https://doi.org/10.17116/jnevro201711771112-119

Синергидное применение цинка и витамина С для поддержки памяти, внимания и снижения риска развития заболеваний нервной системы

О.А. ГРОМОВА[1]*, И.Ю. ТОРШИН[2], А.В. ПРОНИН[1], М.А. КИЛЬЧЕВСКИЙ[1]

[1]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Иваново, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия

Обеспеченность организма цинком и витамином С важна для функционирования ЦНС. Ион цинка участвует в нейротрансмиссии (передача сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина, простагландинов) и в убиквитинзависимой деградации белков. Дефицит цинка ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера, депрессии. Дотации цинка (10—30 мг/сут) улучшают неврологическое восстановление у пациентов с инсультом и закрытой черепно-мозговой травмой, показатели внимания; снижают гиперактивность у детей. Витамин С — синергист цинка, который поддерживает антиоксидантный ресурс мозга, синаптическую активность и детоксикацию. Для профилактики деменции и нейродегенеративной патологии целесообразно использовать дотации витамина С в дозе 130—500 мг/сут.

Ключевые слова: *цинк, витамин С, деменция, нейродегенерация, гиперактивность.*

Synergistic application of zinc and vitamin C to support memory, attention and the reduction of the risk of the neurological diseases

O.A. GROMOVA, I.YU. TORSHIN, A.V. PRONIN, M.A KILCHEVSKY

Ivanovo State Medical Academy of the RF Ministry of Health, Ivanovo, Russia; Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow, Russia

Zinc and vitamin C supplementation of the body is important for CNS functioning. Zinc ions are involved in the neurotransmission (signal transmission from acetylcholine, catecholamine, serotonin, prostaglandin receptors) and in ubiquitin-related protein degradation. Zinc deficits are associated with Alzheimer's disease and depression. Zinc supplementation (10—30 mg daily) improves neurologic recovery rate in patients with stroke and brain injury, has a positive impact on memory and reduces hyperactivity in children. Vitamin C, a zinc synergist, maintains antioxidant resources of the brain, synaptic activity and detoxification. Vitamin C in dose 130—500 mg daily should be used to prevent dementia and neurodegenerative pathology.

Keywords: *zinc, vitamin C, dementia, neurodegeneration, hyperactivity.*

Нейропротективные роли присущи не только витаминам группы В (что является общеизвестным фактом), но и другим микронутриентам. Среди «упускаемых» в практике невролога микронутриентов следует выделить цинк и витамин С.

Обеспеченность организма цинком чрезвычайно важна для функционирования центральной нервной системы (ЦНС) во все периоды жизни. Систематический анализ молекулярно-генетических механизмов воздействия цинка указал на существование более 1200 цинксвязывающих белков и ферментов, активность которых в условиях дефицита цинка значительно снижена. Данные белки воздействуют на внутриклеточные сигнальные каскады, поддерживают убиквитинзависимый протеолиз, участвуют в регуляции процессов роста эмбриона и осуществлении биологических эффектов многочисленных гормонов.

Экспериментальные исследования показали, что дефицит цинка во время внутриутробного развития способствует формированию аномалий головного мозга и нарушению функционирования нейронов. В частности, дефицит цинка нарушает регуляцию воспаления в нейронах и стимулирует окисление цистеина в составе тубулина — основного белка микротрубочек нейронов [1].

Нарушение активности цинкзависимых сигнальных путей вследствие моногенных заболеваний приводит к тяжелым врожденным порокам развития ЦНС. С нарушениями активности цинкзависимых белков ассоциированы такие заболевания, как мышечная дистрофия Дюшенна (OMIM 310200), болезнь Шарко—Мари—Тута (OMIM 614436), поясная мышечная дистрофия 2H (OMIM 254110), спиноцеребральная атаксия 14 (OMIM 605361), мозжечковая атаксия и гипогонадизм (OMIM 212840), прогрессивная миоклоническая эпилепсия (OMIM 254780), болезнь Паркинсона (OMIM 168600), расстройства аутистического спектра, структурные аномалии головного мозга, нолопросэнцефалия (OMIM 610829), макроцефалия, макросомия, лицевой дисморфизм (OMIM

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: unesco.gromova@gmail.com

614192), прогрессивная церебральная ангиопатия, болезнь моя-моя (OMIM 607151) и др. [2].

Кроме общеизвестной антискорбутной роли, витамин С (аскорбиновая кислота) является важным эндогенным антиоксидантом, защищающим нейроны от глутаматной токсичности. Диета, в которой поддерживаются адекватные уровни витамина С, снижает риск когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера [3]. При таких нейродегенеративных расстройствах, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз и ряд других, отмечаются существенные нарушения окислительно-восстановительного баланса и компартментализации витамина С в нейронах, астроцитах и в межклеточном пространстве [4].

Цинк и нейропротекция: молекулярные механизмы

Ионы цинка необходимы для осуществления таких важных для функционирования нейронов процессов, как транскрипция генов, поддержание активности гормонов (в том числе нейростероидов), убиквитинзависимого протеолиза (деградация и переработка белков, что важно для торможения процессов нейродегенерации), обеспечение стабилизации генома (метилирование гистонов, ацетилирование гистонов, метилирование ДНК, связывание иона кадмия) и иммуномодуляция (в частности, для синтеза интерферона-1) [2].

Системно-биологический анализ цинкзависимых белков показал, что их функции могут быть сгруппированы в основные рубрики: 1) транскрипция генов (транскрипция, домен «цинковый палец», ядерный белок, ДНК); 2) стабильность генома (ДНК, N-метилтрансфераза, геликаза, гистон); 3) структура соединительной ткани; 4) рост и развитие ЦНС (биогенез, развитие); (5) опосредование эффектов гормонов и нейротрансмиттеров за счет транскрипции и внутриклеточных сигнальных каскадов [2].

