

## Эффекты красных сухих вин и других алкогольных напитков на развитие и течение болезни Альцгеймера: очевидное, сомнительное и неизвестное

КОЗЛОВ В.А.

д.б.н., к.м.н., профессор кафедры химии и биосинтеза Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева, Чебоксары; e-mail: rooh12@yandex.ru

ГОЛЕНКОВ А.В.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, Чебоксары; e-mail: golenkovav@inbox.ru

САПОЖНИКОВ С.П.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, Чебоксары; e-mail: adaptagon@mail.ru

*Обсуждается возможность профилактики болезни Альцгеймера (БА) с помощью красного сухого вина и других алкогольных напитков. Обзор литературы с биохимической точки зрения не дал однозначного ответа о пользе или вреде этилового алкоголя при этой патологии. По мнению авторов статьи, алкоголь (включая красное сухое вино) не должен использоваться в качестве средства, уменьшающего риск развития БА. Однако его сочетание с полифенолами может быть апробировано в эксперименте.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, алкоголь, красное сухое вино, профилактика.

В настоящее время болезнь Альцгеймера (БА) является одной из самых частых причин (до 70%) приобретенного слабоумия у людей пожилого и старческого возраста. Предполагается, что в России могут проживать около 1 млн таких больных [5]. Наблюдаемый быстрый рост распространенности БА в мире и нашей стране стимулирует активный поиск методов действенной профилактики данного заболевания [2, 3, 16, 50]. В этой связи усилия ученых сосредоточены на уточнении факторов риска развития БА, вероятных и предположительных ее причинах [1]. В настоящей обзорной статье ставилась цель — обсудить возможность профилактики БА с помощью красного сухого вина и других алкогольных напитков.

Влияние алкоголя на развитие и течение БА продолжает обсуждаться в литературе

[36, 39]. С.И. Гаврилова [1] и О.С. Левин [5], основываясь на данных зарубежных авторов, сообщают, что регулярное употребление алкоголя в небольших дозах (1-2 стандартные дозы) может рассматриваться фактором, снижающим вероятность развития БА. При этом они не уточняют, какой алкогольный напиток имеется в виду, что может указывать на действие алкоголя в целом, а не его вид. Также эти авторы не приводят частоту приема алкоголя. Между тем, есть сведения, что красное сухое вино может оказывать защитное действие при этом заболевании за счет ресвератрола — полифенола, содержащегося в красном вине [9, 32, 46, 48].

Ранее мы указывали [4], что по некоторым данным [6, 7], коньяк и самогон при одинаковой крепости оказываются менее токсичны, чем водка, произведенная промышленным способом. Из этого наблюдения следует вывод, что продукты бродительного производства, не прошедшие глубокой дистилляции, могут содержать минорные примеси, уменьшающие токсичность этанола и/или ацетальдегида. Очевидно, это справедливо и в отношении красного сухого вина. Более того, следует ожидать, что эти примеси могут содержаться в большем количестве, чем в продуктах, прошедших дистилляцию.

С другой стороны, этанол и его метаболит ацетальдегид являются прямыми цитотоксичными ядами, значительно нарушающими все виды метаболизма, что в конечном итоге при злоупотреблении приводит к полиорганным поражениям [4, 52].

Биохимический аспект БА. Как известно, развитие БА обусловлено образованием группы патологических белков, объединяемых названием Аβ-амилоид [21, 34, 43]. Это белок с молекулярной массой 4200 из 39–42 аминокислот. Физиологическая роль Аβ амилоида не установлена. Аβ-амилоид является фрагментом трансмембранного белка-предшественника — APP (от англ. *Amyloid precursor protein*). APP — многодоменный трансмембранный белоксодержащий участок, богатый цистеином, «кислый» фрагмент и два предполагаемых участка гликозилирования по остаткам аспарагина во внеклеточном домене, в котором и локализован Аβ-амилоидный участок [11, 17].

