

СТАРЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-71-79

УДК: 616-092.11

Чердак М.А.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Старение головного мозга является неотъемлемой частью старения организма и во многом определяет успешность общего старения и качество жизни пожилого человека. Под старением головного мозга понимают сложный многофакторный процесс, протекающий в несколько этапов на протяжении всей жизни человека, который включает в себя изменения как на субклеточном, тканевом, так и органном уровнях, опосредующие определенные изменения нейрофизиологических, в том числе когнитивных функций. В обзоре приведены актуальные данные по морфологическим и физиологическим изменениям, наблюдаемым при естественном старении; обсуждаются различные фенотипы старения головного мозга, включая как патологически ускоренное, так и «сверхнормальное» старение; поднимаются вопросы границы между нормой и патологией в контексте изменений, наблюдаемых при старении головного мозга; рассматриваются факторы как ускоряющие, так и замедляющие процессы старения головного мозга; связь естественного старения с нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: старение; головной мозг; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; цереброваскулярные заболевания; пожилые.

Для цитирования: Чердак М.А. Старение головного мозга. *Проблемы геронтологии*. 2023; 2: 71–79. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-71-79

BRAIN AGING

Cherdak M.A.

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University Moscow, Russia

Abstract

Brain aging is part of the aging of the whole body, largely determining the success of general aging and the quality of life of an older person. Brain aging is a complex multifactorial process that occurs throughout a human's life, which includes changes at subcellular, tissue, and organ levels as well as at physiological level, mediating changes in neurophysiological (cognitive) functions. The review provides up-to-date data on morphological and physiological changes observed during natural aging; various phenotypes of brain aging are discussed, including

both pathologically accelerated and «supernormal» aging; questions of the division between the norm and pathology are raised in the context of changes observed during brain aging; the factors both accelerating and decelerating the aging processes of the brain are considered along with linkage of natural aging with neurodegenerative and cerebrovascular diseases.

Keywords: aging; brain; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; cerebrovascular disorders; older adults.

For citation: Cherdak M.A. Brain aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 71–79. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-71-79

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с докладом ООН к 2050 году каждый 6-й человек в мире будет старше 60 лет (при этом по данным на 2019 год к лицам пожилого и старческого возраста относился каждый 11-й) [1]. Прогрессирующее старение популяции не только развитых, но и развивающихся экономик становится вызовом современной цивилизации и заставляет ученых обращать более пристальное внимание на проблемы и болезни, ассоциированные со старением, и более тщательно исследовать общие закономерности естественного (нормального) старения.

В целом причины старения организма принято рассматривать с двух основных точек зрения:

1. Старение — детерминированный процесс, результат закономерной реализации программы, заложенной в генетическом аппарате.

2. Старение — результат постепенного разрушения организма, вызванного различными факторами, действие которых повторяется и накапливается в течение всей жизни.

Указанные механизмы справедливы и для нервной системы, в частности для головного мозга, старение которого неизбежно сопутствует другим возрастным изменениям организма, влияет на общие процессы старения тела и во многом определяет успешность адаптации пожилого человека к его естественным изменениям.

ИЗМЕНЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ

Под старением головного мозга понимают сложный многофакторный процесс, который начинается в раннем периоде жизни, прогрессирует с увеличением возраста и включает в себя изменения на всех уровнях организации — от субклеточного до органического. В процессе старения головной мозг претерпевает структурные (морфологические), нейромедиаторные, метаболические и функциональные изменения [2]. Клинически это проявляется снижением нейрофизиологических показателей, ассоциированных с когнитивной деятельностью.

Известно, что когнитивные расстройства, в том числе достигающие уровня деменции, входят в состав наиболее распространенных гериатрических синдромов, ассоциированных со старением и оказывающих существенное влияние на качество жизни пожилых. В то же время популяционные исследования показывают, что старение само по себе влияет лишь на определенные когнитивные характеристики, а именно темп и активность психических процессов [3], что вторично оказывает влияние на реализацию зрительно-пространственных функций и показатели запоминания. Тем не менее заученный материал (понимание грамматических конструкций, словарный запас, представления о пространстве, семантическая память, двигательные навыки) остается сохранным на протяжении всей жизни [4]. Отрицательные изменения таких когнитивных показателей свидетельствуют о присоединении какого-либо заболевания, сопровождающегося когнитивными расстройствами.

