebara с коллегами из университета Лозанны. Кроме того, таурин способствует поддержанию жизнедеятельности стареющих нейронов и уменьшает объём микроглии. Таурин улучшает память, концентрацию внимания, снижает возбуждение и агрессивность, модулирует реакцию на стресс, уменьшает выраженность тревоги и невроза. Таурин

выполняет также функции осморегулятора клеток, мембранного протектора, регулятора внутриклеточного кальция, обладает антиоксидантными, детоксикационными и противовоспалительными свойствами. При старении количество свободного таурина в организме выражено снижается: если у молодых людей его среднее содержание составляет $81,3 \pm 7$ мкмоль/л, то у пожилых людей – только 46 ± 3 мкмоль/л, что сказывается на реализации когнитивных функций и снижает нейропротекторные свойства таурина. При нарастающем его дефиците в организме необходимо дополнительное его поступление в организм только с животной пищей – яйцами, рыбой, молоком, мясом, морепродуктами, а также с биологически активными пищевыми добавками с таурином.

Предпочтение Средиземноморской диеты и когнитивные функции стареющего человека

В предыдущих обзорах нами была дана характеристика ряда распространённых в разных странах диет, с акцентом на позитивных качествах близких друг другу Средиземноморской и Окинавской диет. В последние годы наблюдается выраженное нарастание интереса к Средиземноморской диете (СЗМ-диете) в аспекте влияния разной выраженности приверженности к ней на структуру мозга, когнитивные функции и риску развития нейродегенеративных процессов у стареющего человека [15, 19]. Нутрицические свойства СЗМ-диеты, её нейропротекторные эффекты и их возможные механизмы (метаболические, антиоксидативные и противовоспалительные) представлены в обзоре V. Frisardi et al. [12]. Авторы отметили широкое распространение среди населения СЗМ-диеты, представляющей комбинацию нескольких продуктов питания, микро- и макронутриентов, использующихся как потенциальные факторы предупреждения когнитивного обеднения. Другие авторы подчёркивают, что в наши дни назрела необходимость в потенциальной индивидуализации новых стратегий, способных предупредить и замедлить прогрессирование когнитивного обеднения, и что наиболее разработанным приёмом является регулярное использование СЗМ-диеты с формированием высокой приверженности к ней. В последние годы в эпидемиологических исследованиях подтверждены возможные ассоциации между потреблением рыбы, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, а также таких овощей и фруктов, входящих в состав этой диеты, со сниженным риском развития с возрастом когнитивного обеднения и замедлением прогрессирования умеренных когнитивных нарушений. Так, среди 674 людей без деменции в возрасте около 80 лет в группе с высокой приверженностью к СЗМ-диете (5–9 баллов) при сравнении с группой с низкой к ней приверженностью (0–4 балла) исследователями из Колумбийского универси-

тета [15] были выявлены преимущества в общем объёме мозга (в среднем на 13,11 мм³, $p = 0,007$) и парциальных объёмов цингулярной коры, теменных и височных долей, объёма гиппокампа, в толщине всего серого вещества коры больших полушарий (в среднем на 5 мм, $p = 0,05$) и в толщине коры верхне-лобного региона. Проведенный регрессионный анализ учитывал не только приверженность к СЗМ-диете в целом, но и к отдельным её компонентам, а также возраст, пол, этническую принадлежность, образование, индекс массы тела, наличие диабета и уровень когнитивных функций. Большая толщина серого вещества коры больших полушарий мозга была, судя по коэффициентам регрессии «b» у индивидов, употребляющих меньше мяса ($b = 8,42$; $p = 0,002$), но больше рыбы ($b = 7,06$; $p = 0,006$). Низкое употребление мяса обуславливало большую толщину белого вещества мозга ($b = 12,2$; $p = 0,02$). Больше потребление рыбы предопределяло большую среднюю толщину коры больших полушарий (на 0,019 мм; $p = 0,03$). Таким образом, показано, что более высокая приверженность к СЗМ-диете ассоциируется с менее выраженной возрастной атрофией мозга, сопоставимой с таковой у людей на 5 лет младше, а высокое потребление рыбы и низкое потребление мяса может представлять 2 ключевых элемента, вносящих вклад в позитивное воздействие СЗМ-диеты на структуру стареющего мозга. Замедление когнитивного обеднения и низкий риск развития нейродегенеративных заболеваний и атрофии ткани мозга у людей с высокой приверженностью к этой диете отмечено и в других недавних исследованиях, проведенных в Австралии, Англии, Испании и Новой Зеландии [6, 16, 23, 25, 36]. Подчеркивается, что факторы образа жизни представляют собой первейшие цели воздействий, меняющих поведение человека для обеспечения здорового старения и снижения риска деменции в поздней жизни [6]. В 6-месячной рандомизированной контролируемой серии 166 здоровых австралийцев с нормальной когнитивной функцией в возрасте 65 лет и старше составили 2 параллельные группы (контроля – с обычным паттерном питания и группу воздействия – с соблюдением СЗМ-диеты), и каждые 3 месяца у них определяли скорость переработки информации, память, внимание, исполнительные функции, зрительно-пространственные и зрительно-моторные возможности, а также изменения биомаркёров воспаления, оксидативного стресса, метаболизма липидов, динамику содержания глюкозы, инсулина, а также психологических факторов well-being [23]. Авторы считают, что ими проведена одна из первых рандомизированных клинических серий, позволяющих получить достоверные данные по взаимоотношениям между СЗМ-диетой и возрастнo-зависимому состоянию когнитивных функций при старении. Однако, судя по другим процитированным здесь исследованиям, их претензии