APP метаболизируется двумя путями:

1) при физиологическом метаболизме Aβ-фрагмент, расположенный внутри APP, подвергается протеолизу внутри цепи с помощью γ-секретазы, в результате образуется два фрагмента: а) APPsα—N-концевой фрагмент— и

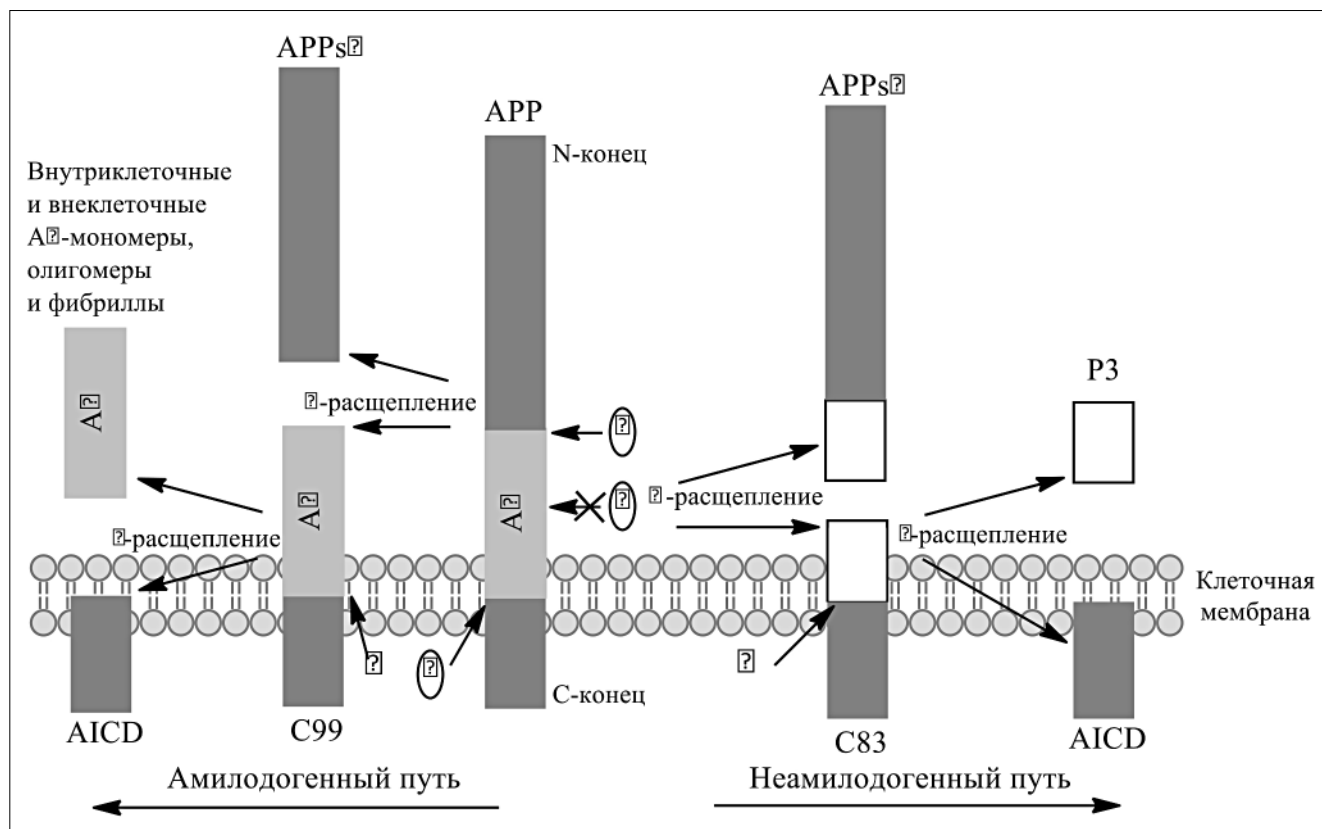
б) C83—C концевой фрагмент, который подвергается дальнейшему протеолизу на фрагменты P3 и AICD, N- и C-концевые соответственно (рис.);

2) патологический путь запускается при участии α- и β-секретаз и γ-протеазы, аккуратно «выстригающих» Aβ фрагмент из APP по —C—C— связям, при этом образуются две дополнительные субъединицы (APPsα и AICD, N- и C концевые соответственно) [55].

Обозначения: APP — трансмембранный белок-предшественник Aβ-амилоида, APPsα — N-концевая субъединица, образующаяся при физиологическом расщеплении APP по —C—C— связям; APPsβ — N-концевая субъединица, образующаяся при патологическом расщеплении APP; C83 — C-концевая субъединица из 83 углеродных остатков, образующаяся при физиологическом расщеплении APP по —C—C— связям; C99 — C концевая субъединица из 93 углеродных остатков, образу-

ющаяся при патологическом расщеплении APP по —C—C— связям; α-расщепление — CC-протеолиз, осуществляемый α-протеазой; β-расщепление — CC-протеолиз, осуществляемый β секретазой [45]; γ расщепление — CC-протеолиз, осуществляемый γ-секретазой; AICD — внутриклеточный фрагмент APP (APP IntraCellularDomain).