Нейровизуализационные маркеры старения головного мозга

Широкое внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) вносит большой вклад в понимание изменений, наблюдающихся с возрастом. Данный неинвазивный метод не связан с использованием ионизирующего излучения, что позволяет применять его у пациентов различных возрастных групп, в том числе у беременных. МРТ головного мозга активно используется в изучении возрастных изменений и старения нервной системы [5]. Было установлено, что у лиц без каких-либо патологических симптомов старение сопряжено с рядом нейровизуализационных изменений, включающих атрофию серого и белого вещества, комплементарное расширение желудочковой системы и борозд, изменения микроциркуляторного русла с формированием микрогеморрагий, асимптомных («немых») лакунарных инфарктов, очаговых и диффузных изменений белого вещества, или лейкоареоза (см. рисунок 1 и рисунок 2) [5]. Коллаборация специалистов в области нейровизуализации привела к созданию открытой базы данных с кумуляцией значительного массива данных (123 984 записей МРТ 101 457 человек

в возрасте от 115 суток от момента зачатия до 100 лет) [6], на основе которого были разработаны центильные карты старения головного мозга. Функция данных карт схожа с росто-весовыми центильными таблицами, используемыми в педиатрии. Карты отражают среднюю динамику различных структурных компонентов головного мозга (объемов серого или белого вещества, коры различных анатомических зон, желудочковой системы) на протяжении жизни человека. Известно, что морфологическая структура головного мозга вариабельна. В клинической практике нередко диссоциация между выраженностью неврологического/когнитивного дефицита и нейровизуализационной картиной, когда при наличии выраженных очаговых или атрофических изменений пациент является клинически бессимптомным, и, наоборот, при выраженной клинической симптоматике признаки структурной патологии по данным МРТ могут отсутствовать. Это значительно затрудняет изучение возрастных аспектов изменения головного мозга. Создание карт старения позволило выявить новые опорные точки в развитии центральной нервной системы (ЦНС), стандартизировать оценку атипичных вариантов строения головного мозга, в том числе при ряде нервно-психических расстройств, включая заболевания как раннего возраста (например, аутизм), так и позднего возраста (умеренное когнитивное расстройство, болезнь Альцгеймера).

В ходе разработки указанных карт старения было показано, что различные участки головного мозга достигают пиковых показателей в разных возрастных точках. Так, максимальные значения толщины коры головного мозга достигаются к раннему детскому возрасту, а после на протяжении всей последующей жизни толщина коры неуклонно уменьшается. Пиковые значения объема серого вещества отмечают в возрасте 6 лет, объемов мозжечка, подкорковых ганглиев — в подростковом возрасте, объема белого вещества — в 25–30 лет [6]. В целом это согласуется с полученными данными лонгитудинальных и поперечных исследований о максимальных значениях нейродинамических показателей, которые также характерны для лиц в возрасте 20–30 лет и косвенно свидетельствуют о роли коннектома (всей совокупности нейронных связей, опосредуемых белым веществом) в когнитивной деятельности человека [4].

В то же время, показано, наиболее ярко возраст-ассоциированные когнитивные изменения становятся заметны после 50–60 лет [3], что сопровождается стремительным нарастанием атрофических изменений и увеличением объема желудочковой системы, по данным МРТ [6].

Возрастные изменения серого вещества головного мозга

Интересно, что нарастание атрофических изменений в веществе головного мозга происходит неоднородно. Например, атрофия серого вещества и коры головного мозга лишь на 10% определяет гибель нейронов [7]. Так, на микроструктурном

уровне на тела нейронов приходится лишь 16% серого вещества, остальные около 29% — на отростки нервных клеток (аксоны и дендриты), 55% объема серого вещества представлено глией и внеклеточным матриксом [2]. С возрастом отмечается не столько гибель, сколько уменьшение объема тел нейронов, деарборизация дендритов, что объясняют замедлением метаболических процессов и митохондриальной дисфункцией [2,8]. Возраст-ассоциированный процесс деарборизации соответствует постепенной утрате шипиков дендритов и уменьшению числа синаптических контактов [9]. Есть мнение, что число синаптических контактов определяет эффективность работы коннектома головного мозга, а постепенная деградация коннектома — важная составляющая возрастного когнитивного снижения. Описанным негативным изменениям тел и отростков нейронов способствуют функциональные сдвиги в макро- и микроглии: показано, что астроциты, в норме выполняющие функцию поддержания гомеостаза ЦНС, подавления нейровоспаления и поддержания целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), у лиц пожилого возраста не только хуже выполняют свои обычные функции, но продуцируют нейротоксические соединения, провоцирующие гибель как нейронов, так и олигодендроцитов [10].

Одним из маркеров старения головного мозга является отложение в тканях мозга аномальных белков, появление которых объясняется несколькими механизмами. Во-первых, прогрессирующей с возрастом дисфункцией митохондрий, что опосредует развитие оксидативного стресса, нарушение функций протеасом, которые играют важную роль в расщеплении белков с целью их последующего выведения из ЦНС [2]. Во-вторых, дисфункцией лимфатической системы, ответственной за выведение аномальных белков за пределы ГЭБ [11]. Конформационно неполноценные, неправильно сложенные белки обладают токсическими свойствами и инициируют каскад патологических процессов, способствующих разрушению нейронов и распространению внутри- и внеклеточных скоплений данных белков. Наиболее часто у лиц пожилого и старческого возраста при патологоанатомическом исследовании в головном мозге выявляют бета-амилоид и тау-протеин. Взаимосвязь между указанными соединениями является сложной. Так, внеклеточные скопления бета-амилоида встречаются у относительно здоровых лиц старшей возрастной группы (диагностика амилоидных бляшек при жизни пациента возможна путем проведения позитронно-эмиссионной томографии с лигандами к амилоиду). В то же время формирование амилоидных скоплений потенцирует развитие таупатии с появлением внутриклеточных нейрофибриллярных клубков и опосредует последующую дегенерацию нейрона. Показано, что таупатия сама по себе ускоряет дальнейшее образование амилоидных бляшек, что становится причиной резкого нарастания патологических изменений. По состоянию на текущий момент отложение бета-амилоида в тканях головного мозга

считается предиктором развития в будущем болезни Альцгеймера [12]. В то же время развитие когнитивных нарушений напрямую коррелирует не с амилоидной патологией, а с отложением тау-белка [2].

