

УДК:615.356:577.161.1].015.4:612.821

Влияние ликопина и других каротиноидов на когнитивную функцию.

Япаров А.Э., Бабина С.А., Желтышева А.Ю., Шуклин Г.О., Шуклина А.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail:shuklingebolegovich@gmail.com

The effect of lycopene and other carotenoids on cognitive function.

Japarov A. E., Babina, S. A., Zheltysheva A. Yu., Shuklin, G. O., Shuklina A. A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail: shuklingebolegovich@gmail.com

Ключевые слова: Каротиноиды, ликопин, когнитивные функции, деменция

Резюме

Одной из важных проблем, ассоциируемых с возрастом человека, является снижение когнитивной функции, происходящее при старении. Многие ученые связывают данную проблему с увеличением окислительного стресса и развитием хронического воспаления. Признавая активность по подавлению свободных радикалов, и противовоспалительное действие каротиноидного ликопина, а также других каротиноидов, можно предположить наличие у данных веществ полезного эффекта по поддержанию когнитивной функции и замедлению прогрессирования деменции у пожилых людей. Большая часть проведенных на сегодня немногочисленных исследований, оценивающих взаимосвязь между ликопином и сохранением когнитивных функций, сообщили о положительных результатах. Что касается деменции, то лишь незначительное количество исследований наблюдали значимую корреляцию между более низким уровнем циркулирующего ликопина и более высоким уровнем смертности от болезни Альцгеймера. Учитывая противоречивость результатов немногочисленных исследований и недостаток полученных данных, необходимо проведение большего количества исследований, для формулировки однозначных выводов касаясь действия ликопина. Тем не менее, поскольку низкий уровень циркулирующего ликопина является предиктором смертности, дальнейшее изучение его связи с когнитивным долголетием и деменцией является весьма перспективным.

Summary

One of the important problems associated with a person's age is the decrease in cognitive function that occurs with aging. Many scientists attribute this problem to increased oxidative stress

and the development of chronic inflammation. Recognizing the activity of suppressing free radicals, and the anti-inflammatory effect of carotenoid lycopene, as well as other carotenoids, it can be assumed that these substances have a beneficial effect in maintaining cognitive function and slowing the progression of dementia in the elderly. Most of the few studies conducted to date that assess the relationship between lycopene and the preservation of cognitive functions reported positive results. With regard to dementia, only a small number of studies have observed a significant correlation between lower levels of circulating lycopene and higher mortality from Alzheimer's disease. Given the inconsistency of the results of a few studies and the lack of data, it is necessary to conduct more studies to formulate unambiguous conclusions regarding the effects of lycopene. However, since low levels of circulating lycopene are a predictor of mortality, further study of its relationship with cognitive longevity and dementia is very promising.

Цель исследования – изучение и обобщение сведений о полезном влиянии ликопина и других каротиноидов на когнитивные функции.

Материалы и методы: Повествовательный обзор, основанный на поисках литературы в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed до июня 2020 года без ограничений по срокам. Поиск, включал такие термины, как «ликопин», «каротиноиды», «когнитивные функции», «деменция».

Введение

По мере увеличения продолжительности жизни увеличивается и число людей со сниженными когнитивными способностями и деменцией. В 2015 году во всем мире насчитывалось приблизительно 46,8 миллионов взрослых, страдающих деменцией.[3] К сожалению, в настоящее время существует мало эффективных методов замедления прогрессирования деменции, именно поэтому, поиск продуктов питания, способных снизить распространенность когнитивных нарушений, представляет большой интерес для общественного здравоохранения. [11]

Снижение когнитивной функции при старении часто связывают со стрессом. Высокие запросы энергии, необходимой для поддержания работы центральной нервной системы (ЦНС) подвергают мозг риску окислительного дисбаланса, что приводит к воспалению в ЦНС. Хотя активные формы кислорода (АФК) в норме служат сигнальными молекулами на различных биохимических уровнях, проблемы возникают тогда, когда производство АФК превышает гомеостатические механизмы их уничтожения. Накопление от длительного окислительного дисбаланса АФК вместе с окисленными белками, липидами и нуклеиновыми кислотами повреждают нейроны и миелиновые оболочки. Кроме того, хронический окислительный стресс приводит к воспалению в головном мозге, что является признаком старения и дисфункции наряду с нейродегенеративными заболеваниями. [22]

