

УДК:616.831.29-008.64-092:[612.392:577.164.2

ВИТАМИН С И КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

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

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

VITAMIN C AND COGNITIVE FUNCTION

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

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: shuklinglebolegovich@gmail.com

Ключевые слова: Витамин С; аскорбиновая кислота; когнитивные функции, познание.

Резюме

Известно, что витамин С играет важную роль в дифференцировке нейронов, их созревании, образовании миелина и модуляции холинергической, катехолинергической и глутаминергической систем. В данном обзоре оценивается связь между приемом витамина С и когнитивными функциями человека, как интактными, так и заведомо нарушенными. Среди различных проведенных на данную тему исследований, значительная часть проведена с участием когнитивно здоровых лиц, и меньшее количество исследований проводилось с участием лиц с нарушенными познавательными способностями (включая болезнь Альцгеймера и слабоумие). Оценка статуса витамина С в организме испытуемых проводилась как непосредственно путем измерения концентрации витамина С в плазме крови, так и косвенно с использованием опросников, включавших частоту приема определенной пищи или витаминных добавок. Познавательные способности оценивались с использованием различных тестов, главным образом, мини-психологического теста (МПТ). Исследования продемонстрировали более высокие средние концентрации витамина С в группах с когнитивно интактными участниками по сравнению с группами испытуемых с нарушенными когнитивными функциями. Употребление витамина С и состояние когнитивных функций согласно МПТ значимо коррелировали в группах людей с когнитивными нарушениями. Напротив, в группе когнитивно сохранных лиц значимой корреляции между употреблением витамина С и оценками МПТ не выявилось. Исследователи указывают на необходимость использования более точных, чем МПТ тестов для оценки когнитивных функций в группе когнитивно здоровых лиц.

Summary

It is known that vitamin C plays an important role in the differentiation of neurons, their maturation, the formation of myelin and the modulation of the cholinergic, catecholergic and glutaminergic systems. This review assesses the relationship between vitamin C intake and human cognitive function, both intact and knowingly impaired. Among the various studies conducted on this topic, a significant portion has been conducted in cognitively healthy individuals and fewer studies have been conducted in individuals with cognitive impairments (including Alzheimer's disease and dementia). Evaluation of the status of vitamin C in the body of the subjects was carried out both directly by measuring the concentration of vitamin C in the blood plasma, and indirectly using questionnaires that included the frequency of intake of a certain food or vitamin supplements. Cognitive abilities were assessed using various tests, mainly the mini-psychological test (MPT). Studies have shown higher mean vitamin C concentrations in groups with cognitively intact participants compared to groups with cognitive impairments. Vitamin C intake and the state of cognitive functions according to MHT were significantly correlated in the groups of people with cognitive impairment. In contrast, in the group of cognitively intact individuals, there was no significant correlation between vitamin C intake and BMT scores. Researchers point to the need to use tests that are more accurate than MAT for assessing cognitive functions in a group of cognitively healthy individuals.

Цель исследования – изучение и обобщение сведений о влиянии витамина С на когнитивные функции.

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

Введение

Полезные физиологические эффекты водорастворимой молекулы витамина С (L-аскорбиновая кислота или аскорбат) были достаточно хорошо изучены. [22] Благодаря уникальной структуре, витамин С действует как восстановитель, жертвуя электроны в различных ферментативных и неферментативных реакциях. [6] Аскорбиновая кислота (АК) является ко-фактором по меньшей мере восьми ферментативных реакций, участвующих в основных происходящих в организме процессах, включая производство коллагена, предотвращение генетических мутаций и производство L-карнитина, крайне необходимого вещества в организме человека. [12] АК обратимо окисляется, теряя два электрона с образованием дегидроаскорбиновой кислоты (ДАК). Несмотря на наличие многочисленных данных о его ферментативной роли и антиоксидантных свойствах, влияние витамина С на

головной мозг было подробно описано совсем недавно в исследованиях на животных. В частности, ряд исследований были проведены на морских свинках, из-за неспособности их организма, подобно человеческому, биосинтезировать витамин С из глюкозы. В результате данного биологического ограничения, человеческий организм в целом и мозг в частности, полагается на диетические источники витамина С. [7]