Возрастные изменения белого вещества головного мозга

Старение белого вещества головного мозга ассоциировано с такими патологическими процессами, как атрофия, демиелинизация, патология сосудов, нейровоспаление. Атрофия белого вещества выражается в уменьшении его объема с возрастом. Причем если с 30 до 70 лет объем белого вещества снижается на 5,6–6,4%, то с 70 до 80 лет темп атрофических изменений резко нарастает, достигая 21,6–25,0% [13]. Наиболее ярко возрастные изменения белого вещества, представленные в основном миелинизированными и немиелинизированными аксональными проекциями нейронов в плотном ложе микроглиальных клеток, отмечаются в передних отделах головного мозга [14,15]. Также старение головного мозга сопряжено с появлением структурных изменений белого вещества, описываемых при МРТ-исследовании как лейкоареоз, микрокровоизлияния, лакунарные инфаркты. Важно, что указанные изменения могут быть признаком цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, поэтому выявление их при проведении МРТ у здоровых в остальном людей ставит перед исследователями вопросы, действительно ли эти признаки нормальны или говорят о латентно протекающем заболевании.

Лейкоареоз — очаговые изменения в виде гиперинтенсивности сигнала от белого вещества на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR (от англ. «Fluid attenuation inversion recovery» — последовательность инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости) — является самым частым вариантом находки, ассоциированной со старением, при проведении МРТ головного мозга. Морфологическим субстратом подобных очаговых изменений являются демиелинизация, глиоз, нарушение проницаемости ГЭБ с развитием отека, в последнем случае такие изменения могут носить обратимый характер [16]. В исследовании LADIS («Leukoaraiosis And Disability Study»), посвященном оценке взаимосвязи между распространенностью очаговых изменений белого вещества и риском инвалидизации пожилых, было показано, что даже клинически бессимптомный выраженный лейкоареоз (с наличием многочисленных сливных очагов) в два раза увеличивает риск наступления зависимости от помощи окружающих в течение ближайших трех лет [17]. В многочисленных исследованиях показано, что интенсивность лейкоареоза у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), а также сосудистыми когнитивными расстройствами тесно коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений, а у здоровых лиц — с особенностями выполнения тестов, оценивающих нейродинамические показатели и регуляторные функции [18–20]. У пациентов

с болезнью Альцгеймера наличие сопутствующих изменений белого вещества головного мозга также ускоряет развитие инвалидизации и служит предиктором утраты способности к выполнению отдельных видов повседневной активности [21]. В лонгитудинальном исследовании со сроком наблюдения 4 года (средний возраст испытуемых 73 года, 82% на момент включения в исследование не имели когнитивных нарушений, у 13% было диагностировано умеренное когнитивное расстройство) выявление лейкоареоза в исходном состоянии было ассоциировано с последующим развитием кортикальной атрофии, типичной для болезни Альцгеймера [22].

Возрастные изменения сосудов головного мозга

Другие морфологические изменения белого вещества (церебральные микрокровоизлияния, лакунарные кисты) также опосредованы изменениями сосудов головного мозга, что требует сперва обратиться к обсуждению естественных изменений сосудистой стенки, наблюдающихся при старении. Сосуды головного мозга с возрастом изменяются так же, как и сосуды остальных частей тела. Изменения в сосудистой стенке связаны с ее утолщением и потерей эластичности за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, кальциноза, фрагментации эластина, фиброза, изменений свойств коллагена под действием конечных продуктов гликирования, что выражается в нарастании жесткости (ригидности) сосудистой стенки [23]. В головном мозге это приводит к ряду неблагоприятных последствий, таких как развитие «эффекта цунами» в отношении паренхимы головного мозга (за счет потери амортизирующих свойств сосудистой стенки) с расширением периваскулярных пространств, истончением малых сосудов, а также нарушение феномена функциональной гиперемии (заключающегося в способности головного мозга перераспределять кровоток в участки, наиболее функционально активные в конкретный момент времени). Выраженность ригидности сосудистой стенки используется в качестве маркера сосудистого возраста и оценивается по изменению скорости распространения пульсовой волны [24]. Показано, что ригидность церебральных сосудов ассоциирована не только с нейровизуализационными признаками старения головного мозга (в первую очередь лейкоареозом, церебральными микрокровоизлияниями и асимптомными «немыми» инфарктами), но также и с клиническими проявлениями — риском когнитивных нарушений и деменции [25].

