

ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Гоманова Л.И., Баланова Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Гоманова Лилия Ильинична, аспирант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва

Баланова Юлия Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва

Автор, ответственный за переписку:

Гоманова Лилия Ильинична, 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3, gomanova_liliya@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-64-74

В литературном обзоре рассматриваются данные по оценке влияния алиментарных факторов на развитие тяжелого неврологического заболевания – рассеянного склероза (РС). РС является полиэтиологическим заболеванием, на риск развития которого влияют как инфекционные (вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса, вирус гриппа и др.), так и неинфекционные факторы (генетическая предрасположенность, курение, географический регион проживания и др.). РС является прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к нейродегенерации, сопровождающейся множеством клинических проявлений. Патогенез РС характеризуется иммуноопосредованным повреждением миелиновых оболочек нервных волокон, что проявляется воспалением, нейросинаптическим повреждением, разрушением белого вещества, аксонов и кровеносных сосудов. Быстрое неэволюционное изменение питания и образа жизни, которое обусловлено урбанизацией, индустриализацией и глобализацией рынка питания, приводит к росту большинства хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и РС. Эффекты, вызываемые алиментарными факторами, обусловлены изменением микробного состава желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), работы иммунных клеток, функционирования ферментных систем и др. Целью работы является изучение влияния микро/макронутриентов, а также характера рациона питания на риск развития РС, оценка роли питания в первичной профилактике РС. Показано, что рацион питания, характеризующийся высоким содержанием животных жиров и транс-изомеров жирных кислот (ТЖК), повышенным потреблением мясопродуктов, но низким содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, связан с более высоким риском развития РС. Регулярное включение в рацион источников полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (растительные масла, семена, орехи, морская рыба) и витамина D (жирные сорта рыбы, икра, сливочное масло, яичный желток) приводит к снижению частоты рецидивов и уменьшению появления новых поражений головного мозга среди пациентов с РС. Обзор литературы проведен с использованием открытых источников, размещенных в электронных базах данных: PubMed, Medline, Scopus, Google Scholar, World Bank publications, WHO, eLibrary, Cyberleninka, Web of Science.

Ключевые слова: обзор; рассеянный склероз; алиментарные факторы; рацион питания; профилактика; диагностика

IMPACT OF NUTRITIONAL RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Gomanova L.I., Balanova Y.A.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation.

The literature review considers the data on the assessment of the influence of alimentary factors on the development of a severe neurological disease - multiple sclerosis (MS). MS is a polyetiologic disease, the risk of development of which is influenced by both infectious (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, influenza virus, etc.) and noninfectious factors (genetic predisposition, smoking, geographic region of residence, etc.). MS is a progressive demyelinating disease of the central nervous system (CNS), which leads to neurodegeneration accompanied by a variety of clinical manifestations. The pathogenesis of MS is characterized by immune-mediated damage to the myelin sheaths of nerve fibers, which is manifested by inflammation, neurosynaptic damage, and destruction of white matter, axons, and blood vessels. Rapid non-evolutionary dietary and lifestyle changes, which are driven by urbanization, industrialization and globalization of the food market, are leading to an increase in most chronic non-communicable diseases, including MS. The effects induced by alimentary factors are due to changes in the microbial composition of the gastrointestinal tract (GIT), immune cell function, enzyme systems functioning, etc. The aim of the work is to study the influence of micro/macronutrients, as well as the nature of the diet on the risk of MS development, to assess the role of nutrition in the primary prevention of MS. It has been shown that a diet characterized by a high content of animal fats and trans-isomers of fatty acids (TFA), increased consumption of meat products, but low content of vegetables, fruits and whole-grain products is associated with a higher risk of MS development. Regular inclusion in the diet of sources of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (vegetable oils, seeds, nuts, marine fish) and vitamin D (fatty fish, caviar, butter, egg yolk) leads to lower relapse rates and less new brain lesions among MS patients. The literature review was conducted using open sources posted in electronic databases: PubMed, Medline, Scopus, Google Scholar, World Bank publications, WHO, eLibrary, Cyberleninka, Web of Science.