Прежде всего, физиологические эффекты цинка обусловлены участием ионов цинка в поддержке фундаментальных цинкзависимых процессов транскрипции генов. Значительная часть цинксвязывающих белков является транскрипционными факторами, содержащими участок структуры (домен) под названием «цинковый палец». «Цинковые пальцы» в составе цинксвязывающих белков распознают определенные участки геномной ДНК, связываются с ними и способствуют активации транскрипции многих тысяч генов [5]. Например, все рецепторы стероидов содержат «цинковые пальцы», активность которых невозможна при отсутствии иона Zn^{2+}.

Домены типа «цинковый палец» принципиально необходимы, в частности для передачи сигнала от рецепторов нейротрансмиттеров по внутриклеточным сигнальным путям нейронов. В большинстве случаев передача сигнала от того или иного рецептора внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами, часть из которых активируется так называемыми «вторичными посредниками (кальций, цАМФ, инозитолфосфаты, диацилглицерол, оксид азота и др.). Любой путь внутриклеточной передачи сигнала предполагает примерно следующую последовательность событий: 1) специфическое взаимодействие внешнего сигнала (гормона, нейротрансмиттера и тд.) с клеточным рецептором; 2) активация рецептором эффекторной молекулы, отвечающей за генерацию/секрецию молекул вторичных посредников (кальция, цАМФ и др.); 3) активация вторичными посредниками последующих белков данного сигнального каскада; 4) изменения экспрессии определенных генов. Установлено более 50 сигнальных путей, в которых участвуют «цинковые пальцы» и другие Zn-связывающие белки [2]. Дефицит цинка будет негативно воздействовать на активность всех этих сигнальных путей. Основные из этих сигнальных путей, имеющие непосредственное отношение к выживанию и функционированию нейронов, перечислены в **табл. 1**. Данные в таблице основаны на результатах анализа генома человека методом функционального анализа взаимосвязей [2].

Другим, не менее важным механизмом нейропротективного действия цинка является его участие в убиквитинзависимой деградации белков на протеасомах. Именно нарушения процесса деградации белков приводят к накоплениям белковых бляшек при нейродегенеративной патологии (в частности при болезни Альцгеймера). Цинк, являясь ко-фактором многочисленных протеаз, принципиально необходим для управляемой деградации белков (протеолиза) с участием особого сигнального белка убиквитина.

Управляемый протеолиз отработанных внутриклеточных белков осуществляется на специальной молекулярной машине клетки протеосоме. В процессе протеосомного протеолиза происходит очистка клетки от поврежденных, анормально свернутых белков с высвобождением аминокислот для синтеза новых белков. Протеолиз сигнальных белков необходим для своевременного «отключения» биологического сигнала и подготовки сигнальной системы нейрона к принятию последующих сигналов [6].

Протеосома осуществляет контролируемую, многоцентровую и быструю деградацию белков, предварительно помеченных убиквитином. Цинкзависимые ферменты убиквитинлигазы распознают особые участки в последовательностях белков и присоединяют к этим участкам молекулы убиквитина. Цинк необходим для присоединения молекул убиквитина к таргетному белку. Присоединение четырех молекул убиквитина к молекуле белка гарантирует поступление комплекса белок—убиквитин в протеосому для деградации **(рис. 1)**.

При проведении биоинформационного анализа протеома человека [2] было установлено наличие 238 Zn-содержащих белков, активность которых непосредственно связана с убиквитинзависимой деградацией белков. В **табл. 2** приведены примеры того, как дефицит активности некоторых убиквитин-лигаз вследствие врожденных генетических дефектов приводит к наследственным нервно-мышечным поражениям.

Например, нарушение активности Zn-связывающей TGFβ-активируемой киназы *1* (ген *TAB2*) ассоциировано с формированием целого комплекса нарушений структуры ЦНС. Данный фермент является адапторным белком, передающим сигнал от митогенассоциированных киназ в сигнальных путях выживания, роста и дифференциации нейронов (пути ERK, TGFβ) [7]. Ион цинка имеет принципиальное значение для активации адапторного белка TAB2, так как цинк участвует в стабилизации структуры «цинкового пальца» белка TAB2 и затем в активации белка TAB2 молекулами убиквитина.

Таким образом, существование более 1200 цинксвязывающих белков в протеоме человека обусловливает чрезвычайно широкий спектр воздействия ионов цинка

Таблица 1. **Основные внутриклеточные сигнальные пути, в которых участвуют Zn-связывающие белки [2]**

Путь	Число известных Zn-связывающих белков	Биологическая роль
NFκB	27	Экспрессия генов иммунного ответа, апоптоза и деления нейронов
Wnt	19	Регулировка нейрогенеза и выживания нейронов
ERK	10	Регулировка роста, деления, выживания нейронов
JNK	8	Ответ на стресс (радиация, тепловой и осмотический шок)
Notch	8	Регулировка нейрогенеза
PKB	8	Метаболизм глюкозы, апоптоз, деление и миграция нейронов
HIF	5	Ответ на гипоксию
PKC	5	Передача сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина

Таблица 2. **Нервно-мышечные нарушения развития, связанные с нарушениями Zn-зависимой активности убиквитиновой деградации белковых структур [2]**

