

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-67-75

УДК: 616.8-092

Дудинова А. И.¹*, Легенько М. С.¹, Стражеско И. Д.¹

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

* Автор, ответственный за переписку, — Дудинова Анна Игоревна.

E-mail: dudinova_ai@rgnkc.ru.

Аннотация

Население планеты стареет быстрыми темпами, а увеличение продолжительности жизни способствует росту числа возрастных проблем со здоровьем. С каждым годом все большее количество людей становится уязвимым к нейродегенеративным заболеваниям, которые характеризуются прогрессирующей потерей нервных клеток, нарушениями со стороны двигательной или когнитивной сферы, а также накоплением аномально агрегированных белков. Многочисленные исследования показали, что окислительный стресс может играть многогранную роль в возникновении таких патологий, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или боковой амиотрофический склероз, а также способствовать их прогрессированию и ухудшать общее состояние пациентов. Митохондриальная дисфункция является одной из основных особенностей процесса старения, особенно в таких энергозатратных органах, как сердце, мышцы, мозг и печень. Мозг особенно подвержен повреждению свободными радикалами из-за высокой потребности в кислороде, ограниченной антиоксидантной защиты и высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, которые очень склонны к окислению. Однако в настоящий момент точный механизм развития нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением окислительно-восстановительного баланса, остается до конца не ясным. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, связанных с оксидативным стрессом и нейродегенерацией, может помочь определить новые направления в развитии эффективных методов профилактики и лечения, что положительно скажется на здоровье общества в целом.

Ключевые слова: оксидативный стресс; нейродегенеративные заболевания; митохондриальная дисфункция.

Для цитирования: Дудинова А. И., Легенько М. С., Стражеско И. Д. Роль оксидативного стресса в развитии нейродегенеративных заболеваний. *Проблемы геронауки*. 2025; 2 (10): 67–75. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-67-75.

Поступила: 12.03.2025. Принята к печати: 10.04.2025. Дата онлайн-публикации: 30.06.2025.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Dudinova A. I. *, Legenko M. S. , Strazhesko I. D. 

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

* Corresponding author: Dudinova Anna Igorevna. E-mail: dudinova_ai@rgnkc.ru.

Abstract

The global population is undergoing rapid ageing, with increasing life expectancy resulting in a proliferation of age-related health problems. An increasing number of people are becoming vulnerable to neurodegenerative diseases on an annual basis. These diseases are characterised by a progressive loss of nerve cells, motor or cognitive impairment, and the accumulation of abnormally aggregated proteins. A substantial body of research has demonstrated that oxidative stress can exert a multifaceted role in the development of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), in addition to contributing to their progression and exacerbating the overall condition of patients. Mitochondrial dysfunction is a hallmark of the ageing process, particularly in organs that require high energy, such as the heart, muscles, brain, and liver. The brain is particularly vulnerable to free radical damage due to its high oxygen demand, limited antioxidant protection, and high content of polyunsaturated fatty acids, which are highly susceptible to oxidation. Nevertheless, the precise mechanism through which neurodegenerative diseases associated with disturbances in redox balance develop remains to be elucidated. A more profound comprehension of the molecular mechanisms associated with oxidative stress and neurodegeneration may facilitate the identification of novel avenues for the development of effective methods of prevention and treatment, which will have a favourable impact on the health of society.

Keywords: oxidative stress; neurodegenerative diseases; mitochondrial dysfunction.

For citation: Dudinova A. I., Legenko M. S., Strazhesko I. D. The role of oxidative stress in the development of neurodegenerative diseases. *Problems of Geroscience*. 2025; 2 (10): 67–75. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-67-75.

Received: 12.03.2025. Accepted: 10.04.2025. Published online: 30.06.2025.

ВВЕДЕНИЕ

Возраст является основным фактором риска для ряда заболеваний человека, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания, которыми страдает все большее число

пожилых людей [1, 2]. Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой группу нозологий, для которых характерна хроническая, прогрессирующая и необратимая потеря нейронов в определенных областях мозга. К наиболее распространенным

заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и боковой амиотрофический склероз (БАС), которые характеризуются физической, психосоциальной, эмоциональной и когнитивной дисфункциями [1, 3, 4, 5].

По оценке Всемирной организации здравоохранения, более 55 миллионов человек во всем мире живет с деменцией. Ожидается, что это число увеличится до 139 миллионов к 2050 году, а наибольший рост придется на страны с низким и средним уровнем дохода [6]. Согласно приблизительным оценкам, на 2020 год в РФ насчитывалось около двух миллионов пациентов с деменцией [7]. Болезнь Альцгеймера и другие виды деменции входят в число основных причин инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста [1].