Keywords: review; multiple sclerosis; alimentary factors; diet; prevention; diagnosis

Сокращения

РС – рассеянный склероз
ЦНС – центральная нервная система
ФР – фактор риска
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЖК – жирные кислоты
ТЖК – транс-изомеры жирных кислот
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты
НЖК – насыщенные жирные кислоты
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

Факторы риска развития

Согласно данным исследований Глобального бремени болезней (GBD – Global Burden Disease) и атласа «Атлас РС Международной Федерации больных рассеянным склерозом» (MSIF – Multiple Sclerosis International Federation) с 1990 г в мире наблюдается постепенное увеличение распространенности РС, расчетное число людей с РС во всем мире увеличилось с 2,3 млн (2013 г) до 2,8 млн (2020 г), что составило в 2020 г 35,9 [95% ДИ: 35,87 – 35,95]. на 100 тыс. человек [16, 44]. Этиология РС до конца не изучена. Доказано, что на развитие данного заболевания влияют генетические и экологические факторы, а также наличие патологических состояний организма. Считается, что РС является результатом сочетания генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды [29]. К наиболее значимым факторам риска (ФР) развития РС относят наличие инфекционного мононуклеоза и/или носительство вируса Эпштейна-Барр, носительство гена HLA-DRB1, полиморфизм экспрессии микроРНК [14, 32], женский пол [2], патологию кишечной микробиоты, дисбиоз ЖКТ, несбалансированное питание, географический регион проживания (жители стран Северной Европы и Северной Америки), ожирение [24], гиповитаминоз/авитаминоз D [6], курение [9, 18], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [27]. Перспективным

направлением в профилактике и лечении РС является выделение алиментарных ФР, роль которых в развитии и прогрессии РС обсуждалась еще в середине XX века. В конце 1940-х гг. доктор Рой Суонк (Roy Swank) приступил к изучению влияния характера рациона питания на развитие РС. В 1949 году им была предложена диета с низким содержанием насыщенных жиров для лечения пациентов с РС [12]. Кроме диеты Суонка (Сванка) разработаны и предложены другие диеты для лечения пациентов с РС (диета Эмбри, диета Мак-Дугала, диета Эверса, кето-диета, палео-диета). Однако до конца не изучено влияние питания на риск развития РС у людей с предрасположенностью к нему. В литературном обзоре собраны данные, раскрывающие роль питания в первичной профилактике РС.

Взаимосвязь алиментарных факторов и РС

Исследования, направленные на изучение связи макро-/микронутриентов и РС, показали, что алиментарные факторы вызывают выработку определенных метаболитов микробиотой кишечника, а также косвенно влияют на выработку метаболитов, изменяя при этом активность ферментных систем человека. В дополнение к эффектам, опосредованным метаболитами, микробиота кишечника напрямую взаимодействует с иммунной системой

ЖКТ. Изучая механизм воздействия питания на развитие РС можно выделить два основных направления: прямое воздействие нутриентов на микробиоту человека и воздействие нутриентов на ферментные системы. С питанием связано изменение микробного состава ЖКТ, работы иммунных клеток, функционирования ферментных систем и др. Black L.J. и соавт. выявили, что здоровое и сбалансированное питание способно снизить риск формирования РС [10]. Понимание рациональности питания играет важную роль в профилактике любого заболевания, в том числе и РС. Питание, которое соответствует реальным потребностям человека и обеспечивает оптимальный уровень обмена веществ, будет являться рациональным [3]. Чем разнообразнее ассортимент продуктов в пределах одной продуктовой группы, тем лучше будет сбалансирован рацион в целом. Сбалансированность питания представляет собой метаболическую основу рациональности питания [4]. При обсуждении роли алиментарных факторов в развитии РС необходимо выделить наиболее изученные группы продуктов питания и виды макро/микронутриентов, способных оказывать профилактическое влияние на риск развития данного заболевания.