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) — важный показатель старения головного мозга. Как правило, они не видны при стандартных режимах МРТ (T1, T2, FLAIR). Визуализировать их можно по отложениям гемосидерина в режимах T2* (градиент-эхо) или SWI (от англ. «susceptibility weighted imaging» — изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Было показано, что асимптомные ЦМК выявляются у каждого 10-го здорового человека в возрасте 40 лет и старше, причем распространенность

их существенно нарастает в пожилом и старческом возрасте (среди лиц 60–69 лет распространенность ЦМК составляет 18,4%, а среди лиц 80–97 лет — 38,1%) [5]. Значительно нарастает частота возникновения ЦМК у пациентов с различными заболеваниями головного мозга. Так, у пациентов с геморрагическим инсультом распространенность ЦМК достигает 80%, при инфаркте мозга — до 71%, у пациентов с когнитивными расстройствами и деменцией — до 46% в зависимости от ее этиологии и выраженности когнитивной дисфункции [26].

Лакунарные инфаркты — отграниченные кистозные образования, возникающие при закупорке пенистрирующих артерий Виллизиевого круга, — также являются маркером микроциркуляторного повреждения. Они гораздо чаще выявляются у лиц с сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, фибрилляция предсердий. Остается дискуссионным вопрос, допустимо ли считать наличие лакунарных кист вариантом нормального старения головного мозга. Вероятно, их следует трактовать как латентно протекающее цереброваскулярное заболевание, требующее от лечащего врача назначения такому пациенту соответствующего дообследования с последующим определением дальнейшей тактики ведения. Тем не менее лонгитудинальные исследования показывают, что в общей популяции лиц в возрасте 60–64 лет распространенность лакунарных инфарктов составила 7,8%, с увеличением числа лакун на 1,6% каждый год последующего наблюдения [5]. Лакунарные инфаркты обычно сопутствуют другим структурным изменениям белого вещества, в частности лейкоареозу, при этом они также служат предиктором риска инвалидизации, независимо от выраженности лейкоареоза, более значимо влияя на риск интеллектуальной дисфункции [27].

ФЕНОТИПЫ СТАРЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Как уже было сказано, патоморфологические исследования демонстрируют широкую вариабельность признаков старения компонентов головного мозга у лиц пожилого и старческого возраста без сопутствующих симптомов неврологических и нейрокогнитивных расстройств. Это позволило ученым выделить несколько фенотипов старения головного мозга. Помимо среднестатистической условной нормы можно выделить лиц с ускоренными темпами старения нервной системы, вплоть до развития клинической картины каких-либо заболеваний ЦНС, и лиц с так называемым «сверхнормальным», или «сверхуспешным», старением.

Факторы ускоренного и замедленного старения головного мозга

Изучение типов старения головного мозга позволило выделить различные группы факторов, часть

из которых оказывает протективное действие и снижает темпы нарастания патологических изменений с возрастом. Другая же группа включает факторы риска, существенно ускоряющие возрастные изменения тканей головного мозга. Подробный анализ факторов, имеющих отрицательное и положительное влияние на процессы старения головного мозга, был выполнен в систематическом обзоре данных 52 клинических исследований [28]. В указанный систематический обзор включались исследования, в которых оценка возраста головного мозга выполнялась по данным нейровизуализации, в большинстве исследований имелась группа сравнения.

Среди факторов, негативно влияющих на старение головного мозга, были выделены [28]:

1. Психические расстройства. Например, шизофрения, отрицательное влияние которой в виде ускоренного старения мозга было показано в 8 исследованиях. Большое депрессивное расстройство, в том числе была показана корреляция между баллами по шкале оценки тяжести депрессии и степенью возрастных изменений мозга.

2. Неврологические заболевания. Большая часть исследований была сфокусирована на умеренном когнитивном расстройстве, болезни Альцгеймера и эпилепсии. Наиболее ярко в проспективных исследованиях ускоренное старение головного мозга было продемонстрировано для пациентов с прогрессирующим недементными когнитивными нарушениями в деменцию за период, охваченный наблюдением. В случае с эпилепсией — наиболее выраженным ускоренное старение головного мозга было у пациентов с эпилепсией, рефрактерной к противосудорожной терапии. Негативное влияние на процессы старения мозга было продемонстрировано для пациентов с черепно-мозговыми травмами, рассеянным склерозом, цереброваскулярными заболеваниями.

3. Инфекционные заболевания. Вирус иммунодефицита человека: в различных исследованиях были показаны связь старения с вирусной нагрузкой, наличием синдрома приобретенного иммунодефицита, числом лет с момента постановки диагноза, числом CD4-лимфоцитов.

4. Метаболические заболевания. Сахарный диабет II типа, ожирение: индекс массы тела во всех исследованиях коррелировал со скоростью старения головного мозга, с небольшими различиями между проведенными исследованиями по сопутствующему влиянию пола пациентов.

5. Вредные привычки. Курение и употребление алкоголя.

6. Генетические факторы. Носительство аллеля эпсилон-4 гена апополипротеина E (APOE4), мутации генов MAPT и TREK-1.