Окислительный стресс (ОС) является одним из основных факторов старения, который может вызвать прямое повреждение нервных клеток, вызывая нейродегенеративные заболевания, или способствовать их прогрессированию и усугублять общее состояние пациентов [1, 3].

Одной из особенностей нейродегенеративных заболеваний является избирательная уязвимость различных групп нейронов. Нейроны с длинными аксонами и множественными синапсами имеют высокие биоэнергетические потребности для аксонального транспорта или долгосрочной пластиичности. Митохондриальная дисфункция в сочетании с высокой потребностью в АТФ приводит к тому, что эти нейроны становятся более чувствительными к дегенерации, чем другие группы нейронов. Таким образом, различные нейроны головного мозга демонстрируют разные уровни генерации оксидативного стресса и степень чувствительности к нему, а избирательная уязвимость нейронных популяций приводит к повреждению определенных групп нейронов при различных нейродегенеративных заболеваниях [8].

Функционирование центральной нервной системы (ЦНС) полностью зависит от нормальной химической активности мозга. Будучи чрезвычайно активной частью тела, мозг крайне уязвим для свободных радикалов [9]. Однако его система защиты в сравнении с системой защиты других органов (например, печени) является ограниченной и ослабевает с возрастом ввиду более быстрого истощения эндогенных антиоксидантов. Более обширному повреждению нервной ткани также способствует ограничение процесса регенерации нейронов, которые являются постмитотическими высокодифференцированными клетками с продолжительностью жизни, аналогичной продолжительности жизни всего организма [10].

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В МОЗГЕ

Состояние, известное как окислительный/оксидативный стресс (ОС), вызывается дисбалансом

между окислителями и антиоксидантами в организме. Основными причинами дисбаланса являются избыточное производство активных форм кислорода или недостаточная работа антиоксидантной системы.

Всем известно, что кислород имеет решающее значение для жизнедеятельности организма и существует во многих клеточных процессах, таких как передача сигналов, транскрипция генов и др. Однако он также может оказывать и отрицательное влияние на биомолекулы посредством производства свободных радикалов [11].

Способность кислорода к формированию радикалов определяется наличием на внешней электронной оболочке его молекул двух неспаренных электронов. Активные формы кислорода (АФК/ROS) являются группой молекул, полученных посредством кислорода. Как правило, из-за оставшихся у них неспаренных валентных электронов они короткоживущие и высокореактивные. Основными представителями ROS (reactive oxygen species) являются супероксид анион радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($\cdot OH$) и перекись водорода (H_2O_2). Гидроксильный радикал ($\cdot OH$), который образуется в реакциях Фентона и Хабера — Вайса с участием ионов меди и железа, считается наиболее реактивным среди всех радикалов и ответственным за цитотоксический эффект [9].

Клеточные активные формы кислорода обычно производятся из экзогенных или эндогенных источников. Источниками экзогенного производства радикалов кислорода могут выступать ультрафиолетовое излучение, ионизирующее излучение, лекарственные препараты, где производство ROS обеспечивает механизм действия вещества. Также известно, что ROS могут образовываться как побочный продукт при метаболизме химических веществ, поступающих в организм из окружающей среды. Эндогенными источниками могут выступать митохондриальные или немитохондриальные ферменты, вырабатывающие ROS, к которым относятся никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН), оксидаза (NOX), ксантиноксидаза (ХО), цитохром Р450 из эндоплазматического ретикулума и флавиноксидазы из пероксисом. Однако основными источниками продукции ROS в большинстве клеток организма являются дыхательная цепь митохондрий и система NOX.

Производство ROS происходит в результате естественного клеточного дыхания — процесса, в котором электрон покидает цепь переноса электронов (ЦПЭ) и присоединяется к молекуле кислорода, в результате чего образуются супероксидные анионы. ЦПЭ состоит из пяти комплексов: комплекс I — НАДН-КоК-оксидоредуктаза, комплекс II — ФАД-зависимые дегидрогеназы, комплекс III — КоQ-цитохром с-оксидоредуктаза, комплекс IV — цитохром с-кислород-оксидоредуктаза

и комплекс V — АТФ-сингтаза. Комплекс I считается основным источником продукции АФК в мозге [9, 12].