Ген	Белок	Патология
RNF216	Ub-лигаза F216	Мозжечковая атаксия и гипогонадизм (OMIM 212840)
LRSAM1	Ub-лигаза SAM1	Болезнь Шарко—Мари—Тута (OMIM 614436) — прогрессирующая атрофия мышц
HERC2	Ub-лигаза RCC1	Расстройства аутистического спектра
NHLRC1	Ub-лигаза LRC1	Эпилепсия прогрессивная миоклоническая 2 (OMIM 254780)
TRIM32	Ub-лигаза TRIM32	Поясная мышечная дистрофия 2H (OMIM 254110)
RNF135	Ub-лигаза NF135	Макроцефалия, макросомия, лицевой дисморфизм (OMIM 614192)
RNF213	Ub-лигаза NF213	Болезнь моя-моя (OMIM 607151) — прогрессивная церебральная ангиопатия
PARK2	Ub-лигаза «паркин»	Болезнь Паркинсона (OMIM 168600) — нейродегенеративное заболевание
TOPORS	Ub-лигаза Topors	Пигментный ретинит 31 (OMIM 609923)

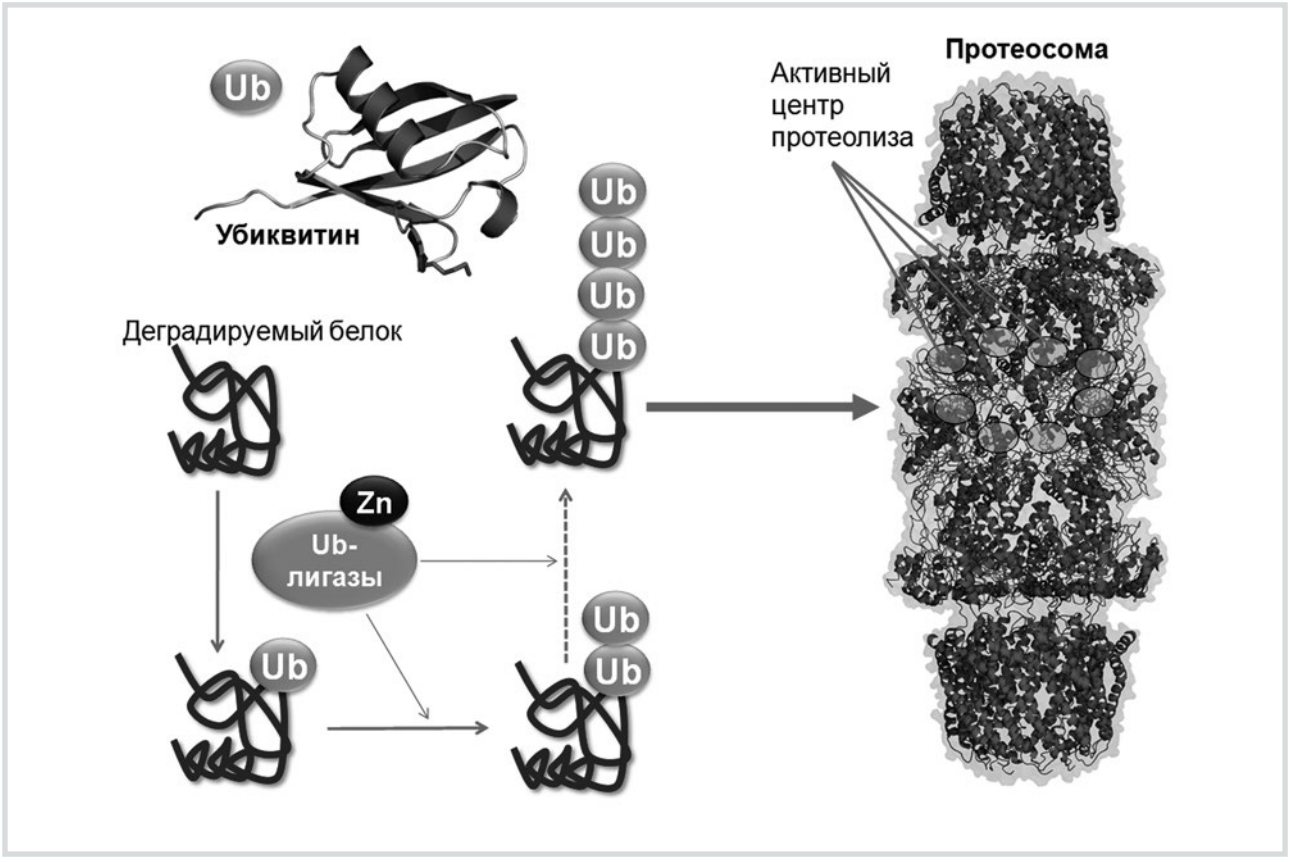


Рис. 1. **Процесс убиквитинзависимой деградации белков.**

на функционирование отдельных нейронов и ЦНС в целом. Основными молекулярными механизмами осуществления биологических эффектов цинка можно считать участие в нейротрансмиссии (передача сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина, простагландинов) и в убиквитинзависимой деградации белков.

Клинические исследования взаимосвязи между обеспеченностью цинком и неврологическими заболеваниями

Приводимые выше результаты фундаментальных исследований механизмов молекулярного действия цинка подтверждаются результатами клинических исследований, указывающих на перспективы использования препаратов цинка для профилактики и терапии неврологических заболеваний.