Фрукты и овощи содержат многочисленные биологически активные вещества, проявляющие антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, таким образом, их употребление может оказывать защитное действие против снижения когнитивных функций путем поддержания и восстановления окислительного и воспалительного балансов. Согласно недавно проведенному метаанализу девяти исследований, повышение потребления фруктов и овощей было связано со значительным снижением риска когнитивных нарушений и деменции. [14] В ряде других исследований, более высокое потребление биологически активного каротиноида – лютеина было связано с улучшением познавательных способностей. [15] Хотя точные механизмы нейропротекторной активности лютеина неизвестны, считается, что положительный эффект этого каротиноидного соединения связан с его способностью уменьшать окислительный стресс. Однако, в нескольких исследованиях были получены неоднозначные результаты относительно связи между когнитивной функцией или деменцией и употреблением специфических антиоксидантов фруктов и овощей, включая β -каротин, флавоноиды, витамины С и Е. [5]

Различие эффектов каротиноидов, особенно β -каротина и лютеина, на когнитивные функции или деменцию могут быть результатом различий в распределении этих каротиноидов в тканях, а также различной антиоксидантной функциональности. Так например, ликопин, каротиноид присутствующий в некоторых плодах в том числе помидорах и арбузе, продемонстрировал большую способность гасить синглетный кислород по сравнению с другими каротиноидами, такими как β -каротин, лютеин и зеаксантин. [8] В недавних исследованиях с использованием моделей на животных, было показано, что ликопин проявляет нейропротекторные эффекты, уменьшая стресс, подавляя выработку воспалительных цитокинов, и ослабляя накопление амилоидных бляшек. [18,31] Также было показано, что ликопин способен уменьшить воспаление в кишечнике и улучшить метаболизм гликолипидов. [32] Дополнительные механизмы, с помощью которых ликопин обеспечивает когнитивную защиту, включают подавление апоптоза нейронов и восстановление митохондриальной функции. [4] Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день данные, доказательств связи ликопина с когнитивными функциями человека еще недостаточно, требуется проведение большего количества исследований для внесения ясности в данный вопрос.

Ликопин и когнитивные функции

В ряде проведенных исследований, в группе из 589 мужчин и женщин, в возрасте 68–79 лет, низкое содержание ликопина в плазме крови коррелировало с низкой когнитивной способностью. [1] При этом участники исследования, имеющие самый низкий показатель когнитивной функции, имели самый низкий уровень циркулирующего ликопина в крови. В

другом перекрестном исследовании участвовали 193 мужчин и женщин из Германии в возрасте 45–102 лет, они были разделены на группы с высоким и низким количеством потребления фруктов и овощей. Участники группы с «высоким» потреблением фруктов и овощей имели значительно превосходящие показатели ликопина в плазме крови по сравнению с таковыми в группе с «низким» потреблением овощей и фруктов.

В исследовании здоровья медсестер, было оценено 16 010 человек в возрасте 70 лет и старше, с использованием шести когнитивных тестов, которые повторяли три раза в течение двух лет. [7] Помимо этого, когнитивные тесты включали в себя интервью (для теста когнитивного статуса) и тест на оценку памяти (например, запоминание списка из 10 слов). Общая оценка состояла из средней оценки по всем шести тестам, а также вербальной оценки и оценки воспроизведения списка из десяти слов. Оценки рациона питания участников были даны за год до проведения когнитивных тестов и также постоянно переоценивались во время самого периода исследования. Потребление большего количества ликопина было связано с более медленным снижением когнитивных функций в течение 6 лет проведения эксперимента. Данные результаты указывают на потенциальную связь между долгосрочным потреблением продуктов с высоким содержанием ликопина и сохранением когнитивной функции. [16]