7. Гендерная принадлежность. В ряде работ показаны более быстрые темпы нарастания как морфологических, так и функциональных возрастных изменений головного мозга у мужчин.

Помимо факторов риска в обсуждаемом систематическом обзоре удалось выделить и протективные факторы, среди которых [28]:

1. Определенные виды профессиональной деятельности. В немногочисленных исследованиях было показано замедление процессов старения головного мозга у медицинских работников и музыкантов, причем музицирование оказывало положительный эффект как у профессиональных музыкантов, так и у любителей.

2. Физическая нагрузка. Например, был показан протективный эффект ходьбы по лестнице.

3. Более высокий уровень образования.

В целом анализ перечисленных факторов, замедляющих и ускоряющих старение головного мозга, в достаточно высокой степени схож с известными факторами риска когнитивных расстройств и деменции. Под деменцией понимают синдром инвалидирующих когнитивных нарушений, развивающихся в рамках различных заболеваний ЦНС, наиболее распространенными из которых являются нейродегенеративные, цереброваскулярные заболевания и их различные комбинации (смешанная деменция).

Наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием лиц пожилого и старческого возраста является болезнь Альцгеймера [29]. Анализ ключевых патологических изменений при болезни Альцгеймера показывает, что в целом они в значительной мере схожи с изменениями, наблюдаемыми при естественном старении. Это касается и укорочения теломера, и митохондриальной дисфункции, и накопления патологических белков, и нарушения межклеточного взаимодействия, и атрофии вещества мозга, вторичной по отношению к нейродегенерации [30]. Таким образом, болезнь Альцгеймера рассматривается как модель патологически ускоренного старения головного мозга. А разрабатываемые методы терапии и профилактики болезни Альцгеймера потенциально могут иметь важное значение для пациентов из групп риска ускоренного старения мозга в целом.

«Сверхнормальное» старение головного мозга

Отдельного рассмотрения заслуживает обратная ситуация, когда старение головного мозга оказывается резко замедленным, становясь «сверхнормальным». Подобные лица демонстрируют отсутствие возрастного когнитивного снижения, хорошо справляясь с тестами на эпизодическую память. Показатели нейродинамики и регуляторных функций у них не только не хуже, но зачастую лучше, чем у людей более молодого возраста. Таких лиц в научной литературе наиболее часто обозначают понятием «суперэйджеры», но встречается и использование других терминов («сверхуспешное старение», «сверхнормальное старение», «пожилые с высоким уровнем функционирования»). Ввиду отсутствия устоявшейся единой научной позиции по данному вопросу проводимые исследования «сверхнормального» старения головного мозга отличаются крайней гетерогенностью

по критериям отбора испытуемых в исследование, а также в группу сравнения, что затрудняет анализ и сопоставление получаемых данных. Тем не менее в проведенном L. de Godoy и соавт. (2021 год) мета-анализе исследований «сверхнормального» старения головного мозга удалось выделить следующие закономерности [31]:

1. Популяция суперэйджеров характеризуется более низкими темпами уменьшения общего объема головного мозга.

2. Анатомические изменения коры головного мозга, ассоциированные со старением, выражены неравномерно. Характерна высокая сохранность отдельных зон коры головного мозга, основной маркер «сверхуспешного старения» — состояние передних отделов поясной извилины. Показано, что у суперэйджеров ее толщина больше, чем даже у лиц среднего возраста, морфологически в составе коры поясной извилины отмечается большее число нейронов фон Экономо, а размер их крупнее.

3. По данным функциональной МРТ, у суперэйджеров была выше активность гиппокампа и префронтальных отделов, чем у группы контроля. Кроме того, для них было показано отсутствие дедифференциации головного мозга, наблюдающейся при естественном старении, с сохранением высокой специфичности отдельных корковых зон и избирательности когнитивных процессов (это позволяет суперэйджерам «лучше запоминать детали, а не общее впечатление»). Чаще у суперэйджеров отмечается пространственная реорганизация когнитивной деятельности (то есть в реализацию когнитивной задачи вовлекаются оба полушария, а не одно), это отражает более высокую функциональную взаимосвязанность различных отделов ЦНС (то есть высокую сохранность коннектома, постепенная деградация которого опосредует когнитивные изменения при естественном старении).

4. Лучше работают механизмы резерва (анатомического и функционального) и поддержания когнитивной деятельности, они независимы, но комплементарны.

5. Среди проанализированных генетических маркеров, ассоциированных с темпами старения, ген APOE4 встречался в 3 раза реже, чем в общей популяции. Для суперэйджеров была характерна высокая ассоциация с геном MAP2K3 (экспрессируется микроглией и принадлежит к сигнальному каскаду, опосредующему апоптоз нейронов, индуцированный бета-амилоидом; выявляемый у суперэйджеров генетический вариант MAP2K3 характеризуется сниженной активностью с момента рождения).