В метаанализе 5 клинических исследований были проанализированы связи между распространенностью болезни Альцгеймера и обеспеченностью участников витаминами B_9 (фолаты), B_{12}, A, C, D, E и микроэлементами (медь, железо, и цинк) [8]. Метаанализ показал, что у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечаются значительно более низкие уровни витамина С (p<0,001) и цинка (p=0,050) в плазме крови. Так, уровни аскорбата в плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера были в среднем на 18% ниже (95% ДИ –25— –5%) по сравнению контролем. Уровень цинка в плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера был в среднем на 7% ниже (95% ДИ — 12—+1%) по сравнению контролем [8].

Метаанализ 17 исследований, в которых был измерен уровень цинка в периферической крови 2447 больных подтвердил, что дефицит цинка ассоциирован с более высоким риском развития депрессии. Концентрации цинка были на 1,85 мкмоль/л ниже у пациентов с депрессией, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,19—2,51 мкмоль/л; p<0,00001), причем более тяжелое протекание депрессии было ассоциировано с более низким уровнем цинка в периферической крови (p=0,026) [9].

Нормализация потребления цинка улучшала неврологическое восстановление у 26 пациентов, перенесших подострый инсульт. На момент начала исследования пациенты характеризовались достаточным потреблением калорий (24 ккал/кг/сут или более) и общего белка (0,8 г/кг/сут или более), в то время как суточное потребление цинка было менее 10 мг/сут при рекомендованном потреблении 15 мг/сут. Неврологическое состояние пациентов оценивалось по шкале инсульта NIHSS при поступлении больного и через 30 дней после приема препаратов цинка. На 30-й день повышение балла по шкале NIHSS было достоверно выше в группе, принимавших цинк, по сравнению с группой плацебо (4,7±1,3 и –3,3±1,1 балла соответственно; p<0,02). Более никое потребление цинка соответствовало более высокому баллу по шкале NIHSS (r= –0,46; p<0,02) [10].

Получение цинка было ассоциировано с повышением выживаемости и скорости неврологического восстановления 68 пациентов с тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой. Применение цинка было начато непосредственно после травмы. Через 1 мес смертность в контрольной группе составила 26%, а получавших цинк — 12%. Средний балл по шкале комы Глазго был достоверно выше в группе, получавшей цинк, на 15-й (p=0,005), 21-й (p=0,02) и 30-й (p=0,03) дни по сравнению контрольной группой. Средние концентрации в сыворотке альбумина (p=0,003) и ретинолсвязывающего белка (p=0,01) были достоверно выше при приеме цинка [11].

В ряде клинических исследований продемонстрирована важность адекватной обеспеченности цинком начиная с момента рождения. Препараты цинка недоношенным младенцам в возрасте до 3 месяцев на грудном вскармливании (n=100) улучшали показатели концентрации внимания и снижали проявления гиперактивности. Оценка неврологического развития проводилась с использованием шкалы Амиеля—Тисона. К возрасту 40 нед после зачатия достоверно большее число младенцев, получавших цинк, демонстрировали улучшение показателей внимания, постепенно достигая значений возрастной нормы (p=0,02). В контрольной группе недоношенных детей, не получавших цинк, показатели внимания, наоборот, были снижены, а симптомы гиперактивности встречались достоверно чаще (p=0,001) [12].

Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование показало, что прием цинка в течение первых 2 лет жизни поддерживает активное внимание и когнитивные способности. В возрасте 6 мес группа младенцев была рандомизирована для ежедневного приема внутрь раствора 10 мг/сут цинка (сульфат цинка) и 10 мг/сут железа (сульфата железа) или плацебо (только 10 мг/сут железа). Только у младенцев, получавших цинк, были отмечены нормативное снижение продолжительности взгляда в возрасте от 6 до 12 мес и нормативное снижение времени смещения внимания от объекта к объекту в игровых задачах в возрасте от 12 до 18 мес [13].

Перспективно использование препаратов цинка в профилактике и терапии дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) — неврологического и поведенческого расстройства. Цинк, обеспечивая функционирование многочисленных сигнальных белков и факторов транскрипции, имеет важное значение для поддержания баланса нейротрансмиттеров и, следовательно, профилактики и терапии СДВГ. В контролируемом двойном слепом исследовании группа детей и подростков 7—14 лет с установленным СДВГ (критерии DSM-IV) была рандомизирована для получения метилфенидата 0,3 мг/кг/сут и плацебо (сахароза) или метилфенидата и цинка сульфата (10 мг/сут) в течение 6 нед. Прием цинка способствовал улучшению состояния детей в соответствии со значениями глобального индекса Коннера [14].

Витамин С и нейропротекция: фундаментальные и клинические исследования

Нейропротективная терапия цинком может быть существенно оптимизирована витамином С. Аскорбиновая кислота является важным антиоксидантом с множеством клеточных функций. Она играет важную роль в процессах детоксикации, участвует в качестве ферментного коэнзима в модуляции синаптической активности [15, 16] и нейронального метаболизма [17]. Также она функционирует как ферментный кофактор, участвующий в биосинтезе коллагена [18], карнитина [19], тирозина и пептидных гормонов [20]. ЦНС является концентратором аскорбиновой кислоты **(табл. 3)**.