Исследования на животных показали, что АК играет жизненно важную роль в развитии нервной системы, влияя на развитие нейронов, их дифференцировку и образование миелина. Дополнительным специфическим воздействием АК является модуляция холинергической, катехолинергической и глутаминергической систем в головном мозге. Аскорбиновая кислота влияет на синаптическую нейротрансмиссию, предотвращая связывание нейротрансмиттеров с рецепторами, модулируя их высвобождение и обратный захват, также АК действует в качестве ко-фактора при синтезе нейротрансмиттеров. Другой нейромодулирующей ролью витамина С является его участие в пресинаптическом поглощении глутамата, оказывающее непосредственное влияние на профилактику чрезмерной стимуляции нейронов глутаматом. Минимальные количества АК в головном мозге также необходимы для синтеза коллагена при формировании кровеносных сосудов (ангиогенез). Витамин С необходим для образования проколлагена, который затем действует как каркас, придавая форму и объем кровеносным сосудам и обеспечивая их поддержку. [14,15]

Исследования показывают, что дефицит витамина С в головном мозге связан со снижением ангиогенеза, производства оксида азота и сосудистой дисфункцией. Нейроны особенно чувствительны к дефициту АК, возможно, из-за в 10 раз более активного окислительного метаболизма, чем в поддерживающей нейроглии. [9]

В ряде исследований было показано, что растворенная в ликворе АК, способствует эффективному удалению нейронами свободных радикалов *in vivo*. При образовании супероксидного радикала в митохондриях нейронов, АК катализирует его превращение в H_2O_2 и окисляется в ДАК. АК также поддерживает регенерацию других антиоксидантов, таких как витамин Е и глутатион. Показателем важности его роли в головном мозге является его рециркуляция, которая поддерживает более постоянную концентрацию АК в мозге и нервных тканях относительно других органов и тканей организма. В здоровом мозге содержание витамина С в спинномозговой жидкости (СЖ) по сравнению с плазмой крови достаточно высоко (в 2–4 раза больше, 150–400 мкмоль / л). Высокие концентрации поддерживаются рециркуляцией ДАК в АК внутри астроцитов, содержащих глутатион. Наиболее насыщенные витамином С области мозга включают кору головного мозга, гиппокамп и миндалину. [11,20]

Хотя более высокие концентрации аскорбиновой кислоты в плазме обычно приводят к повышению ее концентрации в СЖ, в определенный момент концентрация АК в СЖ достигает устойчивого состояния. В свою очередь при снижении концентрации АК в плазме относительно большая ее концентрация удерживается в СЖ для поддержания гомеостаза. Исследования продемонстрировали более высокое соотношение ликвор : плазма у людей с низким содержанием витамина С в плазме крови, что может быть связано с повышенным потреблением АК мозгом при окислительном стрессе. [1]

Таким образом, плазменный витамин С может только косвенно указывать на концентрацию витамина С в головном мозге, давая точные данные лишь в небольшом диапазоне концентраций. Длительность дефицита АК в плазме влияет на концентрацию АК в мозге в большей степени, чем уровень его снижения в плазме.

Учитывая различные эффекты АК в центральной нервной системе, был проведен ряд исследований с целью изучения, связи концентрации витамина С с когнитивной производительностью у здоровых людей и у испытуемых с диагностированным нейродегенеративным заболеванием. [10]

Основная часть

Определение АК в плазме крови считается идеальной мерой, отражающей статус витамина С в организме. Поэтому в большинстве исследований использовали именно эту меру для определения статуса витамина С. Популяционные исследования, показывают, что концентрация витамина С в плазме крови > 40 мкмоль / л считается оптимальной, 28–40 мкмоль / л адекватной, 11–28 мкмоль / л незначительно дефицитной и < 11 мкмоль / л считается дефицитной. Другие исследования измеряли концентрации витамина С в СЖ или использовали различные опросники, измеряя ежедневное потребление витамина С в миллиграммах. Рекомендуемая суточная доза витамина С составила 200 мг / день, поскольку это соответствует оптимальной концентрации витамина С в крови. [13]