APP — трансмембранный гликопротеид, возможно, участвующий в нейропротекции, синаптической передаче, трансдукции сигнала и аксональном транспорте [10, 43]. Этот белок метаболизируется в двух путях — неамилоидогенном и амилоидогенном. В амилоидогенном пути APP последовательно расщепляется β-секретазой и γ-секретазой, что приводит к образованию Aβ-амиоида [22]. Расщепление β-секретазой — осуществляемое по —C—C— связям, а не по пептидным — происходит вне клетки с образованием растворимого внеклеточного фрагмента APPsβ и связанного с мембраной C концевой фрагмента — C99, содержащего 99 углеродных остатков [46], фрагмент C99 — субстрат для последующего расщепления γ-секретазой [15]. Продукты расщепления γ секретазы — эндоплазматический AICD фрагмент и амилоидные Aβ-пептиды переменной длины, главным образом 40 и 42 аминокислотных остатка [19, 56].



Метаболические пути белка-предшественника Aβ-амилоида (по С. Zhang et al., 2007, с пояснениями авторов)

В физиологическом пути APP катализируется  $\alpha$ -протеазой с образованием растворимого внеклеточного фрагмента APP<sub>s</sub> $\alpha$  и связанного с мембраной C-концевого фрагмента C83 — содержащего 83 углеродных остатка. Фрагмент C83 расщепляется  $\gamma$  секретазой с образованием AICD и р3 пептида, не вовлеченного в амилоидогенез [21].

Поскольку APP встречается в мембранах практически всех клеток, до недавнего времени а priori считалось, что этот процесс происходит непосредственно в нейронах головного мозга [10, 11]. Однако открытие, сделанное в Scripps Research Institute, ставит это убеждение под сомнение: введение мышам иматиниба (Гливек — новое противоопухолевое средство, разрешенное к клиническому применению), плохо проникающего через гематоэнцефалический барьер как у мышей, так и человека, и снижающего синтез А $\beta$ -амилоида как в клетках нейробластомы, трансфицированных APP, так и в бесклеточных экстрактах, полученных из трансфицированных клеток, дважды в день в течение семи дней резко сокращало количество А $\beta$ -амилоида не только в крови, но и в мозге, куда иматиниб не мог проникнуть. Авторы предполагают, что значительная часть амилоида мозга в этих опытах была синтезирована в печени, который затем транспортировался в мозг током крови [42]. Эффект иматиниба недавно был подтвержден [28], в том числе на 51 добровольце с хронической миелоидной болезнью [33].

APP является объектом значительных посттрансляционных модификаций: N- и O-гликозилирование [40], фосфорилирование и протеолитическое расщепление [34]. Большое число изоформ этого белка, как полагают, обусловлено альтернативным сплайсингом [28].

Как объект посттрансляционной модификации, APP интересен тем, что содержит значительное число остатков цистеина и аргинина, являющихся возможным объектом парабиохимического взаимодействия с ацетальдегидом. Кроме того, сложный ферментативный путь синтеза А $\beta$ -амилоида может быть точкой приложения веществ, блокирующих этот процесс.

Влияние красного сухого вина на течение БА. В 1991 г. основываясь на 13-летнем промежуточном наблюдении 36 000 французов, профессор Серж Рено (Serge Renaud) в передаче на американском радио сделал сенсационное заявление, что у потребляющих 1-2 бокала красного сухого вина в день заболеваемость сердечно-сосудистой патологией ниже, а продолжительность жизни дольше, по сравнению с выпивающими больше или меньше алкоголя. При этом суточный рацион французов в целом содержит больше жиров животного происхождения. Это заявление сразу же увеличило потребление красного вина

в США на 44%. В историю эта информация вошла как французский парадокс. Тем не менее, через восемь лет Malcolm Law и Nicholas Wald данные Serge Renaud подвергли сомнению, посчитав их ошибкой статистического исследования [30]. Потребление алкоголя/вина по состоянию на 2005 г. во Франции составляла 13,66/8,14 л на человека в год, России — 15,75/0,1, Люксембурге — 13,01/8,6, Чешской Республике — 16,45/2,3, Венгрии — 16,27/4,94, Германии — 12,81/3,15, Хорватии — 15,11/5,8, Великобритании — 13,37/3,53, США — 9,44/1,36 л на человека в год. В этих странах никакие подобные парадоксы не наблюдаются, в том числе и в Люксембурге, где уровень потребления алкоголя не отличается от Франции [52]. Таким образом, вопрос о защитном действии алкоголя вообще и красного вина в частности остается открытым и требует обсуждения.

