

ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ю.А. Смирнов, Т.А. Смирнова, З.С. Плиева, В.Г. Жуховицкий
ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ (г. Москва)

The potentialities of phytotherapy for Alzheimer's disease

Y.A. Smirnov, T.A. Smirnova, Z.S. Plieva, V.G. Zhukhovitsky
N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Болезнь Альцгеймера является нейродегенеративным заболеванием мозга, причиной повреждения памяти и нарушений социального поведения человека. Болезнь Альцгеймера в настоящее время является неизлечимым заболеванием, поэтому поиски новых средств лечения этой болезни являются весьма актуальными. Наряду с разработкой новых синтетических препаратов проводятся изыскания веществ растительного происхождения. В обзоре приведены общие сведения о болезни Альцгеймера, обобщены научные данные об активности растительных лекарственных средств. Рассматриваются механизмы действия биологически активных веществ лекарственных растений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид (A β), лекарственные растения, биологически активные вещества.

RESUME

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of cognitive and behavioral impairment in societies. The cause of Alzheimer's disease is unknown. Therefore, the search for new drugs is very important. Along with the search of new synthetic drugs surveys of substances of plant origin are conducted. Data on potentialities of phytotherapy for Alzheimer's disease and effective substances from medicinal plants are summarized in the overview with attention for their mechanisms of action.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid (A β), medicinal plants, biologically active substances.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания мозга известны давно. Болезнь Альцгеймера (БА) – сенильная деменция, впервые была описана в 1907 году немецким психиатром Альцгеймером [12]. В 1977 году это заболевание было выделено как самостоятельная нозологическая единица в связи с распространенностью заболевания и необходимостью поиска причин его возникновения и способов лечения. Заболеваемость БА в мире в 2006 году составила 26,6 млн. человек, а к 2050 году прогнозируется увеличение числа больных вчетверо [13]. БА в настоящее время является неизлечимым заболеванием, поэтому терапия направлена на борьбу с симптомами и проявлениями патологического процесса и, по возможности, его замедление. Фитотерапия, как и медикаментозная терапия БА, носит симптоматический характер. Фитотерапия является дополнительным лечением. Терапия препаратами растительного происхождения при этом заболевании очень распространена, так как она реже

оказывает побочные действия на организм, в отличие от средств химического состава. Наряду с поисками новых синтетических препаратов проводятся изыскания веществ растительного происхождения. Известно, что биологически активные вещества (БАВ) из лекарственных растений обладают широким спектром фармакологической активности [3].

Патогенез болезни Альцгеймера

В настоящее время нет полного понимания причин БА. Особенности патогенеза болезни являются накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков тау-белка в тканях мозга [8]. Существует несколько гипотез о механизме возникновения нарушений функций головного мозга, характерных для данного заболевания. Согласно холинергической гипотезы, болезнь вызывается снижением синтеза нейромедиатора ацетилхолина. Эта гипотеза считается маловероятной. Однако антихолинергические лекарства используются для подавления холинергических эффектов, таких

как инициация агрегации амилоида, ведущая к генерализованному нейровоспалительному процессу [64].

В 1991 году была предложена амилоидная гипотеза, согласно которой причиной заболевания являются отложения бета-амилоида (Аβ) (42 аминокислоты) в головном мозге человека, вызывающие нарушения нейронных связей и отмирание клеток, что приводит к дегенерации мозгового вещества [24]. Амилоидная гипотеза в настоящее время является основной. Однако причина накопления Аβ в тканях мозга неясна.

Наряду с амилоидной гипотезой изучается тау-гипотеза, согласно которой в тканях мозга выявляются нейрофибриллярные клубки, возникающие из-за нарушений в структуре тау-белка. Данное предположение о причинах развития БА признано актуальным наравне с гипотезой об отложениях амилоида. Причины нарушений также не выявлены [49].

Таким образом, в настоящее время основной причиной БА считается образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков тау-белка в тканях головного мозга. Но и эта гипотеза не позволяет объяснить всё многообразие проявлений при БА. Амилоидные бляшки, образующиеся сначала в тканях гиппокампа, а затем распространяющиеся на весь мозг, мешают органу выполнять свои функции. Аβ способствует повышению концентрации кальция в клетках головного мозга, что вызывает их повреждение. Второй тип отложений – это нейрофибриллярные клубки, обнаруженные Альцгеймером в мозгу умершего пациента, состоят из нерастворимого тау-белка, который также нарушает нормальные функции головного мозга.

Микробы и болезнь Альцгеймера

Совсем недавно амилоидная гипотеза возникновения БА получила дальнейшее развитие. Было выдвинуто предположение, что изменения в составе кишечной микробиоты могут быть связаны с появлением некоторых патологий человека, таких как БА, нейродегенеративный синдром, связанный с церебральным накоплением фибрилл Аβ. Дисбактериоз и нарушение состава кишечной микробиоты способствуют этому [26]. Микробиота кишечника играет фундаментальную роль в модуляции двунаправленной сигнализации, лежащей в основе оси кишечник-мозг [14]. Микробиота кишечника состоит из 10^{14} микроорганизмов,

главным образом бактерий, а также бактериофагов, вирусов, грибов и архей [50]. Показано, что бактерии, составляющие микробиоту кишечника, могут выделять значительное количество амилоидов и липополисахаридов, которые могут играть определенную роль в модуляции сигнальных путей и производстве провоспалительных цитокинов, связанных с патогенезом БА [57]. Непрямым образом сильный врожденный иммунный ответ, активированный бактериальными амилоидами, может стимулировать нейропатогенные сигналы, которые способствуют агрегации амилоидов и воспалительной дегенерации клеток мозга [80]. Подробно суммированы данные исследований свойств амилоидных белков поверхности клеток микроорганизмов и демонстрирующие важную роль пилей, курлей, тафи и некоторых других фибриллярных белков бактерий в колонизации организма хозяина [2].