Аскорбиновая кислота обладает важными нейропротективными свойствами [22], поддерживая деятельность супероксиддисмутазы и каталазы [23] и защищая нейроны от глутаматной токсичности, стимулирующей про-

Таблица 3. **Среднее содержание витамина С в тканях и органах человека [21]**

Ткань и орган	Содержание, мкмоль/л
Лимфоциты	3800
Моноциты	3100
Тромбоциты	2790
Гипофиз	2500
Надпочечники	2000
Нейтрофилы	1350
Мозг	850
Селезенка	750
Печень	750
Поджелудочная железа	750
Почки	600
Легкие	400
Скелетная мускулатура	250
Спинномозговая жидкость	200
Моча	200
Желудочный сок	136
Щитовидная железа	100
Плазма	50
Эритроциты	45

грессирование нейродегенеративных процессов [24]. Перемещение аскорбиновой кислоты из внутриклеточных резервуаров глиальных клеток в нейроны, вызванное синаптической активностью, поддерживает антиоксидантный ресурс нейронов. Усиленное всасывание аскорбиновой кислоты нейронами включает увеличение экспрессии транспортера SVCT2 на клеточной поверхности нейрона, приводя, таким образом, к увеличению поглощения аскорбиновой кислоты, необходимого для функционирования синапсов и нейротрансмиссии [25] **(рис. 2)**.

Клинические исследования подтверждают взаимосвязь между обеспеченностью витамином С и когнитивными способностями. Во-первых, следует отметить, что более высокое потребление фруктов (что соответствует повышенному потреблению витамина С) существенно сказывается на когнитивной функции пожилых. В обследованных [26, 27] группах, где участники употребляли в пищу фрукты от 1 до 3 раз в день, установлено достоверное снижение риска когнитивных нарушений на 50% по сравнению с остальными участниками. Исследование когнитивной функции некурящих участников в возрасте от 45 до 102 лет показало, что употребление в пищу овощей и фруктов более 4 раз в сутки положительно сказывается на когнитивной функции [28].