Если красное вино или виноград действительно оказывают защитное действие при БА, то распространенность этой патологии во Франции должна быть ниже, чем в других странах. Но так ли это? Общая распространенность деменции составляет приблизительно 3,9% среди людей старше 60 лет, распространенность БА в Европе — 4,4%, США — 9,7%, развивающихся странах — 3,4% [16], что является отражением доли людей старше 60 лет в популяции. Данные о частоте деменции среди населения России 60 лет и старше удручающие — 10,4%, при этом сенильный тип БА диагностирован в 4,5%, «мягкая» сенильная деменция альцгеймеровского типа — в 2,7%, а клинически выраженная — в 1,8% [3]. По другим данным, в странах Восточной Европы (Белоруссия, Болгария, Молдавия, Польша, Румыния, Украина, Чехия, Словакия) распространенность БА составляет 7,2%, центральной Европы (Австрия, Венгрия, Германия, Латвия, Литва Эстония) — 4,7%, Западной Европы (Австрия, Андорра, Бельгия, Великобритания, Германия, Ирландия, Лихтенштейн, Люксембург, Монако, Нидерланды, Франция, Швейцария) — 4,8% [51]. То есть, распространенность БА во Франции, по видимому, заметно не отличается от других стран Западной и Центральной Европы, и только в Восточной Европе она высока, но меньше, чем в отдельно взятой России, где заболеваемость этой патологией сопоставима с США. Возможно, что данные об эпидемиологии БА в разных исследованиях различаются в связи с различающимися критериями диагностики этой патологии. Можно было бы думать, что различия распространенности БА связаны с различиями средней продолжительности жизни. В России живут меньше, следовательно, стареют быстрее, а БА прогрессирует быстрее. Но именно в России и США, где потребление красного вина минимально, наблюдает-

ся максимальная сопоставимая заболеваемость. Для сравнения согласно данным справочника ЦРУ CIA World Factbook, средняя продолжительность жизни в России 66,5 года (для мужчин — 60,1, женщин — 73,2), США — 78,5, а в Евросоюзе — 79,8 года [25], то есть заболеваемость БА, по-видимому, не зависит от средней продолжительности жизни, но зависит от числа лиц старше 60 лет в популяции.

На этом проблему положительного влияния красного вина на течение БА можно было бы оставить, если бы небольшое число статистических и экспериментальных данных из которых следует, содержащиеся в красном вине и винограде полифенолы действительно оказывают защитный эффект [22].

Наиболее вероятными кандидатами на роль биологически активных веществ винограда и красных вин названы ресвератрол и катехины: эпикатехин, цианидин, кверцетин. Однако, поскольку все четыре полифенола очень быстро метаболизируются, в первую очередь, подвергаясь О гидроксированию, либо сульфатированию в печени, биологически активны скорее не сами полифенолы, а их метаболиты. Также очевидно, что они могут легко образовывать производные с ацетальдегидом.

Ресвератрол — природный фитоалексин, выделяемый некоторыми растениями в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы. Основные метаболиты, идентифицированные в моче у людей после перорального приема синтетического ресвератрола: моносulfатресвератрола, две изомерных формы ресвератроламоноголукуронида, дигидроресвератроламоноголукуронида [50]. Механизм действия любых полифенолов всегда начинают объяснять с точки зрения их антиоксидантного действия, что вряд ли имеет смысл. К настоящему времени ясно, что идея окислительного стресса оказалась несостоятельной, поскольку ни в одном многоцентровом исследовании, общее число участников в которых уже превысило 1 млн человек, не было доказано защитное действие в отношении сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, либо другой патологии ни одного из известных антиоксидантов, ни каких-либо их сочетаний. Более того, в ряде мета-анализов было даже показано увеличение смертности в группе лиц, в основном онкологических больных, принимавших антиоксиданты [12, 31, 33, 37, 44, 47]. Между тем, антиоксиданты могут значительно ухудшать состояние этих больных [24, 49].

Тем не менее, обнаружены вполне реальные механизмы действия некоторых полифенолов, никак не связанные с их гипотетическим антиоксидантным действием.