Различные штаммы бактерий способны продуцировать уникальный класс функциональных амилоидов, называемый курли (curli). Они необходимы для формирования биопленок, адгезии бактерий к клеткам хозяина и колонизации инертных поверхностей. Курли имеют общие биохимические и структурные характеристики с амилоидными бляшками в головном мозгу больных людей нейродегенеративными заболеваниями [9]. Курли являются основным белковым компонентом сложного внеклеточного матрикса, производимого многими энтеробактериями. Курли были впервые обнаружены в конце 1980-х годов у штаммов *Escherichia coli*. Они были вовлечены во многие физиологические и патологические процессы *E. coli* и *Salmonella spp.* Структура и биогенез курли уникальны среди бактериальных выростов, известных до настоящего времени. Структурно и биохимически курли обеспечивают уникальную систему для изучения макромолекулярного агрегата амилоида у бактерий и для изучения *in vivo* образования амилоидных бляшек в головном мозге млекопитающих [10]. Микробные амилоиды можно исследовать и манипулировать *in vivo* и *in vitro* с помощью красителя Конго красного [60]. Этот простой метод целесообразно использовать для скрининга антиамилоидных препаратов.

Микробы могут проникать в мозг [73]. Нарушение функционирования гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) при БА приводит к увеличению количества Аβ в мозге. При вос-

палительных процессах повышается захват А β перицитами, что приводит к их гибели. Перициты входят в состав стенок мелких кровеносных сосудов [74].

Немногие патогенные микроорганизмы способны проникать через ГЭБ. К ним относятся менингококки (*Neisseria meningitidis*), стрептококки (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), листерии (*Listeria*), кишечная палочка (*Escherichia coli*) и ряд других. Точный механизм проникновения этих патогенов через ГЭБ до конца не изучен, однако показано, что воспалительные процессы оказывают влияние на этот механизм [19]. Так, воспаление, вызванное листериями, может привести к тому, что ГЭБ становится проницаемым для данных бактерий. Прикрепившись к эндотелиоцитам капилляров мозга, листерии выделяют липополисахариды и токсины, которые воздействуют на ГЭБ и делают его проницаемым для лейкоцитов. Проникшие в ткань мозга лейкоциты запускают воспалительный процесс, в результате которого ГЭБ пропускает и бактерии [19]. Пневмококки секретируют фермент группы гемолизина, который образует поры в эндотелии, через которые и проникают бактерии [22]. Менингококки и *E. Coli* проходят ГЭБ трансэндотелиально [19].

Таким образом, бактериальные амилоиды из желудочно-кишечного тракта через ГЭБ могут также напрямую способствовать прогрессивному нейроамилоидогенезу [80]. Эти данные свидетельствуют о том, как биопленкообразующие бактерии могут способствовать прогрессированию некоторых иммунологических и неврологических заболеваний и указывают на А β , как на потенциальную молекулярную мишень для их лечения.

Фитотерапия болезни Альцгеймера

По мере того, как в XXI веке растет распространенность БА, существует острая необходимость в разработке эффективной фармакотерапии. В настоящее время медикаментозное лечение БА направлено на симптомы заболевания и не останавливает развитие болезни. Поэтому естественные препараты БАВ лекарственных растений активно исследуются для их применения в терапии БА. Фитотерапия БА использует те же лекарственные растения, что и для любых других заболеваний нервной системы, так как пока не найдено таких БАВ лекарственных растений, которые лечили бы

именно эту болезнь. Фитотерапия применяется в качестве лечения дополнительного к медикаментозному. Терапия препаратами растительного происхождения при этом заболевании очень распространена, так как реже оказывает побочные действия на организм, в отличие от медикаментозных средств. В табл. 1 представлены БАВ лекарственных растений, используемых для лечения БА. Некоторые из этих растений помогают в профилактике БА, другие – улучшают память, когнитивные функции и общее самочувствие пациентов. Но основной мишенью лечения БА в настоящее время является накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в тканях мозга.

Одним из наиболее действенных средств сегодня является Гинкго Билоба, или Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba*). В клинической практике используются различные препараты на основе Гинкго Билоба, которые регулируют сосудистый тонус, нормализуют кровообращение, улучшают память, а также оказывают успокаивающее действие [1]. Гинкго Билоба входит в состав других медикаментов. Например, было показано, что препарат EGb 761, в состав которого входит Гинкго Билоба, ингибирует агрегацию А β *in vitro* и ослабляет реактивные окислительные процессы в модельном организме [46]. Однако существуют исследования нескольких американских медицинских институтов, свидетельствующие об отсутствии заметного эффекта улучшения когнитивных способностей у здоровых людей, и не было выявлено положительного эффекта на проявление деменции в старческом возрасте.