МПТ - это простой тест в виде анкеты, предназначенный для оценки тяжести и прогрессирования когнитивных нарушений, он используется, для наблюдения когнитивных изменений у человека с течением времени. Оценка, равная 24 и более баллов из 30 указывает на сохранную когнитивную функцию, 19–23 балла – легкие когнитивные нарушения, 10–18 баллов - умеренные, а ≤ 9 баллов – тяжелые когнитивные нарушения. Оцениваемые в МПТ когнитивные функции включают в себя внимание, счет, память, речь, умение следовать простым командам и ориентироваться в пространстве. [21]

Из 50 исследований 14 включали участников с нарушением когнитивных функций, например, деменцией, в том числе при болезни Альцгеймера и 36 исследований проводились с участием когнитивно здоровых лиц. В группах с когнитивными нарушениями, 8 из 14

исследований использовали анализы крови для измерения концентрации витамина С [17], два определяли концентрацию АК в СЖ и четыре использовали только косвенные оценки диеты. Во всех данных исследованиях были проведены когнитивные тесты. Одиннадцать исследований использовали МПТ, другие шесть использовали альтернативные формы когнитивной оценки. В когнитивно здоровых группах, 11 из 36 исследований использовали анализы крови для измерения концентрации витамина С, и 25 исследований проводили косвенные оценки диеты. В этих исследованиях так же были проведены когнитивные тесты. В пятнадцати исследованиях использовали МПТ и в 31 исследовании использовались другие формы когнитивной оценки. [2,24]

Данные тестов показали, что средние концентрации витамина С в когнитивно здоровых группах были значительно выше, чем в группах с когнитивными нарушениями. Средняя концентрация витамина С в группах с когнитивными нарушениями соответствовала незначительному дефициту витамина С (<28 мкмоль / л). Средняя оценка по МПТ соответствовала умеренным когнитивным нарушениям (> 17 баллов). В когнитивно здоровых подгруппах средние концентрации витамина С были широко распространены (33,7–80 мкмоль / л) но средние оценки по МПТ находились в достаточно узких пределах (27,2–28,9), что не позволяло произвести корреляционный анализ. [4]

Результаты проведенных исследований соответствовали предположениям, участники, концентрации витамина С которых находились в адекватных диапазонах, имели более высокие средние оценки МПТ а участники с более низким баллом по МПТ (до 27 баллов) имели более низкие средние концентрации витамина С.

Дополнительные исследования с участием когнитивно здоровых лиц, оценивали когнитивные функции с использованием других когнитивных тестов и определение концентрации витамина С в плазме крови. Используемые когнитивные тесты включали разметку цифр, различные тесты памяти, рисование часов, повторение слов спустя определенный промежуток времени, некоторые из когнитивных тестов оценивали кратковременную память, скорость обработки информации, абстрактное мышление. Большинство из данных исследований выявили связь между концентрацией витамина С в крови и когнитивными оценками в различных когнитивных тестах. Однако небольшое количество исследований не смогли продемонстрировать связь между витамином С и когнитивными функциями. [19]

Более низкие концентрации витамина С в крови лиц с когнитивными нарушениями по сравнению с когнитивно здоровыми людьми могут быть объяснены снижением потребления пищи среди пожилых людей в целом, проблемами с жеванием, и неправильным выбором пищи (например, не включение фруктов и овощей в рацион). Лица с болезнью Альцгеймера

(БА) могут испытывать дефицит питательных веществ, особенно на поздней стадии заболевания. [16]

Другая возможная причина снижения концентрации витамина С в крови лиц с нарушением когнитивных функций - это повышенное окисление витамина С в ответ на повышенный уровень свободных радикалов, производимых в головном мозге. Известно, что витамин С является одним из главных антиоксидантов, образующихся в биологических жидкостях. В исследованиях с нарушением когнитивных функций была показана повышенная чувствительность к свободным радикалам в коре головного мозга. [5]

Отсутствие корреляции между концентрацией витамина С и показателями МПТ у лиц с когнитивными нарушениями можно объяснить нелинейной взаимосвязью между витамином С в плазме крови и в СЖ. Благодаря гомеостатическому механизму, количество АК в СЖ, поступающей в головной мозг, может демонстрировать небольшую вариабельность при различных концентрациях в плазме, даже при недостатке концентрации АК в плазме крови (<28 мкмоль / л) ее содержание в ликворе может быть адекватным. [1]

Для получения более достоверных результатов в будущих исследованиях необходимо учитывать следующие факторы:

1. Нестабильность аскорбиновой кислоты в биологических образцах. Которая возникает из-за ускорения окисления витамина С в плазме под воздействием тепла, света и повышенного рН.