Овощи, фрукты, зерновые

Современные исследования показывают, что регулярное потребление фруктов и овощей ассоциировано со сниженным риском формирования РС. Кишечная микробиота способна ферментировать продукты с высоким содержанием клетчатки (овощи, фрукты, некоторые зерновые) до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). КЦЖК способствуют иммуномодуляции, поддерживая целостность эпителиальных клеток кишечника. Более того, они индуцируют дифференцировку Treg-клеток и снижают выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, помимо других эффектов, опосредованных через

активацию GPCRs (G protein-coupled receptors) и ингибирование HDAC (Histone deacetylase activity) [19, 43]. Например, в исследовании Saresella M. и соавт. было показано, что среди пациентов с РС, придерживающихся рациона питания с высоким содержанием овощей и низким содержанием белка, наблюдалось снижение провоспалительных IL-17+ и PD-1+ T-клеток и увеличение противовоспалительных моноцитов PD-L1+ [37]. Одной из КЦЖК является масляная кислота (бутановая кислота), способная защищать эпителиоциты от воспаления, снижая pH. Более низкий pH снижает растворимость солей желчных кислот и абсорбцию аммиака, но увеличивает абсорбцию минеральных веществ. Масляная кислота также индуцирует секрецию IgA и слизи эпителиальными клетками кишечника, стимулирует образование белков плотных контактов, способствуя репарации тканей и заживлению ран, ингибирует провоспалительный фактор транскрипции NF-κB, что приводит к снижению окислительного стресса [34]. Некоторые овощи, в частности крестоцветные (брокколи, цветная капуста, белокочанная капуста и др.) содержат незаменимую аминокислоту триптофан. Метаболиты триптофана, поступаемые непосредственно с пищей, а также синтезируемые микробиотой кишечника, активируют арилуглеводородный рецептор (Aryl hydrocarbon receptor – AhR). Посредством связи с AhR метаболиты способны оказывать различные эффекты, включая индукцию FoxP3+ T-reg клеток и T-reg клеток 1-го типа, продуцирующих IL-10 [19]. Кроме того, некоторые из метаболитов способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать AhR на астроцитах головного мозга [36]. Взаимодействие AhR с SOCS2 (Suppressor Of Cytokine Signaling 2), посредством

ингибирования NF-κB-пути, приводит к снижению активации моноцитов, уменьшению активации микроглии и ингибированию нейротоксичности. Флавоноиды, фитопигменты, содержащиеся во фруктах и овощах, представляют собой самый распространенный класс полифенолов, являющихся также агонистами AhR [45]. Исследования по изучению влияния различных флавоноидных соединений на риск развития РС продемонстрировали, что флавоноиды связаны со снижением риска нейродегенерации, нарушения когнитивных функций, и ассоциированы с нейропротекцией и стимулированием ремиелинизации [39, 46]. Более высокое фитохимическое содержание полифенолов способно оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Например, кверцетин (содержится в растительных продуктах преимущественно красного, багрового цвета) и галлат эпигаллокатехина (содержится преимущественно в чае) снижают продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и микроглией [34]. Бета-каротин, содержащийся в овощах и фруктах, поддерживает баланс между функционированием Th17-клеток и T-reg клеток. Он присутствует в большинстве растительных продуктов (морковь, батат, болгарский перец, томаты, грейпфруты, персики и др.) и является предшественником ретинола (витамина А). Среди каротиноидов наиболее активной антиоксидантной способностью обладает ликопин (томаты, арбуз, розовый грейпфрут). Было показано, что применение ликопина защищает клетки головного мозга от повреждений, вызванных окислительным стрессом [11]. Овощи и фрукты, которые в соответствии с международными рекомендациями, относятся к продуктам ежедневного выбора, способны оказывать профилактическое влияние на развитие РС, воздействуя на отдельные звенья

метаболизма и провоспалительные иммунные реакции.