В нормальных физиологических условиях на образование активных форм кислорода расходуется от 2 до 4% поглощаемого митохондриями кислорода, однако эта величина непостоянна, так как при воздействии различных факторов она может существенно возрастать. Необходимо учитывать два важных момента относительно производства АФК: первый — в организме постоянно происходит генерация активных форм кислорода даже в условиях низкой оксигенации; второй — существует множество путей стимуляции образования АФК, что подчеркивает необходимость образования свободных радикалов для нормального функционирования клеток.

В физиологических условиях АФК принимают участие в различных процессах организма: катаболизме старых и синтезе новых макромолекул, в качестве регуляторов и эффекторов в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, в реализации бактерицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного действия нейтрофилов и макрофагов, а также в различных метаболических реакциях. Однако в высоких концентрациях, превышающих физиологические, свободные радикалы являются высокотоксичными для биологической системы. Активные формы кислорода способны оказывать прямое разрушающее действие на клеточные структуры, инициировать свободнорадикальное окисление белков, липидов и нуклеиновых кислот, ингибировать ферменты, изменять структуру и функции гормонов, а также их рецепторов, что лежит в основе патогенеза многих заболеваний [13]. Таким образом, свободные радикалы, являясь высокореактивными и потенциально токсическими молекулами, в низких концентрациях необходимы для нормальной клеточной сигнализации, тогда как их избыточные концентрации и длительное воздействие вызывают повреждение клеточных структур и гибель клеток [13, 14].

В организме человека постоянно протекают реакции, способствующие производству ROS. Антиоксидантная система защищает клетки от избытка радикалов и их повреждающего воздействия. Антиоксиданты можно разделить на две основные группы: ферментативные и неферментативные. Главным их различием является то, что ферментативные антиоксиданты разрушают сразу много молекул ROS, неферментативные антиоксиданты могут только замедлять и уменьшать повреждение клеток, а в результате реакции становятся насыщенными (окисленными) и требуют восстановления.

К основным антиоксидантным ферментам относятся супероксиддисмутаза (СОД/SOD), каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GPx). Наиболее важные неферментативные антиоксиданты — витамин С, витамин Е, каротиноиды, флавоноиды, глутатион и др. [15]. К примеру, 85% антиоксидантной активности плазмы обеспечивают альбумин и мочевая

кислота, которые являются эндогенными неферментативными антиоксидантами [16].

Нарушение функции митохондрий и повреждение ДНК считаются основными факторами, способствующими развитию возрастного окислительного стресса [17]. Митохондриальная дисфункция характерна для процесса старения, особенно в органах, требующих высоких энергозатрат, таких как сердце, мышцы, мозг или печень [10]. Нервные клетки особенно уязвимы к окислительному повреждению по ряду причин:

- длительная перегрузка митохондрий кальцием ингибирует выработку АТФ, вызывая апоптоз;
- мозг имеет очень высокие энергетические потребности для поддержания синаптической передачи, и вся нагрузка распределяется в основном на синаптические митохондрии для генерации необходимой энергии;
- низкая антиоксидантная защита в мозге (нейроны содержат в 50 раз меньше каталазы, чем гепатоциты, содержание цитозольного глутатиона примерно на 50% ниже в нейронах по сравнению с другими клетками);
- микроглия и иммунные клетки мозга активируются под влиянием H_2O_2 и производят супероксид;
- нейротрансмиттеры, такие как дофамин, серотонин или адреналин, могут подвергаться самоокислению и генерировать супероксид;
- мозг обогащен металлами, такими как Cu^+ или Fe^{2+} . Они, в свою очередь, могут выступать катализаторами в реакциях по производству свободных радикалов;
- мозг богат холестерином, который может подвергаться аутоокислению, а клеточные мембрани богаты полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), восприимчивыми к перекисному окислению;
- такие процессы, как развитие и пластичность мозга, зависят от некодирующих РНК (длинных некодирующих РНК и микроРНК), но эти молекулы легко подвергаются окислению, так как не имеют защитных гистонов [17].

Следовательно, значительное образование свободных радикалов в мозге в случае отсутствия эффективной антиоксидантной защиты представляет собой риск развития нейродегенеративных заболеваний [18]. Исследования все чаще указывают на наличие множества маркеров окислительного стресса в нервной системе пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, однако молекулярный патогенез нейродегенерации, связанный с нарушением окислительно-восстановительного баланса, остается до конца не ясным [12, 17].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных

заболеваний и характеризуется постепенным и прогрессирующим ухудшением когнитивных способностей. Разрушение синапсов и гибель нейронов приводят к атрофии мозга. В первую очередь эти патологические изменения наблюдаются в медиальной височной доле и гиппокампе — структуре мозга, которая относится к лимбической системе и отвечает за обучение, формирование эмоций, пространственную ориентацию и консолидацию памяти. Возраст является одним из основных факторов риска, приводящих к развитию БА. Больше половины людей старше 85 лет подвержены возникновению данного заболевания. Восприимчивость к БА стареющих популяций можно частично объяснить тем, что пожилые люди имеют более высокий уровень оксидативного стресса в организме [3].