Для правильной транспортировки плазмы крови, исключая разрушение АК, ее необходимо укрыть от света и транспортировать с использованием холода (сухого льда). Частые циклы замораживания-оттаивания или воздействия каких-либо металлов (таких как железо при гемолизе эритроцитов) могут привести к быстрой деградации витамина С в образцах. [8]

2. Ненадежность использования диетических тестов, косвенно указывающих на концентрацию АК в крови.

Недавний метаанализ показал, что диетические дневники имеют умеренную связь с витамином С в плазме крови. Некоторым людям может потребоваться больше рекомендуемой дневной нормы для поддержания оптимальной концентрации витамина С в крови. Эти различия делают данный метод менее точный, поскольку воспринимаемое потребление может не быть эквивалентным поглощению. Кроме того, при оценке рациона возникают проблемы с достоверностью даже при умеренных когнитивных расстройствах испытуемого. Различия в хранении и приготовлении пищи также могут повлиять на содержание в ней витамина С, а наличие в продуктах других витаминов и биологически активных веществ может оказывать дополнительные не учитываемые эффекты. Исходя из

этого оптимальным для исследований является определение концентрации витамина С в плазме крови. [3]

3. При задействовании антиоксидантной функции, витамины могут работать синергетически друг с другом, например, витамин С рециркулирует радикал α -токоферола (витамин Е).

Потребление этих витаминов следует контролировать, особенно у участников с нарушением когнитивных функций. [8]

4. Потребление витамина С во время исследования может не отражать привычек питания на протяжении всей жизни.

Есть данные о том, что амилоидные бляшки начинают формироваться задолго до среднего возраста, поэтому употребление АК в молодости может быть не менее важным. Измерение и контроль потребления витамина С в длительных проспективных исследованиях, может дать более достоверные данные. [18]

5. Используемый для оценки когнитивных функций МПТ был эффективным у лиц с когнитивными нарушениями. В то же время чувствительность МПТ для выявления различий среди когнитивно здоровых лиц была сомнительной.

В дальнейших исследованиях при оценке когнитивных функций у здоровых лиц необходимо использовать другие, более чувствительные познавательные тесты. [23]

Заключение

Проведенные исследования продемонстрировали более высокую концентрацию витамина С у когнитивно здоровых испытуемых по сравнению с лицами, имеющими когнитивные нарушения.

Не было обнаружено корреляции между концентрациями витамина С и показателями МПТ у когнитивно здоровых лиц. Однако качественная оценка в когнитивно здоровых группах все же выявила потенциальную связь между концентрацией витамина С в плазме крови и когнитивными функциями.

Опираясь на опыт проведенных ранее исследований, в дальнейших исследованиях необходимо оценивать концентрацию витамина С только в плазме крови, учитывать возможные взаимодействия витамина С с другими витаминами и веществами в продуктах питания или пищевых добавках. Также необходимо использовать более чувствительные когнитивные тесты при исследовании когнитивно здоровых лиц, дабы обеспечить более глубокое понимание влияния такого уникального вещества как витамин С на когнитивные функции человека.