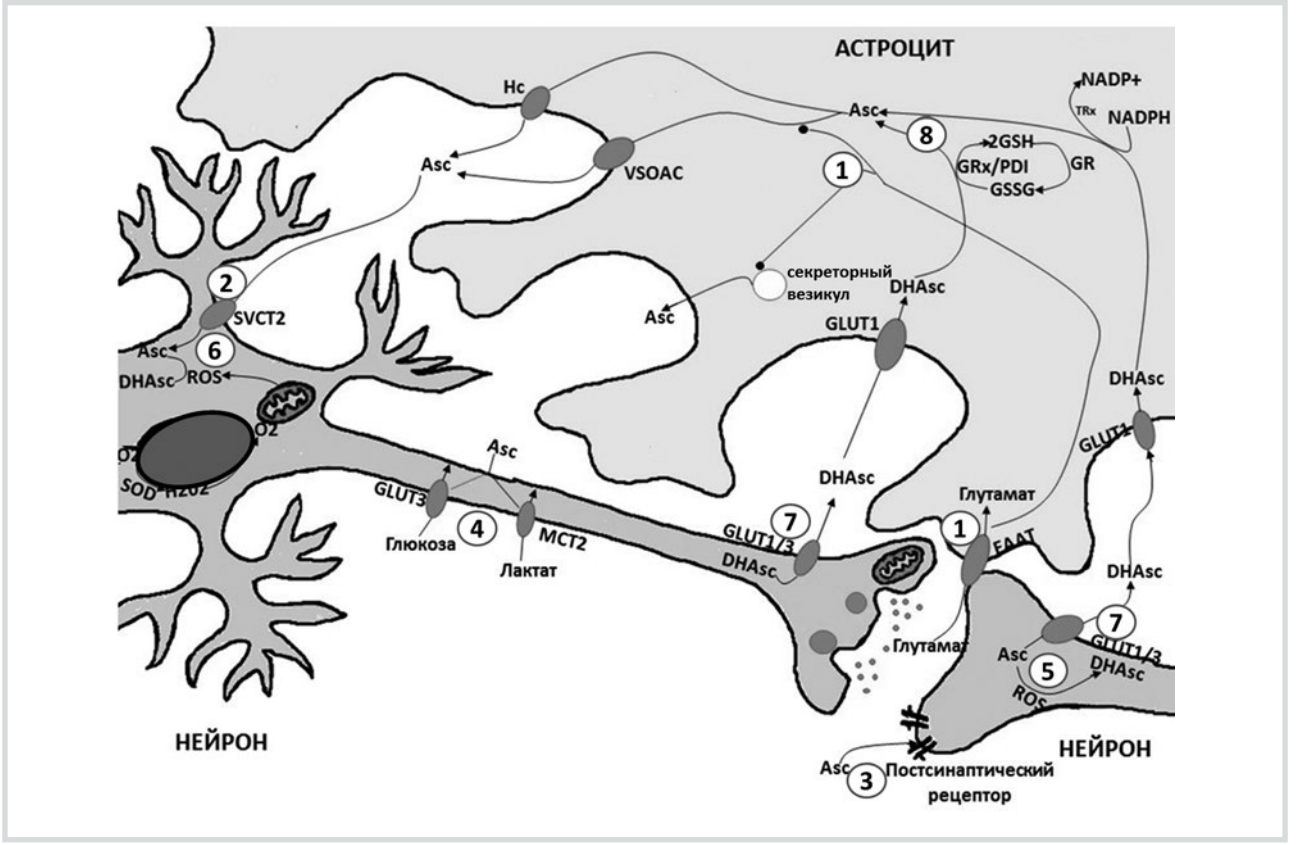


Рис. 2. **Транспорт аскорбиновой кислоты в ЦНС и функционирование синапса.**

1 — после выделения глутамата в синаптическую щель глутамат посредством транспортера EAAT переносится через клеточную мембрану астроцита. В астроцитах глутамат стимулирует высвобождение аскорбата аниона или аскорбиновой кислоты (Asc) с помощью экзоцитоза секреторных везикул, посредством глутамат-аспартат-транспортера GLAST, канала VSOAC, а также при участии трансмембранного белка коннексина; 2 — аскорбиновая кислота поглощается нейронами при помощи Na-зависимого транспортера витамина С (SVCT2), участвует в качестве нейромодулятора в глутаматергических и ГАМКергических синапсах; 3 — оскорбиновая кислота участвует в качестве нейромодулятора в глутаматергических и ГАМК-ергических синапсах; 4 — аскорбиновая кислота способствует переключению предпочтения энергетического субстрата нейронного метаболизма с глюкозы на лактат во время синаптической активности; 5 — реактивные формы кислорода (ROS) образуются в ходе синаптической активности и метаболизма нейрона; 6 — ROS окисляют аскорбиновую кислоту до дегидроаскорбиновой кислоты (DHAsc); 7 — дегидроаскорбиновая кислота высвобождается из нейронов и захватывается астроцитами с помощью переносчиков глюкозы (GLUT-1); 8 — в астроцитах дегидроаскорбиновая кислота восстанавливается глутатионом (GSH — восстановленная форма глутатиона; GSSG — окисленная форма глутатиона) при участии глутатионзависимых редуктаз/дисульфид-изомераз (GRx/PDI) и тиоредоксина TRx (при участии никотинамидадениндинуклеотидфосфáта (NADP).

Кросс-секционные исследования выявили положительную связь между пищевым потреблением витамина С и беглостью речи [29], абстрактным мышлением и решением проблем и когнитивным состоянием в целом по оценке по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Ряд исследований выявил связь между приемом витамина С и Е и когнитивными способностями у здоровых людей старше 60 лет [30].

Обеспеченность витаминами, в частности витамином С, при оценке дневников питания коррелирует с когнитивными функциями у пациентов старше 65 лет. Поддержание нормального уровня витамина С в плазме крови является одним из перспективных способов замедления снижения когнитивных функций у пожилых [31]. В исследовании группы людей в возрасте 65—94 лет была выявлена значительная корреляция между уровнем содержания витамина С в плазме и когнитивными функциями, в частности результатами тестов на словарный запас и понимание [32].

Исследование когорты из 3 тыс. наблюдаемых на протяжении 7 лет показало, что темпы снижения когнитивных функций при оценке по MMSE были значительно ниже у тех людей, кто принимал бóльшее количество витамина С, особенно в комбинации с витамином Е. При этом доза витамина С 500 мг/сут приводила к достоверному улучшению когнитивных способностей, а дальнейшее наращивание дозы не имело эффекта [33].

Кроме того, клинические исследования показали, что недостаточная обеспеченность витамином С способствует нейродегенерации. Как было отмечено выше, рециркуляция аскорбиновой кислоты в нейроны, обеспечиваемая астроцитами, и усвоение нейронами аскорбиновой кислоты посредством специфических транспортеров (SVCT2 и др.) являются важными механизмами в поддержании антиоксидантной защиты мозга. При нейродегенеративных заболеваниях возникает дисбаланс в возрастающем производстве АФК, с одной стороны, и снижением антиоксидантного ресурса нейронов и глии — с другой [34].

Например, при болезни Гентингтона накопление абнормально свернутого белка изменяет митохондриальный биогенез и экспрессию генов антиоксидантой защиты, еще более увеличивая окислительные повреждения нейронов. Скопление амилоида при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона также стимулирует генерацию АФК и гибель нейронов. Рециркуляция аскорбиновой кислоты в системе нейрон—астроцит—межклеточное пространство—нейрон при боковом амиотрофическом склерозе также замедлена.

Уровень витамина С был ниже у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [35]. Поэтому аскорбиновая кислота была испытана в качестве нейропротективного агента у пациентов для лечения болезни Альцгеймера и бокового амиотрофического склероза [36]. Употребление комбинированных добавок с витаминами С и Е оказывает защитное действие на когнитивные функции (в том числе при оценке внимания, памяти и языка) и особенно в случаях сосудистой деменции [37]. Прием витамина С в дозе более 130 мг/сут в течение 6 лет приводит к снижению риска болезни Альцгеймера [38].

Боковой амиотрофический склероз — это нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся повреждением длинных моторных нейронов [39]. Установлено наличие системного оксидативного стресса у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и более низкие уровни аскорбиновой кислоты в спинномозговой жидкости. Потребление пищи, богатой антиоксидантами, обеспечивает защиту против развития заболевания [40].

Болезнь Гентингтона также является наследственным нейродегенеративным заболеванием. В моделях болезни Гентингтона у животных отмечаются нарушения гомеостаза аскорбиновой кислоты [41]. В частности, анализ экспериментальных моделей, экспрессирующих мутантный белок гентингтина (mHtt), показал уменьшение внеклеточного пула аскорбиновой кислоты в нейронах стриатума [42].

В группе из 62 пациентов с болезнью Паркинсона (возраст 71±8,8 года) показано, что уровень витамина С в лимфоцитах у пациентов с тяжелыми формами был значительно ниже, чем у пациентов с более легкими формами [43]. Следует отметить, что аскорбат улучшает биодоступность леводопы при терапии болезни Паркинсона [44].

Таким образом, в соответствии с имеющимися результатами клинических исследований нейропротекция посредством витамина С эффективна и безопасна при использовании дозы 130—500 мг/сут. Также важно обеспечить высокую биодоступность витамина С, не принимать во время еды, использовать растворы витамина С или таблетки для рассасывания под языком. Известно, что биодоступность аскорбиновой кислоты из тонкого кишечника с возрастом заметно снижается. Поэтому у пожилых пациентов перспективно использование «подъязычной» лекарственной формы в виде таблеток для рассасывания и растворимых пленок. Такой путь введения обеспечивает бóльшую биодоступность аскорбиновой кислоты в ЦНС.