на первенство не вполне обоснованы. В исследовании С. Valls-Pedret et al. [36] СЗМ-диета, усиленная пищевыми добавками с оливковым маслом или орехами, ассоциировалась с улучшением когнитивных функций даже в течение 4 лет последствия.

Появились также исследования комбинированных эффектов физических нагрузок и паттерна питания на когнитивный статус человека при старении [14]. В Австралии проведено исследование как раздельного, так и комбинированного воздействия СЗМ-диеты и аэробных нагрузок на познавательные функции когнитивно здоровых людей 60–90 лет, и в течение 6 месяцев получено замедление скорости когнитивного обеднения, как индивидуального, так и средне популяционного [16].

В заключение отметим, что проанализированные нами англоязычные публикации последних лет свидетельствуют о резком повышении в мире интереса к проблеме роли изменения образа жизни в поддержании здоровья мозга и когнитивных функций стареющих людей путем перехода на другой паттерн питания. Сохранению когнитивных функций и замедлению начала и прогрессирования когнитивного обеднения в старости способствует регулярное включение в пищевой рацион определённых растительных продуктов питания или пищевых добавок, насыщенных биологически активными компонентами, в основном, полифенолами, обладающими нейропротекторными и нейрогенеративными свойствами. Аналогичными возможностями обладают ПЖК орехов, рыбы и морепродуктов, а также таурин и эпигенин. Все эти компоненты пищевого рациона при употреблении, лучше не кратковременном, а на протяжении жизни, обеспечивают предупреждение, торможение и даже обратное развитие нейродегенеративных изменений и нарушений когнитивных функций мозга, развивающихся в результате нарастающего с возрастом влияния оксидативных и воспалительных стрессоров.

Описанные нами расхождения в результатах воздействия нутриентов на когнитивные функции стареющих людей в разных исследованиях обуславливаются неоднородностью изучаемых групп участников по полу, возрасту, исходному состоянию соматического и ментального здоровья, неодинаковой индивидуальной скоростью постарения мозга и когнитивного обеднения, их пищевыми предпочтениями, а также уровнем образования и социально-экономического статуса. Это диктует необходимость дополнительных когортных исследований, но программы коррекции когнитивного статуса нутриентами должны быть персонализированными.

Что касается некоторых распространённых в мире диет, то в наибольшей мере нейропротекторными свойствами обладают Средиземноморская и Окинавская диеты, но СЗМ-диета легче адаптируется к реалиям большинства регионов мира. Её позитив-

ные эффекты обуславливают необходимость воспитания у населения разных стран высокой приверженности к ней для сохранения когнитивных функций до глубокой старости. Переход на такой режим питания взрослым людям следует начинать, не дожидаясь старости, а лучше придерживаться оптимального включения в пищевой рацион продуктов с большим содержанием растительных полифенолов и полиненасыщенных жирных кислот на протяжении всей жизни.