6. Наиболее интересной находкой является то, что частота встречаемости амилоидных бляшек у суперэйджеров оказалась сопоставимой с общей популяцией пожилых, при этом достоверно реже встречались внутриклеточные скопления тау-белка (была показана обратная корреляция между плотностью нейронов фон Экономо и нейрофибриллярных сплетений по Брааку).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение головного мозга представляет собой сложный, многоуровневый, динамически протекающий процесс, разные этапы которого реализуются на разных отрезках жизни человека. Понимание закономерностей старения, совершенствование методологических

подходов его изучения на молекулярном, клеточном и органном уровнях позволят сформулировать границы между возрастной нормой и патологией и разработать эффективные методы предупреждения преждевременного старения и поддержания высокой функциональной активности головного мозга.

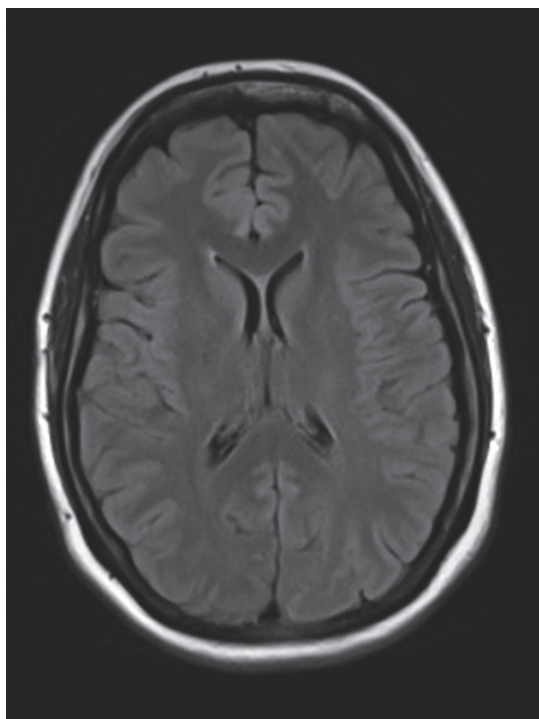
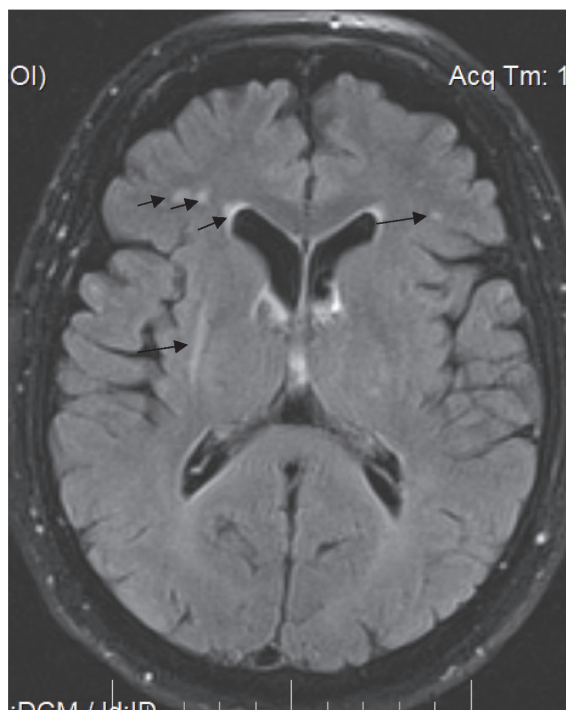
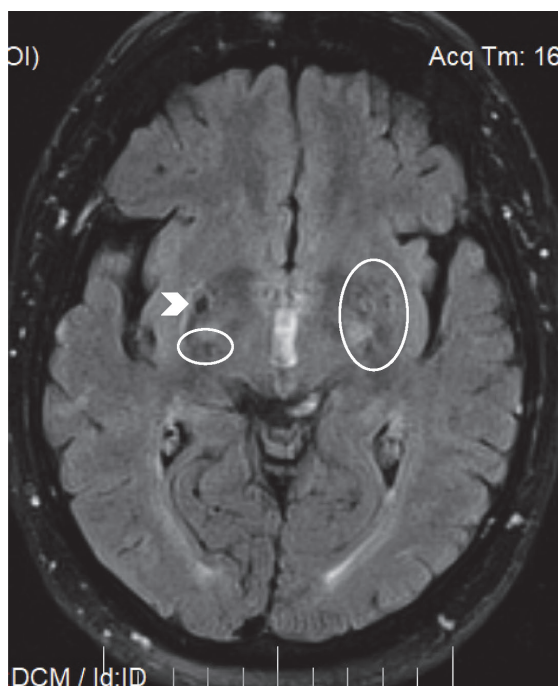


Рисунок 1. МРТ головного мозга здоровой женщины 30 лет (цитируется по: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-2>)



а.



б.