Другое многолетнее исследование сообщило о связи между богатой каротиноидами схемы питания и сохранением когнитивных функций в более раннем возрасте. В этом исследовании приняло участие 2983 мужчины и женщины в возрасте 45–60 лет, было использовано двенадцать индивидуальных 24-часовых диет. Плазменные концентрации лютеина, зеаксантина, β -криптоксантина, ликопина, α -каротина, транс- β -каротина и цис- β -каротина были измерены в начале исследования у всех участников. Когнитивные функции были оценены через 13 лет с использованием различных тестов. Как выяснилось в начале исследования, диеты, богатые каротиноидами, соответствовали высокой концентрации каротиноидов в плазме крови использовавших данную диету испытуемых. В то же время богатые каротиноидами диеты ассоциировались с более высокими баллами когнитивной функции спустя 13 лет наблюдения; однако корреляции между ликопином плазмы на исходном уровне и когнитивными показателями 13 лет спустя в данном исследовании не наблюдалось. [16]

Ликопин и развитие деменции

Термин «деменция» описывает очень широкий спектр симптомов, которые могут включать потерю памяти, речи, внимания, визуального восприятия и невозможность решения бытовых проблем. [20] В настоящее время болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной деменции в мире. [9]

Ряд проведенных исследований оценивали концентрацию ликопина и риск возникновения деменции у пожилых людей. [10,33] Диагноз деменции был основан на критериях международной классификации болезней (МКБ) -10. Концентрация ликопина в плазме, находилась в обратной зависимости с концентрацией гомоцистеина в плазме крови (предиктор деменции); кроме того, сообщалось, что низкий уровень содержания ликопина в плазме был связан с повышенным риском развития деменции. Исходя из полученных результатов, остается неясным является ли данный результат независимым эффектом ликопина или он был опосредован антагонизмом ликопина с гомоцистеином, учитывая наличие обратной связи между ними. Ряд других исследований не показали значимой корреляции между концентрацией ликопина в плазме крови и снижением риска развития деменции, однако была установлена связь между снижением риска развития деменции и БА с более высокой концентрацией лютеина у испытуемых старшей возрастной группы.

Одно из исследований, в котором приняло участие 6968 человек старше 50 лет оценивало связь между сывороточными каротиноидами и риском смерти от БА. Сывороточные каротиноиды (α -каротин, β -каротин, β -криптоксантин, ликопин, лютеин и зеаксантин) оценивались в начале исследования (между 1988 и 1994 гг.) а количество смертей, связанных с БА, было определено количественно по МКБ-9 и МКБ-10 до 2000 года. У пациентов, погибших от БА, концентрация ликопина сыворотки была значительно снижена по сравнению с другими участниками. Исследователи предполагают потенциальную связь между снижением ликопина в сыворотке крови и смертностью, связанную с БА.

Среди четырех исследований, оценивающих связь между циркулирующим в плазме или диетическим (получаемым с продуктами) ликопином и поддержанием когнитивных функций, три сообщили о значительных положительных результатах. [25] Напротив, ни одно из двух исследований, оценивающих связь между ликопином и возникновением деменции не сообщило о значимых результатах. [10,33] Однако в обоих исследованиях уровень ликопина в плазме был немного ниже у пациентов с установленной позже деменцией. Наконец, среди четыре исследований, посвященных изучению циркулирующего ликопина у пожилых людей с ранее существовавшим слабоумием, только одно сообщило о значительно более низком уровне плазменного ликопина среди людей, погибших от БА, по сравнению с контролем. [21]

Следует признать, что ликопин по-разному накапливается в тканях различных испытуемых, и на это накопление влияют как генетические, так и внешние факторы. [23, 34] Таким образом, изменчивость в биодоступности и распределении ликопина может влиять на его связь с когнитивными функциями. Кроме того, диетические факторы, такие как пищевая основа также могут оказывать значительное влияние на биодоступность ликопина. [30] По