Исследователи рекомендуют, что полученные знания в этой области должны широко использоваться в клинической практике наряду с традиционными терапевтическими подходами в нейрogerонтологии, так как лечебное питание следует считать стержневым направлением в психоневрологии [33]. В ряде публикаций подчёркивается, что полученные в последние годы знания «открывают дверь» к новой парадигме сохранения и улучшения когнитивных функций с использованием альтернативных, безопасных, естественных методов воздействия для индивидуализированного подбора паттерна питания стареющего человека.

Литература

1. Amman, E. M., Pottala J. V., Harris W. S., et al. Omega-3 fatty acids and domain-specific cognitive aging: secondary analyses of data from WHISCA // *Neurology*. 22 October 2013. Vol. 81. N 17. P. 1484–1491.
2. Annweiler, C., Schott A. M., Rolland Y., et al. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study // *Neurol.* 2010. Vol. 75. N 20. P. 33–41.
3. 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.
4. Burton-Freeman, B. M., Sandhu A. K., Edirisinghe I. Red Raspberries and their bioactive polyphenols: cardiometabolic and neuronal health links // *Adv. Nutr.* Jan. 2016. Vol. 7. P. 44–65.
5. Cederholm, T., Salem N. Jr., Palmblad J. ω -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans // *Adv. Nutr.* 2013 Nov. 6. Vol. 4. N 6. P. 672–676.
6. Clare, L., Nelis S. M., Jones I. R., et al. The Agewell trial: a pilot randomized controlled trial of a behavior change intervention to promote healthy ageing and reduce risk of dementia in later life // *BMC Psychiatry*. 2015 Feb. 19. Vol. 15. P. 25.
7. Cox, K. H., Pipingas A., Sholey A. B. Investigation of the effects of solid lipid curcumin in cognition and mood in a healthy older population // *J. Psychopharmacol.* 2014. Oct. 2. p. 269681114552744.
8. Dangour, A. D., Allen E., Elbourne D., et al. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: baseline data from the OPAL study // *J. Nutr. Health Aging*. 2009 Mar. Vol. 13. N 3. P. 198–202.
9. Danthiir, V., Hosking D., Burns N. R., et al. Cognitive performance in older adults is inversely associated with fish consumption but not erythrocyte membrane n-3 fatty acids // *J. Nutr.* 2014 Mar. Vol. 144. N 3. P. 311–320.
10. Fiala, M., Halder F. M., Sagons B., et al. Omega-3 supplementation increases amyloid- β phagocytosis and resolved D₁ in patients with minor cognitive impairment // *Faseb. J.* 2015 Jul. Vol. 29. N 7. P. 2681–2689.
11. Forbes, S. C., Holroyd-Leduc J. M., Poulin M. J., Hogan D. B. Effect of nutrients, dietary supplements and vitamins on cognition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Can. Geriatr. J.* 2015 Dec. 23. Vol. 18. N 4. P. 231–245.
12. Frisardi, V., Panza F., Seripa D., et al. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 22. N 3. P. 715–740.
13. Golomb, B. A., Dui A. K. A fat to forget: transfat consumption and memory // *PLoS One*. 2015 June 17. Vol. 10. N 6. e0128129.
14. Gomez-Pinilla, F. The combined effects of exercise and foods in preventing neurobiological and cognitive disorders // *Prev. Med.* 2011. Vol. 52 (Suppl. 1). S. 75–80.
15. Gu, Y., Brickman A. M., Stern Y., et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort // *Neurol.* November 17, 2015. Vol. 85. N 20. P. 1744–1751.
16. Hardman, R. J., Kennedy G., Macpherson H., et al. A randomized controlled trial investigating the effects of Mediterranean diet and aerobic exercise on cognition in cognitively healthy older people living independently within aged care facilities: the Lifestyle Intervention in Independent Living Aged Care (LIILAC) study protocol // *Nutr. J.* 2015 May 24. Vol. 14. P. 53.
17. Ho, L., Ferruzzi M. G., Janle E. M., et al. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer disease // *FASEB J.* 1 February 2013. Vol. 27. N 2. P. 769–781.
18. Huges, T. F., Andel R., Small B. J., et al. Midlife fruit and vegetables consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins // *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 2010. Vol. 18. N 5. P. 413–420.
19. Huhn, S., Masouleh S. K., Villringer A., Witte V. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging // *Front. Aging Neurosci.* 08 July 2015. 19 p. (<http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00132>).
20. Jackson, P. A., Forster J. S., Bell J. G., et al. DHA supplementation alone or in combination with other nutrients does not modulate cerebral hemodynamics or cognitive function in healthy older people // *Nutrients*. 2016 Feb. 9. Vol. 8. N 2. E86.
21. De Jager, C. A., Outhaj A., Jacoby R., et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial // *Intern. J. Geriatr. Psychiatry*. 2012. Vol. 27. N 6. P. 592–600.
22. Josef, J., Cole G., Heat E., Ingram D. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration // *J. Neurosci.* Oct. 2009. Vol. 29. N 41. P. 12795–12801.
23. Knight, A., Bryan J., Wilson C., et al. A randomized controlled intervention trial evaluating the efficacy of a Mediterranean dietary pattern on cognitive function and psychological wellbeing in healthy older adults: the MedLey study // *BMC Geriatr.* 2015 April 28.
24. Lomagno, K. A., Hu F., Booth A. O., et al. Increasing iron and zinc in premenopausal women and its effects on cognition: a systematic review // *Nutrients*. 2014. Novemb. 14. Vol. 6. N 1. P. 5117–5141.