Женьшень (*Panax*) – одно из самых популярных растений в фитотерапии. Он содержит мощные противовоспалительные БАВ – гинзенозиды [1]. Показано в клеточной модельной системе обработка женьшенем значительно уменьшает уровень А β . Показано также, что некоторые гинзенозиды снижают концентрацию А β в дозозависимом порядке. Гинзенозиды Rg1, Rg3, и RE, значительно уменьшают количество А β в мозгах животных. Авторы считают, что сам женьшень или очищенные гинзенозиды могут быть использованы для лечения БА [18].

Мелисса (*Melissa officinalis*) часто используют в качестве седативного средства для профилактики и лечения бессонницы и улучшения работы мозга [1]. В 2003 году ученые провели небольшой, но убедительный эксперимент:

Таблица 1

БАВ лекарственных растений применяемых при болезни Альцгеймера

Название растений	Семейство	Класс соединений	БАВ	Ссылка
Лук посевной (<i>Allium sativum</i>)	Луковые (<i>Alliaceae</i>)	Дисульфиды	S-аллил-L-цистеин	6
Дудник китайский (<i>Angelica sinensis</i>)	Зонтичные (<i>Umbelliferae</i>)	Эфирные масла танины	Z-лигустилд, Феруловая к-та.	16, 27, 79
Астрагал перепончатый (<i>Astragalus membranaceus</i>)	Бобовые (<i>Fabaceae</i>)	Алкалоиды	Циклоастрагенол	44, 69, 79
Водный иссоп (<i>Basora monniera</i>)	Амариллисовые (<i>Scrophulariaceae</i>)	Алкалоиды	Резерпин хлоромазин	20, 72, 79
Туя восточная (<i>Biota orientalis</i>)	Кипарисовые (<i>Cupressaceae</i>)	Лабданоиды	Пинусолиды	51, 79
Чай китайский (<i>Camellia sinensis</i>)	Чайные (<i>Theaceae</i>)	Флавоноиды	Галлат эпигаллокатехин	6
Центелла азиатская (<i>Centella asiatica</i>)	Зонтичные (<i>Apiaceae</i>)	Тритерпен сапо- нины	Hydrocotylin, Херсапонин	6, 71
Клитория тройчатая (<i>Clitoria ternatea</i>)	Бобовые (<i>Fabaceae</i>)	Белки (амино- кислоты)	Гистидин, треонин	59, 79
Корневище коптиса (<i>Coptidis rhizoma</i>)	Лютиковые (<i>Ranunculaceae</i>)	Алкалоиды	Берберин	7
Куркума длинная (<i>Curcuma longa</i>)	Имбирные (<i>Zingiberaceae</i>)	Полифенолы	Куркумин	6, 75
Ворсянка шероховатая (<i>Dipsacus asper</i> Wall)	Ворсянковые (<i>Dipsacaceae</i>)	Сапонины	Сапонины	58, 78, 79
Эвodia рутоплодная (<i>Evodia rutaecarpa</i>)	Рутовые (<i>Rutaceae</i>)	Алкалоиды	Дигидроэфодиамин	56, 79
Подснежник (<i>Galanthus nivalis</i> L.)	Амариллисовые (<i>Amaryllidaceae</i>)	Алкалоиды	Галантамин	54
Гастродия высокая (<i>Gastrodia elata</i>)	Орхидные (<i>Orchidaceae</i>)	Глюкозиды, спирты	Гастродин, p-гидроксибензиловый спирт	23, 36, 79
Гинкго двулопастное (<i>Ginkgo biloba</i>)	Гинкговые (<i>Ginkgoaceae</i>)	Флавоноиды	Кемпферол Кверцетин	11, 40, 46, 53, 67
Баранец пильчатый (<i>Hyperzia serrata</i>)	Плауновые (<i>Lycopodiaceae</i>)	Алкалоиды	Гиперзин А	77
Зверобой дырчатый (<i>Hypericum perforatum</i>)	Зверобойные (<i>Hypericaceae</i>)	Флавоноиды	Гиперфорин	35, 37, 39, 79
Индиго натуральное (<i>Indigo naturalis</i>)	Зонтичные (<i>Apiaceae</i>)	Алкалоиды	Индирубины	6, 41
Дерева берберов (<i>Lucium barbarum</i>)	Пасленовые (<i>Solanaceae</i>)	Полисахариды	Полисахариды (LBP)	17, 28, 34, 76
Мелисса лекарственная (<i>Melissa officinalis</i>)	Губоцветные (<i>Lamiaceae</i>)	Полифенолы	Розмариновая кислота	4
Нарцисс смешанный (<i>Narcissus confusus</i>)	Амариллисовые (<i>Amaryllidaceae</i>)	Алкалоиды	Галантамин	45, 54
Табак (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Пасленовые (<i>Solanaceae</i>)	Алкалоиды	Никотин	6, 25–52
Женьшень настоящий (<i>Panax ginseng</i>)	Аралиевые (<i>Araliaceae</i>)	Терпены	Гинзенозиды Rg1, Rg2, Rg3	18, 28, 33
Истод тонколистный (<i>Polygala tenuifolia</i>)	Истодовые (<i>Polygalaceae</i>)	Сапонины	Тенуифолин, тенуигенин	32, 55, 79
Корень аира (<i>Rhizoma acori</i>)	Ароидные (<i>Araceae</i>)	Фенолы	Эвенол, азарон	6, 30
Лимонник китайский (<i>Schizandrae chinensis</i>)	Магнолиевые (<i>Magnoliaceae</i>)	Лигнаны	Схизандрин	65, 79
Крылоорешник Вильфорда (<i>Tripterygium wilfordii</i>)	Бересклетовые (<i>Celastraceae</i>)	Терпены	Целастрол	5, 63
Ункария гамбир (<i>Uncaria gambir</i>)	Мареновые (<i>Rubiaceae</i>)	Терпены	Ункарин Е	48, 79
Виноград культурный (<i>Vitis vinifera</i>)	Виноградные (<i>Vitaceae</i>)	Фитоалексины	Ресвератрол	31, 61
Витания спящая (<i>Withania somnifera</i>)	Пасленовые (<i>Solanaceae</i>)	Алкалоиды	Скополамин	21, 79