Ресвератрол уменьшает накопление Аβ-амилоида в клеточных культурах [18, 26, 29, 41, 54], но

не блокирует его синтез [32]. Возможно, этот эффект реализуется через активацию плазминогена [8, 53]. Другим предполагаемым механизмом действия является влияние ресвератрола на пространственное положение одной из областей белка SIRT1, что увеличивает его активность. SIRT1 принадлежит к классу белков сиртуинов, являющихся гистоновыми деацетилазами и монорибозилтрансферазами. Сиртуин опосредованное деацетилирование сочетает в себе деацетилирование остатков лизина и гидролиз НАД, образующийся никотинамид ингибирует активность сиртуинов. Сиртуины регулируют процессы старения, транскрипции, апоптоза и сопротивляемость стрессу и могут быть использованы для увеличения продолжительности жизни. Активация белка SIRT1 супрессирует участки генома, ответственные за синтез APP [9, 14, 20, 23, 40].

Поскольку и ресвератрол и иматиниб уменьшают образование Аβ амилоида, ресвератрол прошел экспериментальную проверку как средство для лечения миеломной болезни. Несмотря на кажущиеся значительные различия химического строения, оба препарата способны образовывать близкие конформационные группы (схема) при минимуме энергии в молекуле (расчет структур осуществлен в Chem Bio Office). Однако в 2010 г. компания GlaxoSmithKline, занимавшаяся разработкой и продвижением препарата «Сиртрис» на основе ресвератрола, заявила о прекращении дальнейшей работы над этим препаратом, в связи со случаями острой почечной недостаточности, вызванной ресвератролом у наблюдаемых больных [28]. Кроме того, количество ресвератрола, содержащееся в красном вине, меньше, чем эффективные фармакологические дозы, найденные для синтезированного ресвератрола. Поэтому, проявляет ли ресвератрол самостоятельную фармакологическую активность при БА, или этот эффект есть результат синергизма нескольких веществ, содержащихся в красном вине, остается открытым.

Катехины, основные катехины вина представлены эпикатехином, цианидином и кверцетином (схема). Эти вещества быстро гликозилируются с образованием

3-О-гликозидов. Антиамилоидная активность доказана в прямом эксперименте на модели мышей со спонтанным синтезом Аβ амилоида для кверцетина-3-О-гликозида [22], но не для мальвидина 3,5 дигликозида, отличающегося наличием метилированных гидроксильных 3', 5' положений. Из этого наблюдения можно сделать вывод, что антиамилоидная активность, вероятно, зависит от наличия свободных гидроксильных в катехиновом кольце. То есть, эти биологически активные вещества, так же, как и катехоламины, должны взаимодействовать с белком.

Действительно, кверцетин-3-О-гликозид вмешивается в белок-белковое взаимодействие, необходимое для формирования Аβ амилоида [22].

Кроме катехинов есть, по крайней мере, еще одно интересное вещество, для которого установлена эффективность при БА — коричный альдегид. Как оказалось, он способен блокировать образование клубков из тау-белка, что является основным механизмом реализации молекулярного патогенеза БА. У людей, предрасположенных к развитию БА, тау-белок по какой то причине гиперфосфорилируется и не связывается с тубулиновыми микрофиламентами нейронов. Свободный тау-белок образует нерастворимые и не подверженные протеолизу клубки, что роднит эту патологию с болезнью Крейтцфельда-Якоба, единственное различие — отсутствие инфекционного характера БА. Коричный альдегид связывается с двумя остатками аминокислоты цистеина тау-белка, которые особенно уязвимы для связывания с Аβ-амилоидом, тем самым нарушает образование агрегатов тау-белка [38]. Как оказалось, аналогичный коричному альдегиду механизм действия в отношении тау-белка наблюдается у эпикатехина [17].

Последний катехин из группы антоцианов — циандин — также обсуждается как возможный кандидат на роль препарата, эффективного при БА. В самом деле, между эпикатехином, кверцетином и цианидином нет значительных различий в химическом строении. Сообщается что, в экстракте черного риса обнаружены два антоцианина — цианидин-3-О-гликозид и петунидин-3-О-гликозид. Последний вряд ли обладает интересующей биологической активностью, поскольку содержит метилированный гидроксил в 5' положении. Добавление этого экстракта в корм дрозофилам увеличивало продолжительность жизни мух с 44 до 50 дней. Оба выделенных соединения подавляли экспрессию гена Мафусаил (gene Methuselah) в соответствии с механизмом, который, как ранее было продемонстрировано, способствует увеличению продолжительности жизни [56].