25. *Lourida, I., Soni M., Thompson-Coon J., et al.* Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review // *Epidemiology*. 2013. Vol. 24. P. 479–489.
26. *Mangialasche, F., Solomon A., Kareholt I., et al.* Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults // *Exp. Gerontol.* 2013. Vol. 48. P. 1428–1435.
27. *Mazereeuw, G., Lanctot K. L., Chau S. A., et al.* Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis // *Neurobiol. Aging*. 2012 Jul. Vol. 33. N 7. e17–29.
28. *Morris M. C., Evans C. C., Tangney J. L., et al.* Associations of vegetables and fruit consumption with age-related cognitive change // *Neurology*. 2006. Vol. 67. N 8. P. 1370–1376.
29. *Nooyens, A. C. J., Bueno-De-Mesquina H. B., van Boxtel B. M. et al.* Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: Doetinchem Cohort Study // *Br. J. of Nutrition*. 2011. Vol. 106. N 5. P. 752–761.
30. *O'Brien, J., Kerke O., Devore E., et al.* Long-term intake of nuts in relation to cognitive function in older women // *J. Nutr. Health Aging*. 2014 May. Vol. 18. N 5. P. 496–502.
31. *Patel, K. R., Scott E., Brown V. A., et al.* Clinical trials of resveratrol // *Ann. NY Acad. Sci.* 2011. Vol. 1215. P. 161–169.
32. *Rondanelli, M., Faliva M. A., Peroni G., et al.* Focus on pivotal role of dietary intake (diet and supplement) and blood levels of tokopherols and tokotrienols in obtaining successful aging // *Int. J. Med. Sci.* 2015. Vol.6. N 10. P. 23227–23249.
33. *Sarris, J., Logan A. C., Akbaraly T. N., et al.* Nutritional medicine as a mainstream in psychiatry // *The Lancet Psychiatry*. March 2015. Vol. 2. N 3. P. 271–274.
34. *Slinin, Y., Paudel M. L., Taylor B. C., et al.* 25-hydroxvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men // *Neurology*. 2010. Vol. 74. No. P. 33–41.
35. *Tan, Z. S., Harris W. S., Beiser A. S., et al.* Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging // *Neurol.* 2012 Feb. 28. Vol. 78. N 9. P. 658–664.
36. *Valls-Pedret, C., Sala-Vila A., Serra-Mir M., et al.* Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2015 Jul. Vol. 175. N 7. P. 1094–1103.
37. *Wald, D. S., Kasturiratne A., Simmonds M.* Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. N 6. P. 522–527.e2.
38. *Weiser, M. J., Butt C. M., Mohajeri M. H.* Docosa-hexaenoic acid and cognition throughout the lifespan // *Nutrients*. 2016 Feb 17. Vol. 8. N 2. pii: E99.
39. *Yurko-Mauro, K., Kralovec J., Bailey-Hall E., et al.* Similar eicosapentaenoic acid and docosa-hexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study // *Lipids Health Dis.* 2015 Sep. 2. Vol. 14. P. 99.
40. *Zheng, X.-Yu, Zhang H.-L., Luo Q., Zhu J.* Kainic acid – induced neurodegenerative model: potentials and limitations // *J. Biomedicine a. Biotechnology*. 2011. Vol. 2011. Art. 457079. 10 pp.