Список используемой литературы

1. Bowman, G.L.; Dodge, H.; Frei, B.; Calabrese, C.; Oken, B.S.; Kaye, J.A.; Quinn, J.F. Ascorbic acid and rates of cognitive decline in alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009, 16, 93–98. [CrossRef] [PubMed]
2. Chandra, R.K. Retracted: Effect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjects. *Nutrition* 2001, 17, 709–712. [CrossRef]
3. Dehghan, M.; Akhtar-Danesh, N.; McMillan, C.R.; Thabane, L. Is plasma vitamin c an appropriate biomarker of vitamin c intake? A systematic review and meta-analysis. *Nutr. J.* 2007, 6, 41. [CrossRef] [PubMed]
4. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975, 12, 189–198. [CrossRef]
5. Frei, B.; Stocker, R.; Ames, B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 9748–9752. [CrossRef] [PubMed]
6. Gund, P. Three-dimensional pharmacophoric pattern searching. In *Progress in Molecular and Subcellular Biology*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1977; pp. 117–143.
7. Hansen, S.N.; Tveden-Nyborg, P.; Lykkesfeldt, J. Does vitamin c deficiency affect cognitive development and function? *Nutrients* 2014, 6, 3818–3846. [CrossRef] [PubMed]
8. Harrison, F.E. A critical review of vitamin c for the prevention of age-related cognitive decline and alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012, 29, 711–726. [PubMed]
9. Hediger, M.A. New view at c. *Nat. Med.* 2002, 8, 445–446. [CrossRef] [PubMed]
10. Hornig, D. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975, 258, 103–118. [CrossRef] [PubMed]
11. Jackson, T.S.; Xu, A.; Vita, J.A.; Keaney, J.F. Ascorbate prevents the interaction of superoxide and nitric oxide only at very high physiological concentrations. *Circ. Res.* 1998, 83, 916–922. [CrossRef] [PubMed]
12. Levine, M.; Asher, A.; Pollard, H.; Zinder, O. Ascorbic acid and catecholamine secretion from cultured chromaffin cells. *J. Biol. Chem.* 1983, 258, 13111–13115. [PubMed]
13. Levine, M.; Conry-Cantilena, C.; Wang, Y.; Welch, R.W.; Washko, P.W.; Dhariwal, K.R.; Park, J.B.; Lazarev, A.; Graumlich, J.F.; King, J. Vitamin c pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 3704–3709. [CrossRef] [PubMed]
14. Liu, X.; Wu, H.; Byrne, M.; Krane, S.; Jaenisch, R. Type iii collagen is crucial for collagen i fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 1852–1856. [CrossRef] [PubMed]

15. Majewska, M.D.; Bell, J.A. Ascorbic acid protects neurons from injury induced by glutamate and nmda. *Neuroreport* 1990, 1, 194–196. [CrossRef] [PubMed]
16. Mowe, M.; Böhmer, T.; Kindt, E. Reduced nutritional status in an elderly population (>70 years) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994, 59, 317–324. [PubMed]
17. Rinaldi, P.; Polidori, M.C.; 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. [CrossRef]
18. Rodrigue, K.; Kennedy, K.; Devous, M.; Rieck, J.; Hebrank, A.; Diaz-Arrastia, R.; Mathews, D.; Park, D. B-amyloid burden in healthy aging regional distribution and cognitive consequences. *Neurology* 2012, 78, 387–395. [CrossRef] [PubMed]
19. Schmidt, R.; Hayn, M.; Reinhart, B.; Roob, G.; Schmidt, H.; Schumacher, M.; Watzinger, N.; Launer, L. Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-aged and older adults: Results of the austrian stroke prevention study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998, 46, 1407–1410. [CrossRef] [PubMed]
20. Spector, R.; Johanson, C.E. Sustained choroid plexus function in human elderly and alzheimer's disease patients. *Fluids Barriers CNS* 2013, 10, 1. [CrossRef] [PubMed]
21. Tombaugh, T.N.; McIntyre, N.J. The mini-mental state examination: A comprehensive review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992, 40, 922–935. [CrossRef] [PubMed]
22. Trout, D.L. Vitamin c and cardiovascular risk factors. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, 53, 322S–325S. [PubMed]
23. WIND, A.W.; Schellevis, F.G.; Van Staveren, G.; Scholten, R.J.; Jonker, C.; Van Eijk, J.T.M. Limitations of the mini-mental state examination in diagnosing dementia in general practice. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1997, 12, 101–108. [CrossRef]
24. Zandi, P.P.; Anthony, J.C.; Khachaturian, A.S.; Stone, S.V.; Gustafson, D.; Tschanz, J.T.; Norton, M.C.; Welsh-Bohmer, K.A.; Breitner, J.C. Reduced risk of alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The cache county study. *Arch. Neurol.* 2004, 61, 82–88. [CrossRef] [PubMed]