Таким образом, красное вино, черный рис и кора содержат биологически активные вещества, разными способами препятствующие развитию молекулярного патогенеза БА, поэтому желательно их совместное применение при этой патологии. Но, возникает закономерный вопрос, как влияет этиловый алкоголь на формирование амилоида и течение БА? Поскольку это заболевание является нейродегенеративным, а на заключительной стадии алкоголизма, как правило, сопровождается развитием алкогольной энцефалопатии [13], то, на первый взгляд, этанол красного вина должен уменьшать положительное действие полифенолов и от него желательно бы избавиться. Тем не менее, такое предположение кажется несостоятельным.

В эксперименте введение β-амилоида в культуру нейронов вызывало быструю гибель клеток, тогда как добавление этанола до концентрации 10 ммоль/л предотвращало формирование устойчивых димеров β-амилоида, защищая культуру нейронов. Как было доказано *in vitro*, защитный эффект был обусловлен тем, что молекулы β-амилоида не формируют устойчивых мультимеров в присутствии этанола [36]. Вызовет ли алкоголь защитный или токсический эффект при БА, видимо, зависит от концентрации потребляемого алкоголя, протекция наблюдается при потреблении алкогольных напитков низкой крепости [13].

Обзор литературы, посвященный проблеме оценки риска потребления алкоголя при БА, не дал однозначного ответа о пользе или вреде этилового алкоголя при этой патологии. Так авторами [39] было обнаружено семь статей, в которых приводились данные подтверждающие, что алкоголь уменьшает риск развития БА, в трех — потребление алкоголя увеличивало риск формирования этой патологии, тогда как еще в девяти — алкоголь не оказывал влияния на формирование БА. Возможно, различия исходов этих исследований было обусловлены тем, что авторы не учли в составе каких напитков потреблялся алкоголь; какова была суточная доза потребляемого алкоголя в пересчете на абсолютный; какова была крепость напитков; как долго и с какой частотой они потреблялись.

Подытоживая обзор, правомерно сделать вывод, что алкоголь не должен использоваться в качестве средства, уменьшающего риск развития БА. Тем не менее, его сочетание с полифенолами, как растворителя полифенолов, возможно, усиливающее их действие, он должен быть апробирован в эксперименте.

## Список литературы

1. Гаврилова С.И. Деменция при болезни Альцгеймера // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 359–377.
2. Голенков А.В., Малышкина Ю.Н., Сподина Е.А., Ундеров Д.А. Ошибки в диагностике и лечении болезни Альцгеймера // Вестник Чувашского университета, — 2013. — №3. — С. 397–401.
3. Калын Я.Б., Гаврилова С.И. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты болезни Альцгеймера // Психиатрия. — 2008. — №4–6 (34–36). — С. 7–12.
4. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Минорные примеси потребляемого алкоголя как причина смертности населения // Наркология. — 2013. — №9. — С. 66–70.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 256 с.
6. Нужный В.П., Забирова И.Г., Суркова Л.А. и соавт. Сравнительное экспериментальное исследование острого и подострого токсического действия коньяка и виски // Наркология. — 2002. — № 10. — С. 46–52.