Рисунок 2. МРТ головного мозга мужчины 68 лет, без специфического анамнеза (из личного архива Д.А. Сагитдиновой). Обращают внимание зоны лейкоареоза, расположенные в белом веществе лобных долей и перивентрикулярно (рисунок 2а, черные стрелки), атрофия вещества мозга с расширением субарахноидальных пространств, передних рогов боковых желудочков, зоны расширенных периваскулярных пространств (рисунок 2б, в белых кружках), «немая» лакунарная киста области подкорковых ганглиев справа (рисунок 2б, белая стрелка)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430)
2. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, Jalalian S, Weickenmeier J. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021 Dec;200:111575. doi: 10.1016/j.mad.2021.111575.
3. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013 Nov;29(4):737–52. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
4. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging.* 2019 Feb;34(1):17–24. doi: 10.1037/pag0000288.
5. MacDonald ME, Pike GB. MRI of healthy brain aging: A review. *NMR Biomed.* 2021 Sep;34(9):e4564. doi: 10.1002/nbm.4564.
6. Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR, Vogel JW, Anderson KM, Adamson C, Adler S, Alexopoulos GS, Anagnostou E, Areces-Gonzalez A, Astle DE, Auyeung B, Ayub M, Bae J, Ball G, Baron-Cohen S, Beare R, Bedford SA, Benegal V, Beyer F, Blangero J, Blesa Cábez M, Boardman JP, Borzage M, Bosch-Bayard JF, Bourke N, Calhoun VD, Chakravarty MM, Chen C, Chertavian C, Chételat G, Chong YS, Cole JH, Corvin A, Costantino M, Courchesne E, Crivello F, Cropley VL, Crosbie J, Crossley N, Delarue M, Delorme R, Desrivieres S, Devenyi GA, Di Biase MA, Dolan R, Donald KA, Donohoe G, Dunlop K, Edwards AD, Ellison JT, Ellis CT, Elman JA, Eyler L, Fair DA, Feczko E, Fletcher PC, Fonagy P, Franz CE, Galan-Garcia L, Gholipour A, Giedd J, Gilmore JH, Glahn DC, Goodyer IM, Grant PE, Groenewold NA, Gunning FM, Gur RE, Gur RC, Hammill CF, Hansson O, Hedden T, Heinz A, Henson RN, Heuer K, Hoare J, Holla B, Holmes AJ, Holt R, Huang H, Im K, Ipser J, Jack CR Jr, Jackowski AP, Jia T, Johnson KA, Jones PB, Jones DT, Kahn RS, Karlsson H, Karlsson L, Kawashima R, Kelley EA, Kern S, Kim KW, Kitzbichler MG, Kremen WS, Lalonde F, Landeau B, Lee S, Lerch J, Lewis JD, Li J, Liao W, Liston C, Lombardo MV, Lv J, Lynch C, Mallard TT, Marcelis M, Markello RD, Mathias SR, Mazoyer B, McGuire P, Meaney MJ, Mechelli A, Medic N, Misić B, Morgan SE, Mothersill D, Nigg J, Ong MQW, Ortinau C, Ossenkoppele R, Ouyang M, Palaniyappan L, Paly L, Pan PM, Pantelis C, Park MM, Paus T, Pausova Z, Paz-Linares D, Pichet Binette A, Pierce K, Qian X, Qiu J, Qiu A, Raznahan A, Rittman T, Rodrigue A, Rollins CK, Romero-Garcia R, Ronan L, Rosenberg MD, Rowitch DH, Salum GA, Satterthwaite TD, Schaare HL, Schachar RJ, Schultz AP, Schumann G, Schöll M, Sharp D, Shinohara RT, Skoog I, Smyser CD, Sperling RA, Stein DJ, Stolicyn A, Suckling J, Sullivan G, Taki Y, Thureau B, Toro R, Traut N, Tsvetanov KA, Turk-Browne NB, Tuulari JJ, Tzourio C, Vachon-Presseau E, Valdes-Sosa MJ, Valdes-Sosa PA, Valk SL, van Amelsvoort T, Vandekar SN, Vasung L, Victoria LW, Villeneuve S, Villringer A, Vértes PE, Wagstyl K, Wang YS, Warfield SK, Warrier V, Westman E, Westwater ML, Whalley HC, Witte AV, Yang N, Yeo B, Yun H, Zalesky A, Zar HJ, Zettergren A, Zhou JH, Ziauddeen H, Zugman A, Zuo XN; 3R-BRAIN; AIBL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Alzheimer's Disease Repository Without Borders Investigators; CALM Team; Cam-CAN; CCNP; COBRE; cVEDA; ENIGMA Developmental Brain Age Working Group; Developing Human Connectome Project; FinnBrain; Harvard Aging Brain Study; IMAGEN; KNE96; Mayo Clinic Study of Aging; NSPN; POND; PREVENT-AD Research Group; VETSA; Bullmore ET, Alexander-Bloch AF. Brain charts for the human lifespan. *Nature.* 2022 Apr;604(7906):525–533. doi: 10.1038/s41586-022-04554-y.
7. von Bartheld CS. Myths and truths about the cellular composition of the human brain: A review of influential concepts. *J Chem Neuroanat.* 2018 Nov;93:2–15. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.08.004.
8. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci.* 2010;21(3):187–221. doi: 10.1515/revneuro.2010.21.3.187.
9. Dickstein DL, Weaver CM, Luebke JI, Hof PR. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience.* 2013 Oct 22;251:21–32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.077.
10. Clarke LE, Liddel SA, Chakraborty C, Münch AE, Heiman M, Barres BA. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Feb 20;115(8):E1896–E1905. doi: 10.1073/pnas.1800165115.
11. Harrison IF, Ismail O, Machhada A, Colgan N, Ohene Y, Nahavandi P, Ahmed Z, Fisher A, Meftah S, Murray TK, Ottersen OP, Nagelhus EA, O'Neill MJ, Wells JA, Lythgoe MF. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020 Aug 1;143(8):2576–2593. doi: 10.1093/brain/awaa179.
12. Knopman DS, Lundt ES, Thernau TM, Albertson SM, Gunter JL, Senjem ML, Schwarz CG, Mielke MM, Machulda MM, Boeve BF, Jones DT, Graff-Radford J, Vemuri P, Kantarci K, Lowe VJ, Petersen RC, Jack CR Jr; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Initial β -Amyloid Levels With Subsequent Flortaucipir Positron Emission Tomography Changes in Persons Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurol.* 2021 Feb 1;78(2):217–228. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3921.
13. Allen JS, Bruss J, Brown CK, Damasio H. Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiol Aging.* 2005 Oct;26(9):1245–60; discussion 1279–82. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.023.
14. Schilling KG, Archer D, Yeh FC, Rheault F, Cai LY, Hansen C, Yang Q, Ramdass K, Shafer AT, Resnick SM, Pechman KR, Gifford KA, Hohman TJ, Jefferson A, Anderson AW, Kang H, Landman BA. Aging and white matter microstructure and macrostructure: a longitudinal multi-site diffusion MRI study of 1218 participants. *Brain Struct Funct.* 2022 Jul;227(6):2111–2125. doi: 10.1007/s00429-022-02503-z.
15. Salat DH, Greve DN, Pacheco JL, Quinn BT, Helmer KG, Buckner RL, Fischl B. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2009 Feb 15;44(4):1247–58. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.030.
16. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun 23;4(6):001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140.
17. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Dec;15 Suppl 1:10–6. doi: 10.1111/ggi.12665.
18. Linortner P, McDaniel C, Shahid M, Levine TF, Tian L, Cholerton B, Poston KL. White Matter Hyperintensities Related to Parkinson's Disease Executive Function. *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Apr 30;7(6):629–638. doi: 10.1002/mdc3.12956.
19. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91)
20. Garnier-Crussard A, Bougacha S, Wirth M, André C, Delarue M, Landeau B, Mézenge F, Kuhn E, Gonneaud J, Chocat A, Quillard A, Ferrand-Devouge E, de La Sayette V, Vivien D, Krolak-Salmon P, Chételat G. White matter hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A β load, and cognition. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Oct 8;12(1):127. doi: 10.1186/s13195-020-00669-4.
21. Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2017 Mar 2;12(3):e0172484. doi: 10.1371/journal.pone.0172484.
22. Rizvi B, Lao PJ, Chesebro AG, Dworkin JD, Amarante E, Beato JM, Gutierrez J, Zahodne LB, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Brickman AM. Association of Regional White Matter Hyperintensities With Longitudinal Alzheimer-Like Pattern of Neurodegeneration in Older Adults. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2125166. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25166.
23. Zeki Al Hazzouri A, Yaffe K. Arterial stiffness and cognitive function in the elderly. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 4(0 4):S503–14. doi: 10.3233/JAD-141563.
24. Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная*