Прогрессирующая потеря нейронов при БА обусловлена агрегацией белка в виде внеклеточных амилоидных ($\text{A}\beta$) бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных тау-клубков (NFT) [5, 12, 19]. Согласно последним данным, уже за 15–20 лет до первых клинических проявлений начинает происходить отложение амилоида, а патология тау появляется позже [2].

Также существует корреляция развития деменции/БА с полом. Женщины заболевают в два раза чаще, чем мужчины, и болезнь протекает в более тяжелой форме ввиду того, что нейрофибриллярные белки в женском организме представлены в большем количестве и располагаются более плотно, а прогрессирование когнитивных нарушений проходит быстрее. В посмертных исследованиях мозга была установлена связь БА с уровнем половых гормонов — в частности, с низким уровнем эстрогенов у женщин и низким уровнем андрогенов у мужчин. До наступления менопаузы у женщин уровень эстрогенов преобладает над уровнем андрогенов. При наступлении менопаузы это соотношение резко меняется из-за снижения уровня 17β -эстрадиола при сохранном синтезе яичниковых андрогенов (тестостерона, андростендиона). У мужчин, наоборот, с возрастом уровень эстрогенов повышается из-за процесса ароматизации андрогенов в эстрогены. Половые гормоны могут оказывать нейропротекторное действие в условиях физиологического оксидативного стресса, но теряют свои свойства при усиении генерации ROS [20].

Предполагается, что оксидативный стресс способствует прогрессированию БА посредством трех основных механизмов: перекисное окисление макромолекул, окислительно-восстановительный потенциал ионов металлов и митохондриальная дисфункция. Они, в свою очередь, влияют на клеточный гомеостаз, избыточную генерацию ROS и усиление механизмов образования $\text{A}\beta$ и p-tau [12].

Перекисному окислению могут подвергаться белки, липиды и нуклеиновые кислоты, присутствующие в мозге. Фосфолипиды мембран нейронов

состоят из полиненасыщенных жирных кислот, высокочувствительных к перекисному окислению. В спинномозговой жидкости (СМЖ) и мозге как пациентов с БА, так и пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН/МСИ) был обнаружен повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов, таких как 4-гидрокси-2-ноненал (4-HNE), малоновый диальдегид (MDA), акролеин, $\text{F}_{(2)}$ и $\text{F}_{(4)}$ — изопростан, нейропростан. Высокий уровень малонового диальдегида был обнаружен в плазме и сыворотке пациентов с БА.

Окисление белков оказывает воздействие на ферменты, критически важные для функционирования нейронов и глии. В первую очередь это относится к глутаминсигниназе и креатинкиназе, особенно чувствительным к воздействию радикалов. Содержание данных ферментов заметно снижено в мозге при БА, что влияет на концентрацию глутамата и усиление эксайтотоксичности. Измененные белки склонны к агрегации и образованию нерастворимых комплексов. К примеру, тау-белок, подвергаясь гиперфосфорилированию, теряет нормальную способность стабилизировать микротрубочки и агрегирует в клетке с образованием других патоморфологических структур — парных спиральных филаментов (PHF) и нейрофибриллярных клубков (NFT). Окисление белков также способствует более активному формированию конечных продуктов гликирования — так называемых AGE-молекул, которые образуются в результате неферментативного взаимодействия аминогруппы белков с моносахарами. Повышенные уровни AGEs были обнаружены в спинномозговой жидкости пациентов с БА, а повышенные уровни их рецепторов — в клетках микроглии мозга. Перекисному окислению подвергаются и нуклеиновые кислоты. Повреждение ДНК и РНК мозга патогномонично для БА. Окислительное повреждение ДНК ведет к разрыву нитей, обмену сестринскими хроматидами, сшиванию комплекса ДНК-белок и модификации оснований. В спинномозговой жидкости пациентов с БА отмечено пятикратное увеличение окисленной РНК [10, 18].

Нейроны мозга больных БА содержат повышенные уровни Cu^{2+} и Zn^{2+} , втрое превышающие физиологические значения здорового мозга. Эти катионы могут связывать гидрофильные N-концы амилоидных бляшек ($\text{A}\beta$), подвергаться окислительно-восстановительной реакции и производить значительные количества АФК. Также у пациентов с БА в сенильных бляшках патологически накапливается медь, вызывая тем самым дефицит металла в клетках мозга, что приводит к нарушению физиологических процессов, регулируемых металлоферментами [12].