42 пациента с легкой и умеренной формой БА в течение 4 месяцев принимали либо плацебо, либо экстракт мелиссы. Прием мелиссы по сравнению с плацебо показал явное улучшение когнитивных функций [4].

Ашваганда (*Withania somnifera*) ингибирует образование амилоидных бляшек и защищает мозг от БА. Согласно исследованиям на мышах, ашваганда устраняет последствия окислительного стресса [21]. Этот процесс повреждения клеток мозга вносит значимый вклад в развитие и прогрессирование старческого слабоумия. Поэтому авторы рекомендуют: с возрастом следует увеличивать употребление продуктов, богатых антиоксидантами.

Центелла азиатская (*Centella asiatica*) семейства Зонтичные (*Ariaceae*). В альтернативной медицине центелла азиатская давно используется как стимулирующее и тонизирующее средство. В Аюрведе ее считают важным омолаживающим средством, которое укрепляет клетки мозга, повышает интеллект, улучшает память и даже увеличивает продолжительность жизни [1]. В 2003 году в опытах на крысах было показано, что центелла азиатская положительно действует при окислительном стрессе и улучшает когнитивные функции, замедляя развитие БА [39]. Также это растение является компонентом многих препаратов для реабилитации после черепно-мозговых травм и лечения нейроэмоциональных расстройств.

Куркума (*Curcuma*) – род однодольных травянистых растений семейства имбирные (*Zingiberaceae*). К ним относится куркума длинная (*Curcuma longa*), другие названия – куркума домашняя (*Curcuma domestica*), турмерик, которая культивируется в качестве пряности и лекарственного растения. Куркума давно используется в Аюрведе как мощное обезболивающее, антисептическое, бактерицидное и ранозаживляющее средство. Корневища и стебли куркумы содержат эфирные масла и жёлтые красители (куркуминоиды) [1]. Основной куркуминоид – куркумин (полифенол). К куркуминоидам также относятся диметоксикуркумин и бис-диметоксикуркумин. Куркумин обладает противораковым, противовоспалительным, противомикробным, антиокислительным, противовоспалительным и противоамилоидным действием.

Куркумин интенсивно исследуется в качестве лекарственного средства как на подопытных животных, так и на людях-добровольцах. Молекулярная структура куркумина предполагает потенциальное его связывание с Аβ.

Исследование, проведенное американскими учеными в 2005 году на культуре клеток и двух моделях (мыши и крысы) показало, что куркума очищает мозг от Аβ. В опытах *in vitro* куркумин блокировал комплексирование Аβ и дезагрегировал его фибриллы. Исследования *in vivo* показали, что куркумин, введенный периферически в пожилых животных, пересекает ГЭБ и связался с бляшками Аβ в мозгу. Эти данные показывают, что низкие дозы куркумина эффективно дезагрегирует Аβ и предотвращают образование фибрилл и олигомеров Аβ [75]. Кроме того, куркума ингибирует распад нервных клеток, защищая мозг от опасных последствий хронического стресса. Предполагается, что антидепрессивный эффект куркумина реализуется через ингибирование моноаминоксидазы [38]. Другие два куркуминоида также вносят значительный вклад в эффективность лечения БА. Куркума имеет иммуномодулирующие свойства. Было показано *in vitro*, что один из минорных куркуминоидов – бисдеметоксикуркумин является иммуномодулятором, стимулирующим фагоцитоз Аβ моноцитами [15]. Смесь куркуминоидов представляет собой куркуму в её лекарственной ценности лучше, чем только куркумин, что делает эту смесь более перспективной в борьбе с БА [70].