Мясо и мясопродукты

В настоящее время данные о влиянии мяса и мясопродуктов на развитие РС противоречивы. Lucinda J. Black и соавт. продемонстрировали, что увеличение потребления красного мяса на 22 г/1000 ккал/день ассоциировалось со снижением риска развития демиелинизации ЦНС на 19% (AOR=0,81; 95% ДИ:0,68–0,97; $p=0,02$) [10]. Однако красное мясо содержит N-гликолилнейраминую кислоту (Neu5Gc), которая может поддерживать хроническое воспаление, иницируя РС. Также красное мясо содержит арахидоновую кислоту, являющуюся предшественником провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов), что активирует провоспалительный путь Th17 клеток [35]. В консервированных, копченых мясопродуктах обнаруживается высокое содержание нитрозосоединений (например, нитрозамины), которые обладают выраженным гепатотоксичным, канцерогенным и тератогенным эффектами. В соответствии с результатами современных исследований остается не раскрыта до конца роль мяса в инициации РС, поскольку недостаточно данных, описывающих его вклад в данное заболевание. Негативную роль в инициации большинства хронических неинфекционных заболеваний играет «красное» мясо длительного хранения (в том числе соленое, копченое) и мясопродукты на его основе, что может быть применимо и в отношении РС.

Молоко и жидкие молочные продукты

Роль молочных продуктов в развитии РС неоднозначна. Результаты исследований показывают, что одним из возможных способов потенциального негативного воздействия молока на течение РС является аллергическая реакция. Бутирофиллин представляет собой

соединение молока, структурно сходное с химическим веществом в головном мозге, миелиновым олигодендроцитным гликопротеином, которое посредством молекулярной мимикрии может приводить к иммуноопосредованному повреждению миелина и нейронов, что увеличивает риск развития РС, мозжечковой атаксии и психоневрологических реакций [17]. Однако в исследовании Ashtari F. и соавт. подобной аллергической реакции к коровьему молоку среди пациентов с РС не наблюдалось [7]. Исследование случай-контроль, проведенное Bagheri M. и соавт., с участием 113 больных РС и такого же количества здоровых женщин выявило снижение риска развития РС при употреблении нежирных молочных продуктов > 5 раз в неделю [8]. Также важно помнить, что молоко и жидкие молочные продукты являются источником витаминов (А, В₂, В₁₂), минеральных веществ (кальций, фосфор, йод), которые участвуют в антиоксидантной системе защиты. Антиоксидантная способность молока и молочных продуктов обусловлена высоким содержанием серосодержащих аминокислот, таких как тирозин и цистеин, витаминов А, В₂, минеральных веществ (кальций, йод) [20], что также потенциально может снижать риск развития РС. Требуется дальнейшее изучение роли молока и жидких молочных продуктов в профилактике РС.

Жиры

Оценивая третий уровень сбалансированности питания, наибольшее влияние на развитие РС оказывают ПНЖК, мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК), насыщенные жирные кислоты (НЖК), ТЖК. Многообразие жирных кислот (ЖК) обусловлено их разнообразной химической структурой, что приводит к проявлению разнообразных биохимических и в дальнейшем, клинических эффектов. Среди ненасыщенных ЖК выделяют МНЖК и ПНЖК, последние которые