Митохондриальная дисфункция может вызывать нарушение регуляции ROS, снижение продукции аденоинтрифосфата (АТФ), изменение гомеостаза Ca^{2+} и способствовать развитию эксайтотоксичности.

Все эти изменения могут быть связаны с прогрессированием БА [3].

В то же время внутриклеточное накопление бета-амилоида ($A\beta$) и фосфорилированного тау вызывает изменение митохондрий, включающее их чрезмерную фрагментацию с увеличением количества и уменьшением размера органелл [2].

Существуют и другие механизмы повреждающего воздействия амилоидного белка. К примеру, накопление $A\beta$ может снижать митохондриальное дыхание в нейронах и астроцитах путем ингибирования комплексов I и IV [3]. Также бляшки $A\beta$ способны истощать запасы ионов кальция (Ca^{2+}) в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к перегрузке цитозольного Ca^{2+} . В ответ на это снижаются уровни эндогенного глутатиона (GSH), и внутри клеток могут чрезмерно накапливаться ROS. Это приводит к формированию порочного круга, так как избыточное количество ROS вызывает накопление и отложение $A\beta$ в мозге [10].

В мозге именно глутатион (GSH) обеспечивает поглощение АФК посредством химической реакции, в результате которой глутатион из своего восстановленного состояния (GSH) переходит в окисленное состояние (GSSG). Таким образом, поддержание высокого уровня внутриклеточного GSH способствует защите клетки от свободнорадикальных повреждений. Учитывая, что мозг особенно чувствителен к окислительному повреждению, изменения концентрации восстановленного GSH могут иметь последствия для нейронов и, следовательно, для когнитивных функций. Некоторые исследования демонстрируют, что дефицит GSH зачастую играет ключевую роль в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением, в том числе БА [21].

Следует также отметить, что по мере прогрессирования БА окислительное повреждение макромолекул снижается, что способствует снижению уровня маркеров ОС, которые в дебюте заболевания были повышенны. Напротив, количество антиоксидантных ферментов в уязвимых участках мозга при БА компенсаторно повышается. Это указывает на ведущую роль АФК не только в повреждении клеточных структур, но и в индукции целых клеточных реакций [22].

В заключение хотелось бы отметить: согласно многочисленным источникам, основные гипотезы в отношении БА включают амилоидную гипотезу, гипотезу тау-белка, гипотезу ионов металла, воспаления и свободных радикалов. Процессы, на которых основаны данные гипотезы, являясь по своей природе независимыми, все же подразумевают связь с ОС. Окислительный стресс является ключевым «мостом», соединяющим воедино различные пути [23].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным

заболеванием после БА, которое характеризуется прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов, расположенных в компактной части черной субстанции. Главным нейропатологическим признаком БП является наличие внутриклеточных включений, известных как тельца Леви, в основном состоящие из неправильно свернутых и агрегированных форм пресинаптического белка α -синуклеина [10, 24].

Потеря дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции приводит к дефициту дофамина, являющегося основной причиной двигательных симптомов у пациентов с БП. Клинические проявления данного заболевания включают трепор покоя, постуральную неустойчивость, ригидность и замедленность или отсутствие произвольных движений, а также могут сопровождаться когнитивными и поведенческими проблемами [25].

Влияние митохондриальной дисфункции и окислительного стресса на патологию БП было показано еще давно. Из-за характерных физиологических и морфологических свойств дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции особенно восприимчивы к повреждению, вызванному окислительным стрессом, что отрицательно влияет на физиологию и выживаемость нейронов. Они обладают автономной пейсмекерной активностью и более склонны к частым транзитным выбросам кальция, необходимым для высвобождения дофамина. Также они демонстрируют высокую метаболическую активность, которая необходима для поддержки их аксонального ветвления. Дофаминергические нейроны критически зависят от функции митохондрий для энергоемких процессов нейротрансмиссии и пластичности. Митохондрии также напрямую участвуют в поддержании активности пейсмекера, поддерживая уровень цитозольного кальция в физиологических пределах. Было продемонстрировано, что нарушение деления митохондрий, которое снижает массу митохондрий в аксональных терминалях у мышей, вызывает преимущественную дегенерацию нигральных дофаминергических нейронов [24].