гипертензия. 2014;20(4):224–231. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-4-224-231> (Drapkina O.M., Fadeeva M.V. Arterial aging as a cardiovascular risk factor. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2014;20(4):224–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-4-224-231>)

25. Liu Q, Fang J, Cui C, Dong S, Gao L, Bao J, Li Y, Ma M, Chen N, He L. Association of Aortic Stiffness and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jun 24;13:680205. doi: 10.3389/fnagi.2021.680205.

26. Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Jun 11;6(3):33. doi: 10.1186/alzrt263.

27. Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Tomita N, Hara A, Kondo T, Hosaka M, Saito S, Asayama K, Inoue R, Hirano M, Hosokawa A, Murakami K, Murakami T, Metoki H, Kikuya M, Izumi SI, Imai Y, Ohkubo T. Lacunar Infarcts Rather than White Matter Hyperintensity as a Predictor of Future Higher Level Functional Decline: The Ohasama Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Feb;26(2):376–384. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.036.

28. Wrigglesworth J, Ward P, Harding IH, Nilaweera D, Wu Z, Woods RL, Ryan J. Factors associated with brain ageing — a systematic review. *BMC Neurol.* 2021 Aug 12;21(1):312. doi: 10.1186/s12883-021-02331-4.

29. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6–137. (Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10-3):6–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>)

30. Azam S, Haque ME, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Aug 13;9:683459. doi: 10.3389/fcell.2021.683459.

31. de Godoy LL, Alves CAPF, Saavedra JSM, Studart-Neto A, Nitrini R, da Costa Leite C, Bisdas S. Understanding brain resilience in superagers: a systematic review. *Neuroradiology.* 2021 May;63(5):663–683. doi: 10.1007/s00234-020-02562-1.