подразделяются на две основные группы соединений: семейства омега-3 (альфа-линоленовая кислота 18:3, n-3; эйкозапентаеновая кислота 20:5, n-3; докозагексаеновая кислота 22:6, n-3) и омега-6 (линолевая кислота 18:2, n-6; арахидоновая кислота 20:4, n-6; докозапентаеновая кислота 22:5, n-6) ЖК. Источниками семейства омега-3 ЖК являются растительные масла, жирная морская рыба, семена, орехи, яйца, мясо, морепродукты, а семейства омега-6 ЖК – растительные масла, бобовые, орехи [4]. Известно, что омега-3 ЖК играют значимую роль в профилактике ожирения, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, уменьшая частоту ССЗ. Омега-3 ЖК обладают антикоагулянтными и антигипертензивными свойствами, регулируют метаболизм липидов и поддерживают нормальное функционирование нервной системы и органа зрения. Важно отметить, что омега-3 ЖК также обладают широким спектром противовоспалительных свойств, что делает их потенциальными терапевтическими и профилактическими агентами в отношении РС. Результаты современных исследований показали, что ПНЖК вызывают снижение синтеза провоспалительных цитокинов, а также С-реактивного белка и простагландинов [42]. Результаты исследования Di Biase A. и соавт. на модели животных продемонстрировали, что ПНЖК предотвращают демиелинизацию и способствуют нейропротекции. У крыс с токсической демиелинизацией предварительная обработка эйкозапентаеновой кислотой приводила к снижению потери веса и увеличению содержания цереброзида (сложный липид, компонент клеточной мембраны) в головном мозге [13]. В другом исследовании Torkildsen Ø. и соавт. у мышей, получавших купризон (нейротоксин) и морскую рыбу, богатую ПНЖК (лосось), наблюдался меньший объем поражения головного мозга,

меньшая демиелинизация нервных волокон и усиление процессов ремиелинизации мозолистого тела по сравнению с мышами из контрольной группы [41]. Результаты другого исследования случай-контроль Langer-Gould А. и соавт. показали, что употребление рыбы и/или морепродуктов не реже одного раза в неделю связано с 44% снижением шанса развития РС (ОШ=0,56; 95% ДИ 0,41-0,76; $p=0,0002$) [22]. Особую опасную роль в инициации РС играют ТЖК, являющиеся геометрическими изомерами природных цис-изомеров ЖК. Источниками ТЖК являются искусственно гидрированные растительные масла, натуральный жир молочных и мясных продуктов (в небольшом количестве), а также синтезированные ТЖК в качестве пищевых добавок [23]. Пищевое воздействие частично гидрогенизированных растительных масел происходит при потреблении маргарина и продуктов промышленной переработки, таких как торты, конфеты, печенье, шоколад, майонез, картофельные чипсы, картофель фри и других жареных продуктов с высоким содержанием жира, а также фаст-фуда [1]. По результатам исследований регулярное потребление промышленно произведенных ТЖК отрицательно влияет на липидный профиль крови, повышая уровень триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, холестерина, что стимулирует воспалительные реакции и увеличивает риск развития атеросклероза. Появляются данные о влиянии ТЖК не только на развитие ССЗ, но и неврологических, онкологических и других заболеваний [30]. В целом механизм влияния ТЖК на уровне биохимических процессов заключается в инициации окислительного стресса. Окислительный стресс – ключевой путь, который способствует развитию многих патологических процессов, включая

РС. Баланс между производством активных форм кислорода и антиоксидантной системой защиты имеет решающее значение для предотвращения любых повреждений ЦНС. Увеличение частоты неврологических и нейродегенеративных заболеваний с возрастом может быть следствием дисбаланса между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной способностью клеток головного мозга [31]. Окислительный стресс ассоциирован с воспалением и повреждением нейронов, что приводит к окислению клеточных компонентов, таких как белки, липиды и нуклеиновые кислоты, что может ускорить прогрессирование РС [21, 33]. Окислительный стресс приводит к активации иммунных клеток, особенно Т-лимфоцитов, потери селективности гематоэнцефалического барьера, стимулированию миграции и инфильтрации Т-клеток в ЦНС и повышенной экспрессии цитокинов. При этом наблюдается высвобождение активных форм азота астроцитами, активированными макрофагами и микроглиальными клетками [38]. В целом для первичной профилактики РС следует отдавать предпочтение продуктам с высоким содержанием омега-6 и омега-3 ЖК (морская рыба жирных сортов, растительные масла), снижать употребление продуктов с высоким уровнем ТЖК, а также применять специальные методы кулинарной обработки продуктов (варка, припускание, тушение, запекание), что дополнительно исключит попадание ТЖК в организм.