7. Нужный В.П., Савчук С.А., Демешина И.В. и соавт. Химический состав, острая и подострая токсичность крепких алкогольных напитков домашнего изготовления (самогоны) // Государственный комитет по стандартизации и метрологии РФ. Академия стандартизации, метрологии и сертификации (учебная). Проблемы идентификации алкогольсодержащей продукции: Сб. трудов. Госстандарт России. — М., 2001. — С. 138–154.
8. Abou-Agag L.H., Aikens M.L., Tabengwa E.M. et al. Polyphenolics increase t-PA and u-PA gene transcription in cultured human endothelial cells // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Vol. 25, №2. — P. 155–162.
9. Anekonda T.S. Resveratrol — a boon for treating Alzheimer's disease? // *Brain Res. Rev.* — 2006. — Vol. 52, №2. — P. 316–326.
10. Annaert W., De Strooper B. A cell biological perspective on Alzheimer's disease // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2002. — №18. — P. 25–51.
11. Beel A.J., Mobley C.K., Kim H.J. et al. Structural studies of the transmembrane C-terminal domain of the amyloid precursor protein (APP): does APP function as a cholesterol sensor? // *Biochemistry.* — 2008. — Vol. 47, №36. — P. 9428–9446.
12. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C. Antioxidant supplements to prevent mortality // *JAMA.* — 2013. — Vol. 310, №11. — P. 1178–1179. — doi: 10.1001/jama.2013.277028.
13. Brust J.C. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2010. — Vol. 7, №4. — P. 1540–1557. — doi: 10.3390/ijerph7041540.
14. Chen D., Steele A.D., Lindquist S., Guarente L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1 // *Science.* — 2005. — Vol. 310, №5754: 1641.
15. Edbauer D., Winkler E., Regula J.T. et al. Reconstitution of gamma-secretase activity // *Nat. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 5, №5. — P. 486–488.
16. EpiCast Report: Alzheimer's disease. — Epidemiology Forecast to 2022. — Global Data, 2013. — 46 p.
17. George R.C., Lew J., Graves D.J. Interaction of cinnamaldehyde and epicatechin with tau: implications of beneficial effects in modulating Alzheimer's disease pathogenesis // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — Vol. 36, №1. — P. 21–40. — doi: 10.3233/JAD-122113.
18. Gorman P.M., Kim S., Guo M. et al. Dimerization of the transmembrane domain of amyloid precursor proteins and familial Alzheimer's disease mutants // *BMC Neurosci.* — 2008. — Jan 30; 9:17. — doi: 10.1186/1471-2202-9-17.
19. Gu Y., Misonou H., Sato T. et al. Distinct intramembrane cleavage of the beta-amyloid precursor protein family resembling gamma-secretase-like cleavage of Notch // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, №38. — P. 35235–35238.
20. Guarente L. Calorie restriction and SIR2 genes — towards a mechanism // *Mech. Ageing. Dev.* — 2005. — Vol. 126, №9. — P. 923–928.
21. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science.* — 2002. — Vol. 297, №5580. — P. 353–356.
22. Ho L., Ferruzzi M.G., Janle E.M. et al. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease // *FASEBJ.* — 2013. — Vol. 27, №2. — P. 769-781. — doi: 10.1096/fj.12-212118.
23. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan // *Nature.* — 2003. — Vol. 425, №6954. — P. 191–196.
24. <http://rsob.royalsocietypublishing.org/content/3/1/120144.full.pdf+html> and so on.
25. <http://www.ciaeworldfactbook.us/>.
26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2071909/pdf/1750-1326-2-15.pdf>.
27. Hussain I., Fabrigue J., Anderes L. et al. The role of  $\gamma$ -secretase activating protein (GSAP) and imatinib in the regulation of  $\gamma$ -secretase activity and amyloid- $\beta$  generation // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, №4. — P. 2521–2531. — doi: 10.1074/jbc.M112.370924.
28. Jarvis L. GSK Abandons Resveratrol, focuses on next generation compounds // *Chemical & Engineering News.* — 2010. — <http://cenblog.org/the-haystack/2010/12/gsk-abandons-resveratrol-focuses-on-next-generation-compounds/>.
29. Künig G., Salbaum J. M., Wiestier O. et al. Alternative splicing of the beta A4 amyloid gene of Alzheimer's disease in cortex of control and Alzheimer's disease patients // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1991. — Vol. 9, №3. — P. 259–262.
30. Law M., Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318, №7196. — P. 1471–1476.
31. Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M. et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294, №1. — P. 56–65.
32. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, №45. — P. 37377-37382.
33. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142, №1. — P. 37–46.
34. Olsson B., Legros L., Guilhot F. et al. Imatinib treatment and A $\beta$ 42 in humans // *Alzheimers Dement.* — 2013. Dec 10. — pii: S1552-5260(13)02839-2. — doi: 10.1016/j.jalz.2013.08.283.
35. Oltersdorf T., Ward P.J., Henriksson T. et al. The Alzheimer amyloid precursor protein. Identification of a stable intermediate in the biosynthetic/degradative pathway // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, №8. — P. 4492–4497.
36. Ormeco D., Romero F., Lypez-Fenner J. et al. Ethanol reduces amyloid aggregation in vitro and prevents toxicity in cell lines // *Arch. Med. Res.* — 2013. — Vol. 44, №1. — P. 1–7. — doi: 10.1016/j.arcmed.2012.12.004.
37. Orrell R.W., Lane R.J., Ross M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 24, №1:CD002829.
38. Peterson D.W., George R.C., Scaramozzino F. et al. Cinnamon extract inhibits tau aggregation associated with Alzheimer's disease in vitro // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — Vol. 17, №3. — P. 585–597. — doi: 10.3233/JAD-2009-1083.
39. Piazza-Gardner A.K., Gaffud T.J., Barry A.E. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review // *Aging. Ment. Health.* — 2013. — Vol. 17, №2. — P. 133–146. — doi: 10.1080/13607863.2012.742488.
40. Rodgers J.T., Lerin C., Haas W. et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1 // *Nature.* — 2005. — Vol. 434, №7029. — P. 113–118.
41. Selkoe D.J., Podlisny M.B., Joachim C.L. et al. Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer's disease Occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural

tissues // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — Vol. 85, №19. — P. 7341–7345.

42. Sisodia S.S. Biomedicine. A cargo receptor mystery APParently solved? // Science. — 2002. — Vol. 295, №5556. — P. 805–807.

43. Sutcliffe J.G., Hedlund P.B., Thomas E.A. et al. Peripheral reduction of  $\beta$ -amyloid is sufficient to reduce brain  $\beta$  amyloid: Implications for Alzheimer's disease // J. Neurosci. Research. — 2011. — V. 89, №6. — P. 808–814. — doi: 10.1002/jnr.22603.

44. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene cancer prevention study group [No authors listed] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330, №15. — P. 1029–1035.

45. Vassar R., Bennett B.D., Babu-Khan S. et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE // Science. — 1999. — Vol. 286, №5440. — P. 735–741.

46. Vingdoux V., Dreses-Werringloer U., Zhao H. et al. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease // BMC Neuroscience. — 2008. — №9 (Suppl 2). — S6. — doi: 10.1186/1471-2202-9-S2-S6.

47. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials // Lancet. — 2003. — Vol. 361, №9374. — P. 2017–2023.

48. Walle T., Hsieh F., DeLegge M.H. et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans // Drug Metab. Dispos. — 2004. — Vol. 32, №12. — P. 1377–1382.

49. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current in curability of metastatic cancers // Open Biology. — 2013. — Vol. 3, №1:120144. — doi: 10.1098/rsob.120144.

50. Wenzel E., Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol // Mol. Nutr. Food Res. — 2005. — Vol. 49, №5. — P. 472–481.

51. World Alzheimer Report: Ed. prof. M. Prince, J. Jackson. — UK, London, Alzheimer's disease international, 2009. — 92 p.

52. World Health Organization Global status report on alcohol and health. — LIV ComSarL, Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland, 2011. — 286 p.

53. Yang S.H., Kim J.S., Oh T.J. et al. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using a cDNA microarray // Int. J. Oncol. — 2003. — Vol. 22, №4. — P. 741–750.

54. Yu C., Kim S.H., Ikeuchi T. et al. Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, №47. — 43756–43760.

55. Zhang C., Khandelwal P.J., Chakraborty R. et al. An AICD-based functional screen to identify APP metabolism regulators // Mol. Neurodegener. — 2007. — Vol. 24; 2:15. — 19 p. — (page number not for citation purposes). — doi: 10.1186/1750-1326-2-15.

56. Zuo Y., Peng C., Liang Y. et al. Black rice extract extends the lifespan of fruit flies // Food Funct. — 2012. — Vol. 3, №12. — P. 1271–1279. — doi: 10.1039/C2FO30135K.

## Effects of red dry wines and other alcoholic drinks in the prevention of alzheimer's disease dementia and brain pathology: obvious, doubtful and unknown

**KOZLOV V.A.**

Dr. Med. Sci., Professor of chemistry and biosynthesis chair I.Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University, Cheboksary; e-mail: pooh12@yandex.ru

**GOLENKOV A.V.**

Dr. Med. Sci., Professor, Head of chair of Psychiatry and Medical Psychology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: golenkovav@inbox.ru

**SAPOZHNIKOV S.P.**

Dr Med Sci, Professor, Head of Biology Department, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: adaptagon@mail.ru

*In the article the possibility of prevention of Alzheimer's disease (AD) by means of red dry wine and other alcoholic drinks is discussed. The literature review from the biochemical point of view didn't give a definite answer about advantage or harm of ethyl alcohol at this pathology. According to the authors of the article, alcohol (including red dry wine) shouldn't be used as the means reducing risk of AD development. However its combination with polyphenols can be approved in an experiment.*

**Key words:** Alzheimer's disease, alcohol, red dry wine, prevention.