этой причине определение концентрации циркулирующего ликопина превосходит оценку его содержания в принимаемой пище. Три из четырех исследований, сообщавших о значительных защитных взаимоотношениях, использовали измерение концентрации ликопина в плазме крови. [21]

Выясняя пользу для здоровья отдельных каротиноидов, связанных с другими веществами в пище мы не можем с уверенностью сказать оказывает ли положительный эффект отдельно взятый каротиноид или данный эффект доступен только во взаимодействии с другими веществами в продукте. В исследовании, сравнивающем полезные эффекты употребления томата с эффектами от приема ликопина в виде пищевой добавки на сердечно-сосудистую систему, добавление томатов показало более благоприятные результаты на окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную функцию и обмен липидов, тогда как добавка ликопина была более эффективна в регулировании артериального давления.. [12]

Возрастные изменения метаболических процессов, а также накопление поврежденных биомолекул, вызванных АФК, могут оказывать существенное влияние на содержание ликопина в плазме крови. Например, одно из проведенных исследований продемонстрировало, что у пожилых людей уровни циркулирующего в плазме крови ликопина значительно ниже по сравнению с более молодыми людьми соответствующего этнического происхождения и питания. [28] Факторы, влияющие на полученные результаты, включают снижение с возрастом кишечной абсорбции каротиноидов и увеличение системного окислительного стресса. [2,24] Также повлиять на биодоступность ликопина могут липидный профиль и статус курения. [19,27]

Следует учитывать, что с возрастом встречаются как снижение когнитивных функций, так и снижение употребления каротиноидов ввиду изменения диеты по физиологическим, психологическим и социально-экономическим причинам. [17,26] Например, недавнее посвященное изучению рациона питания, среди 416 мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше, исследование сообщило, что менее 50% участников соблюдали рекомендации по рациону питания, особенно по потреблению овощей и фруктов. [13] Связанное с возрастом снижение биодоступности ликопина, наряду с уменьшением потребления каротиноидов представляют собой идеальные условия для ускорения снижения когнитивных функций.

Заключение

Поскольку низкий уровень циркулирующего ликопина является предиктором причин смерти, в том числе связанных со слабоумием, это каротиноидное соединение требует дальнейшего изучения. [29] В настоящее время нет достаточного количества доказательств и данных, чтобы сделать окончательные выводы о воздействии ликопина. Однако можно предположить, что средиземноморская диета, включающая большое количество фруктов и

овощей, способна благоприятно влиять на когнитивных функциях приводя к более высокой концентрации циркулирующих в крови каротиноидов и ликопина в частности. [6]

Список используемой литературы

1. Akbaraly NT, Faure H, Gourlet V, et al. (2007) Plasma carotenoid levels and cognitive performance in an elderly population: results of the EVA study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62, 308–316.
2. Akhtar S, Ahmed A, Randhawa MA, et al. (2013) Prevalence of vitamin A deficiency in South Asia: causes, outcomes, and possible remedies. *J Health Popul Nutr* 31, 413–423.
3. Alzheimer's Disease International (2015) Dementia statistics. <https://www.alz.co.uk/research/statistics> (accessed April 2017).
4. Chen D, Huang C & Chen Z (2019) A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. *Biomed Pharmacother* 111, 791–801.
5. Crichton GE, Bryan J & Murphy KJ (2013) Dietary antioxidants, cognitive function and dementia – a systematic review. *Plant Foods Hum Nutr* 68, 279–292.
6. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, et al. (2011) Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol* 68, 1185–1190.
7. Devore EE, Kang JH, Stampfer MJ, et al. (2013) The association of antioxidants and cognition in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 177, 33–41.
8. Di Mascio P, Kaiser S & Sies H (1989) Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 274, 532–538.
9. Dias IH, Polidori MC, Li L, et al. (2014) Plasma levels of HDL and carotenoids are lower in dementia patients with vascular comorbidities. *J Alzheimers Dis* 40, 399–408.
10. Feart C, Letenneur L, Helmer C, et al. (2016) Plasma carotenoids are inversely associated with dementia risk in an elderly French cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 71, 683–688.
11. Glade MJ (2010) Oxidative stress and cognitive longevity. *Nutrition* 26, 595–603.
12. Hoffman K, Schulze MB, Schienkiewitz A, et al. (2004) Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 159, 935–944.
13. Hsiao PY, Mitchell DC, Coffman DL, et al. (2013) Dietary patterns and diet quality among diverse older adults: the University of Alabama at Birmingham Study of Aging. *J Nutr Health Aging* 17, 19–25.
14. Jiang X, Huang J, Song D, et al. (2017) Increased consumption of fruit and vegetable is related to a reduced risk of cognitive impairment and dementia: meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 9, 18.