Витамин D

Витамин D был предложен в качестве возможного ФР развития РС еще в 1970-х годах. Вышеуказанное географическое распространение заболевания связано как с генетической предрасположенностью отдельных народностей к РС, так и с уровнем доступности витамина D благодаря

климатическим особенностям и интенсивности ультрафиолетового света в отдельных регионах. Эпидемиологические исследования подтверждают, что распространенность РС выше в более высоких широтах и имеет тенденцию к росту в районах с наименьшим воздействием ультрафиолетового света. Однако рационы, богатые жирной рыбой, могут компенсировать этот риск. Исследование, в котором приняли участие более 187 тыс. женщин, показало, что у женщин, которые потребляли с пищей больше витамина D (примерно 700 МЕ/сут), частота РС была на 33% ниже, чем у женщин с более низким потреблением. Кроме того, у женщин, которые дополнительно использовали добавки с витамином D (≥ 400 МЕ/сут), риск развития РС был на 41% ниже, чем у тех, кто их не употреблял [28]. К другим естественным пищевым источникам витамина D относят рыбий жир, сливочное масло, сметану, яичный желток, сыр [5].

Smolders J. и соавт. показали, что витамин D обладает иммуномодулирующим действием, оказывая противовоспалительное действие посредством снижения активности CD4⁺ Т-клеток [40]. Витамин D играет важную роль в патогенезе РС благодаря активации и пролиферации лимфоцитов, дифференцировке Th-клеток и регулирующему влиянию на иммунный ответ [15]. Результаты мета-анализа Martínez-Lapiscina E.H. и соавт. продемонстрировали, что каждое повышение уровня 25 (ОН) D в сыворотке на 25 нмоль/л связано со снижением частоты клинических рецидивов РС (RR=0,90; 95% ДИ 0,83-0,99) [26]. Однако важно помнить о побочных эффектах витамина D при его длительном приеме. Токсичность витамина D в результате чрезмерного потребления характеризуется гиперкальциемией и гиперкальциурией и широкий спектр клинических

проявлений токсичности витамина D, но в основном они связаны с гиперкальциемией. Психоневрологические проявления включают когнитивные нарушения, спутанность сознания, апатию, сонливость, депрессию, психоз и, в крайних случаях, ступор и кому. Симптомы со стороны ЖКТ могут варьироваться от повторяющейся рвоты, болей в животе, полидипсии, анорексии, язвенной болезни желудка до панкреатита. Среди сердечно-сосудистых проявлений наблюдаются артериальная гипертензия и брадиаритмия, а также регистрируются укороченный интервал QT и подъем сегмента ST на электрокардиограмме. Нарушения со стороны мочевыделительной системы включают в себя полиурию, полидипсию, обезвоживание, нефрокальциноз [25]. Необходимо отметить, что гипервитаминоз D способен клинически имитировать РС, о чем должен помнить лечащий врач. Современные исследования показывают, что витамин D является одним из наиболее потенциальных ФР РС, однако решение о его дополнительном приеме вследствие гиповитаминоза должно быть принято только клиническим врачом.

Заключение

РС является тяжелым неврологическим заболеванием, характеризующимся высоким риском инвалидизации при отсутствии ранней диагностики и лечения. Особое значение при РС имеет его своевременная первичная профилактика. Современные исследования показывают, что существуют ассоциации между отдельными группами продуктов, нутриентов и риском развития РС. Рацион питания, характеризующийся преобладанием продуктов-источников животных жиров, ТЖК, но дефицитом растительных продуктов и продуктов-источников витамина D, приводит к изменению метаболизма кишечной микробиоты и инициации провоспалительных иммунных реакций.