Куркумин является амилоидоспецифическим красителем подобно Конго красному. Было показано, что куркумин связывается со всеми клетками *Escherichia coli* и с изолированными волокнами амилоида их курли [47]. Способность куркумина окрашивать Аβ позволила определять его локализацию и количество в головном мозгу пациентов с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Недавно американские ученые провели исследования на волонтерах влияния долгосрочного приема куркумина на когнитивные способности людей в пожилом возрасте *in vivo*. В исследовании приняли участие 40 человек в возрасте от 51 до 81 лет. Половина волонтеров в течение 18 месяцев принимала куркумин (90 мг дважды в день), а вторая принимала плацебо. В начале и конце периода приема препаратов измеряли содержание куркумина в моче, а также наличие Аβ и тау-белков в головном мозге при помощи ПЭТ. Когнитивные способности участников (память) проверялись при помощи стандартизированного теста. Анализ ПЭТ-сканов показал уменьшение количества как тау-белков, так и Аβ в миндалевидном

теле и гипоталамусе участников эксперимента, принимавших куркумин. Исследователи пришли к выводу, что куркумин останавливает когнитивный спад (улучшает настроение) в пожилом возрасте благодаря сокращению количества патологических форм белков, связанных с БА: это означает, что куркумин также может быть полезен и для профилактики самого заболевания [66].

Таким образом, в опытах *in vitro* и *in vivo* было показано, что куркумин ингибирует образование и способствует дезагрегированию бляшек А β , ослабляет гиперфосфорилирование тау-белка и усиливает его клиренс, ингибирует ацетилхолинэстеразу и является антиоксидантом. В заключение можно сказать, что куркумин имеет большой потенциал быть более эффективным лекарством, чем настоящие средства лечения БА. Однако куркумин как терапевтический препарат имеет низкую биодоступность, он нерастворим в воде. Если проблема низкой биодоступности будет преодолена, куркуминовые препараты для БА могут активно использоваться в клинической практике [68]. Многие компании пытаются разработать модифицированную версию куркумы с максимальной усвояемостью. Проводятся клинические испытания по измерению содержания куркумы в плазме крови пациентов. Японские ученые отчасти решили эту проблему, уменьшив размер частиц куркумы до нано-размеров. Наночастицы не выпадают в осадок в жидкости долгое время. Такую куркуму назвали теракурмин. Этот препарат повысил эффективность антиамилоидной активности куркумы в 30 раз [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента описания БА долгое время она была как «терра инкогнита». Не было известно ни причин, ни средств, ни способов лечения этого тяжелого заболевания, в результате которого человек превращается в бессмысленное, беспомощное существо. Последние 30 лет проводятся масштабные исследования БА во многих лабораториях мира.

Из выдвинутых гипотез причин БА в настоящее время невропатологами, биохимиками, генетиками и другими специалистами интенсивно разрабатывается «амилоидная гипотеза». Основными объектами исследований являются образования амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков тау-белка в тканях мозга. Микробиологи показали, что

микробиота желудочно-кишечного тракта способствует прогрессированию БА и указывает на А β как на потенциальную молекулярную мишень для её лечения.

Фитотерапия внесла существенный вклад в поиск и создание эффективных лекарственных средств против БА. Было найдено несколько лекарственных растений и их БАВ, обладающих антиамилоидной активностью. Особые надежды возлагаются на куркуму и её БАВ – куркуминоиды. Считается, что куркума помогает остановить активное развитие нейродегенеративных заболеваний в старости. Жители Индии, например, активно потребляющие в пищу карри (смесь куркумы с кориандром и тмином), значительно реже болеют БА. Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений. – СПб.: СпецЛит, 2015.
2. Рекстина В.В., Горковский А.А., Безсонов Е.Е., Калеева Т.С. Амилоидные белки поверхности микроорганизмов: структура, свойства и значение для медицины // ВЕСТНИК РГМУ. 1, 2016. – С.4–13.
3. Смирнов Ю.А., Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Карпеев А.А. Подходы к антивирусной фитотерапии // Традиционная медицина. – 2009. – №2(17). – С.47–59.
4. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M., Ohadinia S., Jamshidi A.H., Khani M. et al. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial // J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry. – 2003; 74: 863–866.
5. Allison A.C., Cacabelos R., Lombardi V.R.M., Alvarez X.A., Vigo C. Celastrol, a potent antioxidant and anti-inflammatory drug, as a possible treatment for Alzheimer's disease // NeuroPsychopharmacol. & Biol. Psychiat. – 2001; 25: 1341–1357.
6. Anekonda T.S., Hemachandra Reddy P. Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? // Brain Research Reviews. – 2005; 50: 361–376.
7. Asai M., Iwata N., Yoshikawa A., Aizaki Y., Ishiura S. Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease Ab secretion // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2007; 352: 498–502.
8. Ballard C., Gauthier S., Corbett A., Brayne C., Aarsland D., Jones E. Alzheimer's disease // The Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P.1019–1031.
9. Baohua Cao, Yan Zhao, Yongjun Koua, Dongchun Ni, Xuejun Cai Zhang and Yihua Huang Structure of the nonameric bacterial amyloid secretion channel // PNAS, 2014 111 (50). E5439–E5444.
10. Barnhart M.M., Chapman M.R. Curli biogenesis and function // Annu Rev Microbiol; 2006, 60: 131–147.
11. Bent S., Ko R. Commonly Used Herbal Medicines in the United States: A Review // The American Journal of Medicine. – 2004; 116: 481.