Заключение

Физиологическая обеспеченность организма цинком и витамином С чрезвычайно важна для профилактики широкого круга неврологических заболеваний, повышает выживаемость пациентов с черепно-мозговой травмой и инсультом. Комбинация витамина С и цинка способствует снижению тяжести течения таких заболеваний, как черепно-мозговая травма, инсульт, СДВГ, болезней Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона, способствует поддержке памяти, беглости речи, концентрации внимания. И цинк, и витамин С играют важные роли не только в поддержании антиоксидантного ресурса мозга, но и в регуляции синаптической активности, поддержании нейротрансмиссии, убиквитинзависимой деградации белков. Описанные выше эффекты достигаются при использовании дотаций цинка в дозе 10—30 мг/сут и витамина С в дозе 130—500 мг/сут. Избыточные дозы микронутриентов, напротив, не снижают эффективность нейропротекции.

В России зарегистрирована оптимальная комбинация цинка с витамином С в виде шипучих таблеток «Цинк 10+С» («ВервагФарма», Германия) для приготовления раствора для питья, который подходит для применения у пациентов с 18 лет (согласно инструкции) с целью поддержки обмена цинка и витамина С. Одна таблетка содержит витамина С 120 мг (200% РСП), цинка 10 мг (67% РСП). При помещении таблетки в воду (200 мл, т.е. 1 ста-

кан) в растворе образуется органическая соль с высокой биодоступностью цинка и отличными характеристиками (до 100%) растворимости в воде — цитрат цинка; водный раствор «Цинк 10+С» характеризуется хорошими органолептическими свойствами и не вызывает тошноты и рвоты. Терапия цинком и витамином С может быть применена также в виде адъювантной, дополняющей базовую нейропротекторную терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mackenzie GG, Salvador GA, Romero C, Keen CL, Oteiza PI. A deficit in zinc availability can cause alterations in tubulin thiol redox status in cultured neurons and in the developing fetal rat brain. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(2):480-489. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.028
2. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в фармакологии*. М.: МНЦМНО; 2012. [Torshin IYu, Gromova O.A. *Jekspertnyj analiz dannyh v farmakologii*. M.: MNCMNO; 2012. (In Russ.)].
3. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины, макро- и микроэлементы*. М.: ГеотарМед; 2008. [Rebrov VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikrojelementy*. M.: GeotarMed; 2008. (In Russ.)].
4. Acuña AI, Esparza M, Kramm C, Beltrán FA, Parra AV, Cepeda C, Toro CA, Vidal RL, Hetz C, Concha II et al. A failure in energy metabolism and antioxidant uptake precede symptoms of huntington's disease in mice. *Nat Commun*. 2013;4:2917-2919. https://doi.org/10.1038/ncomms3917
5. Torshin IYu. *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series. ISBN 1-60692-217-0
6. Kulathu Y, Akutsu M, Bremm A, Hofmann K, Komander D. Two-sided ubiquitin binding explains specificity of the TAB2 NZF domain. *Nat Struct Mol Biol*. 2009;16(12):1328-1330. https://doi.org/10.1038/nsmb.1731
7. Takaesu G, Kishida S, Hiyama A, Yamaguchi K, Shibuya H. TAB2, a novel adaptor protein, mediates activation of TAK1 MAPKKK by linking TAK1 to TRAF6 in the IL-1 signal transduction pathway. *Mol Cell*. 2000;5(4):649-658. https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80244-0
8. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Sijben J, Groenendijk M, Stijnen T. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2014;10(4):485-502. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1771
9. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2013;74(12):872-878. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.008
10. Aquilani R, Baiardi P, Scocchi M, Iadarola P, Verri M, Sessarego P, Boschi F, Pasini E, Pastoris O, Viglio S. Normalization of zinc intake enhances neurological retrieval of patients suffering from ischemic strokes. *Nutr Neurosci*. 2009;12(5):219-225. https://doi.org/10.1179/147683009X423445
11. Young B, Ott L, Kasarskis E, Rapp R, Moles K, Dempsey RJ, Tibbs PA, Kryscio R, McClain C. Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma*. 1996;13(1):25-34. https://doi.org/ 10.1089/neu.1996.13.25
12. Mathur NB, Agarwal DK. Zinc Supplementation in Preterm Neonates and Neurological Development, A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2015;52(11):951-955. https://doi.org/ 10.1007/s13312-015-0751-6
13. Colombo J, Zavaleta N, Kannass KN, Lazarte F, Albornoz C, Kapa LL, Caulfield LE. Zinc supplementation sustained normative neurodevelopment in a randomized, controlled trial of Peruvian infants aged 6—18 months. *J Nutr*. 2014;144(8):1298-1305. https://doi.org/10.3945/jn.113.189365
14. Zamora J, Velásquez A, Troncoso L, Barra P, Guajardo K, Castillo-Duran C. Zinc in the therapy of the attention-deficit/hyperactivity disorder in children. A preliminar randomized controlled trial. *Arch Latinoam Nutr*. 2011;61(3):242-246. https://doi.org/ 10.1186/isrctn03732556
15. Himmelreich U, Drew KN, Serianni AS, Kuchel PW. 13C NMR studies of vitamin C transport and its redox cycling in human erythrocytes. *Biochemistry*. 1998;37:7578-7588. https://doi.org/10.1021/bi970765s
16. Ishikawa T, Casini AF, Nishikimi M. Molecular cloning and functional expression of rat liver glutathione-dependent dehydroascorbate reductase. *J Biol Chem*. 1998;273:28708-28712. https://doi.org/10.1074/jbc.273.44.28708
17. Castro MA, Beltrán FA, Brauchi S, Concha II. A metabolic switch in brain: Glucose and lactate metabolism modulation by ascorbic acid. *J Neurochem*. 2009;110:423-440. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06151.x
18. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: Relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:1135-1140. https://doi.org/10.1016/s0174-173x(87)80045-6
19. Padh H. Cellular functions of ascorbic acid. *Biochem Cell Biol*. 1990;68:1166-1173. https://doi.org/10.1139/o90-173
20. Levine M, Wang Y, Rumsey SC. Analysis of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in biological samples. *Methods Enzymol*. 1999;299:65-76. https://doi.org/10.1002/0471140856.tx0706s12
21. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996;93:1107-1113. https://doi.org/10.1161/01.cir.93.6.1107
22. Naseer MI, Ullah N, Ullah I, Koh PO, Lee HY, Park MS, Kim MO. Vitamin C protects against ethanol and PTZ-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat hippocampal neurons. *Synapse*. 2011;65:562-571. https://doi.org/10.1002/syn.20875
23. Santos IM, Tome Ada R, Saldanha GB, Ferreira PM, Militao GC, Freitas RM. Oxidative stress in the hippocampus during experimental seizures can be ameliorated with the antioxidant ascorbic acid. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2:214-221. https://doi.org/10.4161/oxim.2.4.8876
24. Qiu S, Li L, Weeber EJ, May JM. Ascorbate transport by primary cultured neurons and its role in neuronal function and protection against excitotoxicity. *J Neurosci Res*. 2007;85:1046-1056. https://doi.org/10.1002/jnr.21204
25. Ghasemzadeh B, Cammack J, Adams RN. Dynamic changes in extracellular fluid ascorbic acid monitored by in vivo electrochemistry. *Brain Res*. 1991;547:162-166. https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90587-l
26. Lee L, Kang SA, Lee HO, Lee BH, Park JS, Kim JH, Jung IK, Park YJ, Lee JE. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health*. 2001;115:133-138. https://doi.org/ 10.1016/s0033-3506(01)00432-2
27. Ortega RM, Requejo AM, Andres P, Lopez-Sobaler AM, Quintas ME, Redondo MR, Navia B, Rivas T. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:803-809. https://doi.org/10.1016/s0033-3506(01)00432-2
28. Polidori MC, Pratico D, Mangialasche F, Mariani E, Aust O, Anlasik T, Mang N, Pientka L, Stahl W, Sies H, Mecocci P, Nelles G. High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *Journal of Alzheimer's disease*. 2009;17:921-927. https://doi.org/10.3233/jad-2009-1114
29. McNeill G, Jia X, Whalley LJ, Fox HC, Corley J, Gow AJ, Brett CE, Starr JM, Deary IJ Antioxidant and B vitamin intake in relation to cognitive function in later life in the Lothian birth cohort 1936. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(5):619-626. https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.2
30. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*. 1983;249(21):2917-2921. https://doi.org/ 10.1001/jama.1983.03330450047024
31. Gale CR, Martyn CN, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ*. 1996;312:608-611. https://doi.org/ 10.1136/bmj.312.7031.608
32. Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:718-724. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb01476.x
33. Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD, Zandi P, Hayden KM, Fotuhi M, Skoog I, Norton MC, Tschanz J, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA. Antioxidant intake and cognitive function of elderly men and women: the Cache County Study. *J Nutr Health Aging*. 2007;11:230-237. https://doi.org/ 10.1016/s0197-4580(04)81561-6
34. O'Neill RD, Fillenz M, Sundstrom L, Rawlins JN. Voltammetrically monitored brain ascorbate as an index of excitatory amino acid release in the unrestrained rat. *Neurosci Lett*. 1984;52:227-233. https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90166-6
35. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, Catani M, Cecchetti R, Senin U, Mecocci P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:915-919. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00031-9

36. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Fondell E, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, Kolonel LN, Ascherio A. Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies. *Ann Neurol.* 2013;73:236-245. https://doi.org/10.1002/ana.23820

37. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, Havlik R, White LR. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology.* 2000;54:1265-1272. https://doi.org/ 10.1212/wnl.54.6.1265

38. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Holman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *J Am Med Assoc.* 2002;287(24):3223-3229. https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3223

39. Neymotin A, Petri S, Calingasan NY, Wille E, Schafer P, Stewart C, Hensley K, Beal MF, Kiaei M. Lenalidomide (revlimid) administration at symptom onset is neuroprotective in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 2009;220:191-197. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.08.028

40. Okamoto K, Kihira T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M. Fruit and Vegetable Intake and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan. *Neuroepidemiology.* 2009;32(4):251-256. . Epub 2009 Feb 11. https://doi.org/10.1159/000201563

41. Rebec GV, Pierce RC. A vitamin as neuromodulator: Ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. *Prog Neurobiol.* 1994;43:537-565. https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90052-3

42. Dorner JL, Miller BR, Klein EL, Murphy-Nakhnikian A, Andrews RL, Barton SJ, Rebec GV. Corticostriatal dysfunction underlies diminished striatal ascorbate release in the R6/2 mouse model of huntington's disease. *Brain Res.* 2009;1290:111-120. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.019

43. Ide K, Yamada H, Umegaki K, Yokochi T, Harada K. *Lymphocyte vitamin C levels as potential biomarker for progression of Parkinson's disease. Nutrition.* Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E. 2015;31(2):406-408. https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.08.001

44. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nito C, Yamaguchi H, Katayama Y. The effect of ascorbic acid on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:270-273. https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000150865.21759.bc