Требуется дальнейшее изучение связи алиментарных факторов и риска развития РС для коррекции рациона и пищевого поведения лиц, находящихся в

группе риска развития данного заболевания, в целях снижения заболеваемости и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bessonov V.V., Zaytseva L.V. Trans isomers of fatty acids: health risks and ways to reduce consumption. *Voprosy pitaniia*. 2016;3:6-18. Russian (Бессонов В.В., Зайцева Л.В. Трансизомеры жирных кислот: риски для здоровья и пути снижения потребления. *Вопросы питания*. 2016;3:6-18).
2. Воiko A.N., Kukel' T.M., Lysenko M.A., et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. *Discriptive epidemiology in population of one region of Moscow. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(10-2):8-14. Russian (Бойко А.Н., Кукель Т.М., Лысенко М.А., и соавт. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. *Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(10-2):8-14).
3. Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., et al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. *Methodological Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952. Russian (Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и соавт. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. *Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952).
4. Korolev A. A. *Gigiena pitaniya: uchebnyk dlya studentov uchrezhdeniy vyssh. obrazovaniya*. Moscow: Izd. tsentr "Akademiya", 2014. Russian (Королев А.А. *Гигиена питания: учебник для студ. учреждений высш. образования*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский центр «Академия»; 2014).
5. Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Yatsenko D.A. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. doi:10.14341/omet12835. Russian (Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):123-133. doi:10.14341/omet12835).
6. Ascherio A., Munger K.L., Simon K.C. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599-612. doi:10.1016/S1474-4422(10)70086-7.
7. Ashtari F., Jamshidi F., Shoormasti R.S., et al. Cow's milk allergy in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci*. 2013;18(Suppl 1):S62-S65.
8. Bagheri M., Maghsoudi Z., Fayazi S., et al. Several food items and multiple sclerosis: A case-control study in Ahvaz (Iran). *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19(6):659-665.
9. Belbasis L., Bellou V., Evangelou E., et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263-273. doi:10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
10. Black L.J., Hetherington S., Forkan M., et al. An exploratory study of diet in childhood and young adulthood and adult-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(10):1611-1614. doi:10.1177/1352458520986964.
11. Chen D., Huang C., Chen Z. A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:791-801. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.151.
12. Chenard C.A., Rubenstein L.M., Snetselaar L.G., et al. Nutrient Composition Comparison between the Low Saturated Fat Swank Diet for Multiple Sclerosis and Healthy U.S.-Style Eating Pattern. *Nutrients*. 2019;11(3):616. doi:10.3390/nu11030616.
13. Di Biase A., Salvati S., Di Benedetto R., et al. Eicosapentaenoic acid pre-treatment reduces biochemical changes induced in total brain and myelin of weanling Wistar rats by cuprizone feeding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;90(4):99-104. doi:10.1016/j.plefa.2013.11.004.
14. Ehya F., Abdul Tehrani H., Garshasbi M., et al. Identification of miR-24 and miR-137 as novel candidate multiple sclerosis miRNA biomarkers using multi-staged data analysis protocol. *Mol Biol Res Commun*. 2017;6(3):127-140. doi:10.22099/mbrc.2017.24861.1256.
15. Feige J., Moser T., Bieler L., et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*. 2020;12(3):783. doi:10.3390/nu12030783.

16. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269-285. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
17. Guggenmos J., Schubart A.S., Ogg S., et al. Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2004;172(1):661-668. doi:10.4049/jimmunol.172.1.661.
18. Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G., et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(1):e16149. doi:10.1371/journal.pone.0016149.
19. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(3):150-160. doi:10.1007/s13668-018-0236-z.
20. Khan I.T., Bule M., Ullah R., et al. The antioxidant components of milk and their role in processing, ripening, and storage: Functional food. *Vet World.* 2019;12(1):12-33. doi:10.14202/vetworld.2019.12-33.
21. Konovalova J., Gerasymchuk D., Parkkinen I., et al. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6055. doi:10.3390/ijms20236055.
22. Langer-Gould A. Fresh fish consumption is associated with a lower risk of multiple sclerosis independent of serum 25OHD levels. Paris: ECTRIMS; 2017.
23. Li C., Cobb L.K., Vesper H.W., et al. Global Surveillance of trans-Fatty Acids. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E147. doi:10.5888/pcd16.190121.
24. Liu Z., Zhang T.T., Yu J., et al. Excess Body Weight during Childhood and Adolescence Is Associated with the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2016;47(2):103-108. doi:10.1159/000450854.
25. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszewicz J., et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:550. doi:10.3389/fendo.2018.00550.
26. Martínez-Lapiscina E.H., Mahatnan R., Lee C.H., et al. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020;411:116668. doi:10.1016/j.jns.2020.116668.
27. Moss B.P., Rensel M.R., Hersh C.M. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):999-1017. doi:10.1007/s13311-017-0563-6.
28. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(1):60-65. doi:10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38.
29. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25-36. doi:10.1038/nrneurol.2016.187.
30. Oteng A.B., Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv Nutr.* 2020;11(3):697-708. doi:10.1093/advances/nmz125.
31. Padureanu R., Albu C.V., Mititelu R.R., et al. Oxidative Stress and Inflammation Interdependence in Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2019;8(11):1815. doi:10.3390/jcm8111815.
32. Paraboschi E.M., Soldà G., Gemmati D., et al. Genetic association and altered gene expression of mir-155 in multiple sclerosis patients. *Int J Mol Sci.* 2011;12(12):8695-8712. doi:10.3390/ijms12128695.
33. Pegoretti V., Swanson K.A., Bethea J.R., et al. Inflammation and Oxidative Stress in Multiple Sclerosis: Consequences for Therapy Development. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:7191080. doi:10.1155/2020/7191080.
34. Riccio P., Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2018;15(1):75-91. doi:10.1007/s13311-017-0581-4.
35. Riccio P., Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro.* 2015;7(1):1759091414568185. doi:10.1177/1759091414568185.
36. Rothhammer V., Mascalfroni I.D., Bunse L., et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016;22(6):586-597. doi:10.1038/nm.4106.
37. Saresella M., Mendozzi L., Rossi V., et al. Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Front Immunol.* 2017;8:1391. doi:10.3389/fimmu.2017.01391.
38. Signorile A., Ferretta A., Ruggieri M., et al. Mitochondria, Oxidative Stress, cAMP Signalling and Apoptosis: A Crossroads in Lymphocytes of Multiple Sclerosis, a Possible Role of Nutraceuticals. *Antioxidants (Basel).* 2020;10(1):21. doi:10.3390/antiox10010021.
39. Skaper S.D., Barbierato M., Facci L., et al. Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin Facilitates the Development of Differentiating and Undifferentiated Rat Oligodendrocyte Progenitor Cells. *Mol Neurobiol.* 2018;55(1):103-114. doi:10.1007/s12035-017-0722-0.
40. Smolders J., Peelen E., Thewissen M., et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2010;5(12):e15235. doi:10.1371/journal.pone.0015235.
41. Torkildsen Ø., Brunborg L.A., Thorsen F., et al. Effects of dietary intervention on MRI activity, de- and remyelination in the cuprizone model for demyelination. *Exp Neurol.* 2009;215(1):160-166. doi:10.1016/j.expneurol.2008.09.026.
42. Unoda K., Doi Y., Nakajima H., et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome

- proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):7-12. doi:10.1016/j.jneuroim.2012.12.003.
43. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10):858-876. doi:10.3390/nu3100858.
44. Walton C., King R., Rechtman L., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841.
45. Xue Z., Li D., Yu W., et al. Mechanisms and therapeutic prospects of polyphenols as modulators of the aryl hydrocarbon receptor. *Food Funct.* 2017;8(4):1414-1437. doi:10.1039/c6fo01810f.
46. Zhang Y., Yin L., Zheng N., et al. Icarin enhances remyelination process after acute demyelination induced by cuprizone exposure. *Brain Res Bull.* 2017;130:180-187. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.01.025.