Агломерация белка α -синуклеина в виде внутриклеточного агрегата, характерная для БП, связана со снижением активности митохондриального комплекса I, что приводит к повышенной генерации АФК и гибели нейронов. ОС способствует поглощению, агрегации и олигомеризации внеклеточного α -синуклеина в олигодендроцитах. Также ОС усиливает каждый последующий процесс поглощения, агрегации и олигомеризации α -синуклеина внутри олигодендроцитов, что характерно для нейродегенеративных расстройств. Посттрансляционные изменения в α -синуклеине, вызванные высоким уровнем окислительного стресса, приводят к потере дофамина [25].

Участие митохондрий в БП также подтверждается наличием генов, связанных с БП, таких как

PINK1, PARK2 (Parkin), DJ-1 и LRRK2, которые регулируют гомеостаз митохондрий и ROS [2, 26]. Помимо митохондриальной дисфункции и продукции АФК, БП характеризуется общим увеличением маркеров конечных продуктов окислительного и нитрозативного стресса. Это убедительно свидетельствует о том, что указанные три процесса взаимосвязаны и создают каскад событий, способствующих нейродегенеративному состоянию [10].

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ (БАС)

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей двигательных нейронов в передних рогах спинного мозга, что приводит к мышечной слабости и спастичности. БАС классифицируется как семейный или спорадический в зависимости от того, есть ли четко определенный унаследованный генетический элемент. Мутации в первом гене БАС — супероксиддисмутазе 1 (SOD1) — были обнаружены в 1993 году. Пятнадцать лет спустя было обнаружено, что TAR ДНК-связывающий белок 43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP-43) является важным компонентом белковых агрегатов, часто наблюдаемых в посмертном материале пациентов с БАС. Хотя пока неясно, как такие агрегаты вызывают нейродегенерацию при БАС, мутации в гене TDP-43 были зарегистрированы у 3% пациентов с БАС [10].

Супероксиддисмутаза 1 (SOD1) играет решающую роль в патогенезе бокового амиотрофического склероза (БАС). Мутации в гене SOD1 являются основной генетической причиной семейной формы БАС, составляя примерно 20% этих случаев [27]. SOD1 является вездесущим ферментом с несколькими функциями, включая поглощение избыточного супероксидного радикала (O_2^-), модуляцию клеточного дыхания, энергетического метаболизма и посттрансляционную модификацию белков [10]. SOD1 локализуется в основном в цитозоле, а также присутствует в ядре, пероксисомах и митохондриях [28].

Мутации в гене SOD1 приводят к неправильному сворачиванию и агрегации белка SOD1, чрезвычайно токсичного для двигательных нейронов. Считается, что токсические эффекты возникают из-за сочетания факторов, включая окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и нарушение гомеостаза белков. Мутантные белки SOD1 могут образовывать агрегаты, которые мешают клеточным процессам, нарушают митохондриальную функцию, локализуясь на внешней митохондриальной мембране, и вызывают апоптоз. Кроме того, было показано, что присутствие неправильно свернутого белка SOD1 усиливает агрегацию других белков, связанных с БАС, таких как TDP-43, что еще больше усиливает нейродегенеративный процесс.

TDP-43 является жизненно важным РНК/ДНК-связывающим белком, принимающим участие в различных процессах метаболизма РНК, включая транскрипцию, сплайсинг и транспорт. При БАС TDP-43 смещается из ядра в цитоплазму, где образует нерастворимые и убиквитинированные включения. Эти патологические агрегаты являются отличительной чертой как БАС, так и лобно-височной дегенерации (ЛВД). Неправильное сворачивание и агрегация TDP-43 обусловлены мутациями в гене TARDBP, посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование и убиквитинирование, и его тенденцией к образованию амилоидоподобных фибрилл. Эта неправильная локализация нарушает процессинг РНК и клеточный гомеостаз, что приводит к нейрональной токсичности [27].

Мутации других генов, связанных с БАС, таких как FUS/TLS и p62, также увеличивают митохондриальные АФК и окислительный стресс [10].