12. Berchtold N.C., Cotman C.W. (1998). «Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s» // *Neurobiol. Aging*. 19 (3): 173–89.
13. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. (July 2007). «Forecasting the global burden of Alzheimer's disease» // *Alzheimer's and Dementia*. 3(3): 186–91.
14. Burokas A., Moloney R.D., Dinan T.G. et al. Microbiota regulation of the mammalian gut – brain axis // *Adv Appl Microbiol.* – 2015; 91: 1–62.
15. Cashman J.R., Ghirmai S., Abel K.J., Fiala M. Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development // *BMC Neuroscience*. 2008. – Vol. 9, suppl. 2. – P.S13.
16. Chang Ho C., Kumaran A., Hwang L.S. Bio-assay guided isolation and identification of antiAlzheimer active compounds from the root of *Angelica sinensis* // *Food Chemistry*. – 2009; 114: 246–252.
17. Chang R.C.C., So K.F. Use of anti-aging herbal medicine, *Lycium barbarum*, against aging-associated diseases. What do we know so far? // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2007; 28: 643–652.
18. Chen F., Eckman E.A., Eckman C.B. Reductions in levels of the Alzheimer's amyloid beta peptide after oral administration of ginsenosides // *FASEB J.* – 2006; 20: 1269–1271.
19. Claudio L., Ultrastructural features of the blood-brain barrier in biopsy tissue from Alzheimer's disease patients // *Acta Neuropathol.* – 91 (1996) 6–14.
20. Das A., Shanker G., Nath C., Pal R., Singh S., Singh H. et al. A comparative study in rodents of standardized extracts of *Bacopa monniera* and *Ginkgo biloba*: anticholinesterase and cognitive enhancing activities // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. – 2002; 73: 893–900.
21. Dhuley J.N. Nootropic-like effect of *ashwagandha* (*Withania somnifera* L) in mice // *Phytotherapy Research*. – 2001; 15: 524–528.
22. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. // *Neurobiol. Aging* (2007).
23. Ha J.H., Lee D.U., Lee J.T., Kim J.S., Yong C.S., Kim J.A. et al. 4-Hydroxybenzaldehyde from *Gastrodia elata* B1 is active in the antioxidation and GABAergic neuro-modulation of the rat brain // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2000; 73: 329–333.
24. Hardy J., Allsop D. (1991). «Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease» // *Trends Pharmacol. Sci.* 12(10): 383–88.
25. Hellstrom-Lindahl E., Court J., Keeverne J., Svedberg M., Lee M., Marutle A. et al. Nicotine reduces A beta in the brain and cerebral vessels of APPsw mice // *Eur. J. Neurosci.* – 2004; 19: 2703–2710.
26. Hill J.M., Clement C., Pogue A.I., Bhattacharjee S., Zhao Y., Lukiw W.J. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD) // *Front Aging Neurosci.* – 2014 Jun 16; 6: 127.
27. Hsieh M.T., Tsai F.H., Lin Y.C., Wang W.H., Wu C.R. Effects of ferulic acid on the impairment of inhibitory avoidance performance in rats // *Planta Medica*. – 2002; 68: 754–756.
28. Ho Y.S. Anti-aging herbal medicine-how and why can they be used in aging associated neurodegenerative diseases? // *Ageing Res. Rev.* – 2009; doi: 10.1016.
29. Ichikawa H., Wang X., Konishi T. Role of component herbs in antioxidant activity of shengmai san: a traditional Chinese medicine formula preventing cerebral oxidative damage in rat // *American Journal of Chinese Medicine*. – 2003; 31: 509–521.
30. Irie Y., Keung W.M. *Rhizoma acori graminei* and its active principles protect PC-12 cells from the toxic effect of amyloid-beta peptide // *Brain Res.* – 2003; 963: 282–289.
31. Jang J.H., Surh Y.J. Protective effect of resveratrol on beta-amyloid induced oxidative PC-12 cell death. – *Free Radical Biol. Med.* – 2003; 34: 1100–1110.
32. Jia H., Jiang Y., Ruan Y., Zhang Y., Ma X., Zhang J. et al. Tenuigenin treatment decreases secretion of the Alzheimer's disease amyloid beta protein in cultured cells // *Neurosci. Lett.* – 2004; 367: 123–128.
33. Joo S.S., Yoo Y.M., Ahn B.W., Nam S.Y., Kim Y.B., Hwang K.W. et al. Prevention of inflammation mediated neurotoxicity by Rg3 and its role in microglial activation // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008; 31: 1392–1396.
34. Kalaria R.N., Maestre G.E., Arizaga R., Friedland R.P., Galasko D., Hall K. et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors // *Lancet Neurol.* – 2008; 7: 812–826.
35. Khalifa A.E. *Hypericum perforatum* as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice // *J. of Ethnopharmacology*. – 2001; 76: 49–57.
36. Kim H.J., Moon K.D., Lee D.S., Lee S.H. Ethyl ether fraction of *Gastrodia elata* Blume protects amyloid beta peptide-induced cell death // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2003; 84: 95–98.
37. Klusa V., Germane S., Noldner M., Chatterjee S.S. *Hypericum* extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents // *Pharmacopsychiatry*. – 2001; 34: S61–S69.
38. Kulkarni S., Dhir A., Akula K.K. Potentials of curcumin as an antidepressant // *Scientific World Journal*. – 2009. – №9. – P.1233–1241.
39. Kumar V., Singh P.N., Muruganandam A.V., Bhattacharya S.K. Effect of Indian *Hypericum perforatum* Linn on animal models of cognitive dysfunction // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2000; 72: 119–128.
40. LeBars P.L., Katz M.M., Berman N. A placebo controlled, doubleblind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia // *JAMA*. – 1997; 278: 1327–1332.
41. Leclerc S., Garnier M., Hoessel R., Marko D., Bibb J.A., Snyder G.L. et al. Indirubins inhibit glycogen synthase kinase-3 beta and CDK5/p25, two protein kinases involved in abnormal tau phosphorylation in Alzheimer's disease. A property common to most cyclin-dependent kinase inhibitors // *J. Biol. Chem.* – 2001; 276: 251–260.
42. Li M.D., Kane J.K., Matta S.G., Blaner W.S., Sharp B.M. Nicotine enhances the biosynthesis and secretion of transthyretin from the choroid plexus in rats: implications for beta-amyloid formation // *J. Neurosci.* – 2000; 20: 1318–1323.
43. Lin Y.C., Wu C.R., Lin C.J., Hsieh M.T. The ameliorating effects of cognition-enhancing Chinese herbs on scopolamine