15. Johnson EJ (2014) Role of lutein and zeaxanthin in visual and cognitive function throughout the lifespan. *Nutr Rev* 72, 605–612.
16. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Ducros V, et al. (2013) Carotenoid-rich dietary patterns during midlife and subsequent cognitive function. *Br J Nutr* 111, 915–923.
17. Lauretani F, Semba RD, Dayhoff-Brannigan M, et al. (2008) Low total plasma carotenoids are independent predictors of mortality among older persons: the InCHIANTI Study. *Eur J Nutr* 47, 335–340.
18. Liu CB, Wang R, Yi YF, et al. (2018) Lycopene mitigates β -amyloid induced inflammatory response and inhibits NF- κ B signaling at the choroid plexus in early stages of Alzheimer's disease rats. *J Nutr Biochem* 53, 66–71.
19. Mayne ST, Cartmel B, Silva F, et al. (1999) Plasma lycopene concentrations in humans are determined by lycopene intake, plasma cholesterol concentrations and selected demographic factors. *J Nutr* 129, 849–854.
20. Mayo Clinic (2017) Dementia – diagnosis and treatment. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dementia/diagnosis-treatment/drc-20352019> (accessed February 2018).
21. Min J & Min K (2014) Serum lycopene, lutein and zeaxanthin, and the risk of Alzheimer's disease mortality in older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord* 37, 246–256.
22. Mittal K & Katare DP (2016) Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: a review. *Diabetes Metab Syndr* 10, Suppl. 1, S144–S149.
23. Moran NE, Erdman JW & Clinton SK (2013) Complex interactions between dietary and genetic factors impact lycopene metabolism and distribution. *Arch Biochem Biophys* 539, 171–180.
24. Petyaev IM (2016) Lycopene deficiency in ageing and cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016, 6.
25. Polidori MC, Praticó D, Mangialasche F, et al. (2009) High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis* 17, 921–927.
26. Porter Starr KN, McDonald SR & Bales CW (2015) Nutritional vulnerability in older adults: a continuum of concerns. *Curr Nutr Rep* 4, 176–184.
27. Re R, Mishra GD, Thane CW, et al. (2003) Tomato consumption and plasma lycopene concentration in people aged 65 y and over in a British national survey. *Eur J Clin Nutr* 57, 1545.

28. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. (2010) Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 29, 600–604.
29. Shardell MD, Alley DE, Hicks GE, et al. (2011) Low-serum carotenoid concentrations and carotenoid interactions predict mortality in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res* 31, 178–189.
30. van het Hof KH, West CE, Weststrate JA, et al. (2000) Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr* 130, 503–506.
31. Wang J, Li L, Wang Z, et al. (2018) Supplementation of lycopene attenuates lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis and cognitive impairments via mediating neuroinflammation and oxidative stress. *J Nutr Biochem* 56, 16–25.
32. Wang J, Wang Z, Li B, et al. (2018) Lycopene attenuates Western-diet-induced cognitive deficits via improving glycolipid metabolism dysfunction and inflammatory responses in gut–liver–brain axis. *Int J Obes (Lond)* (epublication ahead of print version 11 December 2018).
33. Whalley LJ, Duthie SJ, Collins AR, et al. (2014) Homocysteine, antioxidant micronutrients and late onset dementia. *Eur J Nutr* 53, 277–285.
34. Yeum KJ & Russell RM (2002) Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annu Rev Nutr* 22, 483–504.