При спорадических формах БАС, представленных у наибольшего числа пациентов с данным заболеванием, в тканях спинного мозга обнаруживаются маркеры окислительного повреждения, которые включают увеличение белковых карбонилов, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), белков, модифицированных малоновым диальдегидом, конъюгатов белков 4-гидроксиноненала (4-HNE) и продуктов нитротирозина. Кроме того, в эритроцитах пациентов со спорадической формой БАС было отмечено увеличение перекисного окисления липидов, связанное со снижением активности САТ, глутатионредуктазы и глукозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также снижение GSH, особенно в случаях с более длительной продолжительностью заболевания [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания сегодня являются стремительно растущей проблемой общественного здравоохранения из-за их значительного влияния на стареющее общество. Они ассоциированы с высокой распространенностью, инвалидностью и смертностью среди пожилого населения, снижением качества жизни, высокими затратами на уход за пациентами и на услуги лиц, осуществляющих помощь, а также отрицательным влиянием на общество [29]. Проблему усугубляет тот факт, что около 62% врачей по всему миру ошибочно считают, что деменция является частью нормального процесса старения [30]. В условиях растущего негативного влияния и нагрузки на общество и здравоохранение, а также отсутствия реально доказанных и эффективных методов лечения в настоящее время широко изучаются терапевтические подходы, которые могли бы препятствовать развитию нейродегенерации.

Считается, что нейродегенеративные заболевания могут иметь схожие клеточные и молекулярные процессы, хотя и существуют различия в этиологии

и в структурах мозга, вовлеченных в патологический процесс [12]. Растущий объем исследований свидетельствует о том, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс играют важную роль не только в процессах физиологического старения, но и в развитии и прогрессировании нейродегенерации. Как именно это может происходить, является предметом дискуссий, которые ведутся по настоящему времени [16].

За последние годы было предпринято множество попыток определения эффективных биомаркеров (таких как невропатологические, биохимические и генетические) данных заболеваний для их диагностики на более ранних стадиях. На данный момент все еще достоверно неизвестно, могут ли маркеры окислительного стресса использоваться для раннего выявления дисфункций старения и связанного с ним процесса нейродегенерации или быть допустимой терапевтической целью. Однако исследования в этом направлении активно продолжаются. В настоящее время существует потенциал для получения обнадеживающих результатов, поскольку многие новые вещества (например, витамин D и С, куркумин, ресвератрол, жирные кислоты омега-3, мелатонин) и методы лечения (к примеру, интервальное голодание, транскраниальная магнитная стимуляция, интервальная гипокси-гипероксическая терапия), а также их комбинации демонстрируют значительные перспективы. Тем не менее крайне необходимо проведение более объемных и тщательных клинических исследований [16, 31, 32]. Лучшее понимание роли митохондрий и ОС в процессах старения и развития нейродегенеративных заболеваний может помочь в поиске новых методов лечения и улучшения качества жизни пожилых людей и их родственников, что, в свою очередь, окажет положительное влияние на общество в целом [10, 12].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Funding Sources. This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual

data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Дудинова А. И. / Dudinova A. I. — 0009-0009-6180-6888
Легенько М. С. / Legenko M. S. — 0000-0002-7252-8387
Стражеско И. Д. / Strazhesko I. D. — 0000-0002-3657-0676

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhang X., Lee W., Bian J. S. Recent Advances in the Study of Na⁺/K⁺-ATPase in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022; 11 (24): 4075. Published 2022 Dec 16. DOI: 10.3390/cells11244075.
2. Abdelhamid R. F., Nagano S. Crosstalk between Oxidative Stress and Aging in Neurodegeneration Disorders. *Cells*. 2023; 12 (5): 753. Published 2023 Feb 27. DOI: 10.3390/cells12050753.
3. Liu Z., Zhou T., Ziegler A. C., Dimitrion P., Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 2525967. DOI: 10.1155/2017/2525967.
4. Shusharina N, Yukhnenko D, Botman S, Sapunov V, Savinov V, Kamyshov G, Sayapin D, Voznyuk I. Modern Methods of Diagnostics and Treatment of Neurodegenerative Diseases and Depression. *Diagnostics*. 2023; 13 (3): 573. DOI: 10.3390/diagnostics13030573.
5. Gadhave D. G., Sugandhi V. V., Jha S. K., et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev*. 2024; 99: 102357. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102357.
6. Shin J. H. Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Ann Rehabil Med*. 2022; 46 (2): 53–59. DOI: 10.5535/arm.222027.
7. Курбанова М. М., Галаева А. А., Степановская Е. В., Суворкина А. А., Алиханов Н. М. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. // Российский семейный врач. — 2020. — Т. 24. — № 1. — С. 35–44. [Kurbanova M. M., Galayeva A. A., Stefanovskaya Y. V., Suvorkina A. A., Alikhanov N. M. Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. *Russian Family Doctor*. 2020; 24 (1): 35–44. (In Russ.)] DOI: 10.17816/RFD18986.
8. Gandhi S., Abramov A. Y. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012: 428010. DOI: 10.1155/2012/428010.
9. Kim G. H., Kim J. E., Rhie S. J., Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol*. 2015; 24 (4): 325–340. DOI: 10.5607/en.2015.24.4.325.
10. Cenini G., Lloret A., Cascella R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 2105607. Published 2019 May 9. DOI: 10.1155/2019/2105607.
11. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019; 24 (8): 1583. Published 2019 Apr 22. DOI: 10.3390/molecules24081583.
12. Teleanu D. M., Niculescu A. G., Lungu I. I., et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (11): 5938. Published 2022 May 25. DOI: 10.3390/ijms23115938.
13. Улащик В. С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2013. — Т. 90. — № 1: 60–69. [Ulashchik V. S. Active oxygen species, antioxidants, and the action of therapeutic physical factors. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2013; 90 (1): 60–69. (In Russ.)] DOI: 10.17116/kurort20209706133.
14. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2014. — Т. 12. — № 4: 13–21. [Novikov V. E., Levchenkova O. S., Pozhilova Y. V. Role of reactive oxygen species in cell physiology and