and MK-801-induced amnesia in rats // *American Journal of Chinese Medicine*. – 2003; 31: 543–549.

44. Liu J., Mori A. Antioxidant and pro-oxidant activities of p-hydroxybenzyl alcohol and vanillin: effects on free radicals, brain peroxidation and degradation of benzoate, deoxyribose, amino acids and DNA // *Neuropharmacology*. – 1993; 32: 659–669.

45. Lopez S., Bastida J., Viladomat F., Codina C. Acetylcholinesterase inhibitory activity of some Amaryllidaceae alkaloids and Narcissus extracts // *Life Sciences*. – 2002; 71: 2521–2529.

46. Luo Y. Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and Ginkgo biloba leaf extract // *Life Sci*. – 2006; 78: 2066–2072.

47. McCrate O.A., Zhou X., Cegelski L. Curcumin as an amyloid-indicator dye in *E. coli* // *Chem Commun (Camb)*. – 2013 V. 49, 4193–4195.

48. Mohamed A.F., Matsumoto K., Tabata K., Kitjima M., Watanabe H. et al. Effects of *Uncaria tomentosa* total alkaloid and its components on experimental amnesia in mice: elucidation using the passive avoidance test // *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2000; 52: 1553–1561.

49. Mudher A., Lovestone S. (2002). «Alzheimer's disease-do taoists and baptists finally shake hands?» // *Trends Neurosci*. 25 (1): 22–26.

50. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterol*. – 2009. 136: 65–80.

51. Nishiyama N., Chu P.J., Saito H. Beneficial effects of biota, a traditional Chinese herbal medicine on learning impairment induced by basal forebrain-lesion in mice // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 1995; 18: 1513–1517.

52. Nordberg A., Hellstrom-Lindahl E., Lee M., Johnson M., Mousavi M., Hall R. et al. Chronic nicotine treatment reduces beta-amyloidosis in the brain of a mouse model of Alzheimer's disease (APPsw) // *J. Neurochem*. – 2002; 81: 655–658.

53. Oken B.S., Storzbach D.M., Kaye J.A. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease // *Arch Neurol*. – 1998; 55: 1409–1415.

54. Ott B.R., Owens N.J. Complementary and alternative medicines for Alzheimer's disease // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1998; 11: 163–173.

55. Park C.H., Choi S.H., Koo J.W., Seo J.H., Kim H.S., Jeong S.J. et al. Novel cognitive improving and neuroprotective activities of *Polygala tenuifolia* Willdenow extract, BT-11 // *Journal of Neuroscience Research*. – 2002; 70: 484–492.

56. Park C.H., Kim S.H., Choi W., Lee Y.J., Kim J.S., Kang S.S. et al. Novel anticholinesterase and anti-amnesic activities of dehydroevodiamine, a constituent of *Evodia rutaecarpa* // *Planta Medica*. – 1996; 62: 405–409.

57. Pistollato F., Sumalla S. Cano, Elio I., Masias M., Vergara Giampieri F. and Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease // *Nutrition reviews*. – 2016, 74(10):624–634.

58. Qian Y.H., Liu Y., Hu H.T., Ren H.M., Chen X.L., Xu J.H. et al. The effects of the total saponin of *Dipsacus asperoides* on the damage of cultured neurons induced

by beta-amyloid protein 25–35 // *Anatomical Science International*. – 2002; 77: 196–200.

59. Rai K.S., Murthy K.D., Karanth K.S., Rao M.S. *Clitoria ternatea* (Linn) root extract treatment during growth spurt period enhances learning and memory in rats // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2001; 45: 305–313.

60. Reichhardt C., Jacobson A.N., Maher M.C., Uang J., McCrate O.A., Eckart M., Cegelski L. Congo Red Interactions with Curli-Producing *E. coli* and Native Curli Amyloid Fibers. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0140388 October 20, 2015.

61. Russo A., Palumbo M., Aliano C., Lempereur L., Scoto G., Renis M. et al. Red wine micronutrients as protective agents in Alzheimer like induced insult // *Life Sci*. – 2003; 72: 2369–2379.

62. Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hashimoto T. et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability // *Biol Pharm Bull*. – 2011; 34(5):660–665.

63. Sassa H., Takaishi Y., Terada H. The Triterpene Celastrol is a Very Potent Inhibitor of Lipid Peroxidation in Mitochondria // *Biochem. Biophys. Res. Comm*. – 1990; 172: 890–897.

64. Shen Z.X. (2004). «Brain cholinesterases: II. The molecular and cellular basis of Alzheimer's disease» // *Med. Hypotheses*. – 63(2): 308–21.

65. Sinclair S. Chinese herbs: a clinical review of *Asragalus*, *Ligusticum*, and *Schizandrae* // *Alternative Medicine Review*. – 1998; 3: 338–344.

66. W. Small G., Siddarth P., Zhaoping Li, Miller K.J., Ercoli L., Emerson N.D., Martinez J., Wong K.-P., Liu J., Merrill D.A., Chen S.T., Satyamurthy N., Huang S.-C., Heber D., Barrio J.R. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2018. Mar 27; 26(3):266–277.

67. Smith J.V., Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract // *Appl. Microbiol. Biotechnol*. – 2004; 64: 465–472.

68. Tang M., Taghibiglou Ch. The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis*. – 2017, vol. 58, no. 4, pp. 1003–1016.

69. Toda S., Yase Y., Shirataki Y. Inhibitory effects of astragali radix, crude drug in Oriental medicines on lipid peroxidation and protein oxidative modification of mouse brain homogenate by copper // *Phytotherapy Research*. – 2000; 14: 294–296.

70. Touqeer Ahmed, Anwar-ul Hassan Gilani. Therapeutic Potential of Turmeric in Alzheimer's Disease: Curcumin or Curcuminoids? // *Phytother Res*. – 2014. Apr;28(4):517–25.

71. Veerendra Kumar M.H., Gupta Y.K. Effect of *Centella asiatica* on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease in rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. – 2003; 30: 336–342.

72. Vohora D., Pal S.N., Pillai K.K. Protection from phenytoin-induced cognitive deficit by *Bacopa monniera*, a reputed Indian nootropic plant // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2000; 71: 383–390.

73. Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – №1788. – P. 842–857.

74. Westmoreland S.V., Rottman J.B., Williams K.C., Lackner A.A., Sasseville V.G., Chemokine receptor expression on resident and inflammatory cells in the brain of macaques with simian immunodeficiency virus encephalitis // *Am. J. Pathol.* – 152 (1998) 659–665.

75. Yang F., Lim G.P., Begum A.N., Ubeda O.J., Simmons M.R., Ambegaokar S.S. et al. Curcumin inhibits formation of amyloid {beta} oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo // *J. Biol. Chem.* – 2005; 280: 5892–5901.

76. Yu M.S., Lai C.S., Ho Y.S., Zee S.Y., So K.F., Yuen W.H. et al. Characterization of the effects of anti-aging medicine *Fructus lycii* on betaamyloid peptide neurotoxicity // *Int. J. Mol. Med.* – 2007; 20: 261–268.

77. Zangara A. The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* – 2003; 75: 675–686.

78. Zhang Z.J., Qian Y.H., Hu H.T., Yang J., Yang G.D. The herbal medicine *Dipsacusasper wall* extract reduces

the cognitive deficits and over expression of beta-amyloid protein induced by aluminum exposure // *Life Sciences.* – 2003; 73: 2443–2454.

79. Zhang Z.J. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders // *Life Sciences.* – 2004; 75: 1659–1699.

80. Zhao Y., Lukiw W.J. 2015. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD) // *J. Nat Sci.* V.1, N7: e138.

Адрес автора

Д.м.н., профессор Смирнов Ю.А., ведущий научный сотрудник лаборатории онтогенеза вирусов

smiryu@mail.ru

И.С. Тихонова
С.И. Федоренко
Т.В. Фенютина

Составление
пищевого рациона
и оптимизация питьевого
режима с использованием
электропунктурной
диагностики по методу
Р. Фолля и вегетативного
резонансного теста

О ИИ
Центр интеллектуальных
медицинских систем «ИМЕДИС»

И. С. Тихонова, С. И. Федоренко, Т. В. Фенютина

Составление пищевого рациона и оптимизация питьевого режима с использованием электропунктурной диагностики по методу Р. Фолля и вегетативного резонансного теста

– М.: ИМЕДИС, 2018. – 160 с.

В книге изложены основные понятия диетологии, физиологические основы рационального питания и теория сбалансированного питания. Содержатся сведения о физиологических потребностях здорового человека в пищевых веществах. Приведены основные используемые в диетотерапии специальные диеты, применяемые при лечении и профилактике различных заболеваний.

Рассмотрены механизмы лечебного действия минеральных вод, правила их назначения и приема. Обосновываются принципы выбора питьевого режима пациента, что в сочетании с оптимизацией его питания повышает эффективность проводимого лечения.

Дано описание алгоритмов тестирования продуктов питания и варианты тестирования питьевой воды с практической интерпретацией полученных данных.

Книга предназначена для врачей всех специальностей, в том числе для диетологов и курортологов, применяющих методы электропунктурной диагностики в своей практике.