- pathology and their pharmacological regulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014; 12 (4): 13–21. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF12413-21.
15. Jomova K., Raptova R., Alomar S. Y., et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023; 97 (10): 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
16. Rekatsina M., Paladini A., Piroli A., Zis P., Pergolizzi J. V., Varrassi G. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020; 37 (1): 113–139. DOI: 10.1007/s12325-019-01148-5.
17. Jurca A. Insights into the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases: Focus on Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (21): 11847. Published 2021 Oct 31. DOI: 10.3390/ijms222111847.
18. Huang W. J., Zhang X., Chen W. W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*. 2016; 4 (5): 519–522. DOI: 10.3892/br.2016.650.
19. Breijeh Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020; 25 (24): 5789. Published 2020 Dec 8. DOI: 10.3390/molecules25245789.
20. Sumien N., Cunningham J. T., Davis D. L., et al. Neurodegenerative Disease: Roles for Sex, Hormones, and Oxidative Stress. *Endocrinology*. 2021; 162 (11): bqab185. DOI: 10.1210/endocr/bqab185.
21. Song T., Song X., Zhu C., et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev*. 2021; 72: 101503. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101503.
22. Zhu X., Raina A. K., Lee H. G., Casadesus G., Smith M. A., Perry G. Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2004; 1000 (1–2): 32–39. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.01.012.
23. Bai R., Guo J., Ye X. Y., Xie Y., Xie T. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2022; 77: 101619. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101619.
24. Imbriani P., Martella G., Bonsi P., Pisani A. Oxidative stress and synaptic dysfunction in rodent models of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2022; 173: 105851. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105851.
25. Bej E., Cesare P., Volpe A. R., d'Angelo M., Castelli V. Oxidative Stress and Neurodegeneration: Insights and Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Neurol Int*. 2024; 16 (3): 502–517. Published 2024 Apr 29. DOI: 10.3390/neurolint16030037.
26. Dorszewska J., Kowalska M., Prendecki M., Piekut T., Kozłowska J., Kozubski W. Oxidative stress factors in Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2021; 16 (7): 1383–1391. DOI: 10.4103/1673-5374.300980.
27. Rizea R. E., Corlatescu A. D., Costin H. P., Dumitru A., Ciurea A. V. Understanding Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (18): 9966. Published 2024 Sep 15. DOI: 10.3390/ijms25189966.
28. Cunha-Oliveira T., Montezinho L., Mendes C., et al. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology and Opportunities for Pharmacological Intervention. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 5021694. Published 2020 Nov 15. DOI: 10.1155/2020/5021694.
29. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2021; 17 (3): 327–406. DOI: 10.1002/alz.12328.
30. Dumas A., Destrebecq F., Esposito G., Suchonova D., Steen Frederiksen K. Rethinking the detection and diagnosis of Alzheimer's disease: Outcomes of a European Brain Council project. *Aging Brain*. 2023; 4: 100093. Published 2023 Sep 2. DOI: 10.1016/j.nbas.2023.100093.
31. Zhang Q., Zhao W., Li S., Ding Y., Wang Y., Ji X. Intermittent Hypoxia Conditioning: A Potential Multi-Organ Protective Therapeutic Strategy. *Int J Med Sci*. 2023; 20 (12): 1551–1561. Published 2023 Sep 18. DOI: 10.7150/ijms.86622.
32. Lanni I., Chiacchierini G., Papagno C., Santangelo V., Campolongo P. Treating Alzheimer's disease with brain stimulation: From preclinical models to non-invasive stimulation in humans. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024; 165: 105831. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105831.