

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2025-7-14

УДК 616-01

Гиляревский С. Р. *, Ерусланова К. А. , Щедрина А. Ю. 

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

* Автор, ответственный за переписку, — Гиляревский Сергей Руджерович.
E-mail: gilyarevskii_sr@rgnkc.ru.

Резюме

Статья посвящена обсуждению имеющихся на сегодняшний день данных о влиянии психосоциального, или психоэмоционального стресса (ПЭС) как важного фактора, воздействующего на темпы старения человека. Представлены данные о механизмах, за счет которых ПЭС влияет на скорость старения человека. Такие механизмы обусловлены нейроэндокринными реакциями, которые реализуются за счет симпатического отдела вегетативной нервной системы и оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники». В статье подробно обсуждаются результаты исследований, посвященных оценке сложной связи между ПЭС и эпигенетическим старением. Нейроэндокринные медиаторы участвуют в развитии различных физиологических и патологических реакций, которые могут иметь большое значение в биологическом старении. Ключевую роль в изменении темпов старения под влиянием ПЭС играют кортикостероидные гормоны, которые выделяются в кровоток при действии стрессорных факторов. В статье рассматриваются и данные о так называемом гормезическом эффекте ПЭС, выражающемся в защитном эффекте стрессорных факторов, которые при кратковременном действии приводят к увеличению продолжительности жизни. Кроме того, ПЭС не всегда приводит к длительным отрицательным последствиям для здоровья, если у человека имеются достаточные резервы, позволяющие успешно реагировать на стрессорный фактор и/или восстанавливаться после него.

Ключевые слова: психосоциальный стресс; психоэмоциональный стресс; старение человека; эпигенетические механизмы старения; гормезический эффект.

Для цитирования: Гиляревский С. Р., Ерусланова К. А., Щедрина А. Ю. Психосоциальный стресс как фактор, влияющий на темпы старения человека. *Проблемы геронауки*. 2025; 1 (9): 7–14. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2025-7-14.

Поступила: 03.03.2025. Принята к печати: 15.03.2025. Дата онлайн-публикации: 30.03.2025.

PSYCHOSOCIAL STRESS AS A FACTOR INFLUENCING THE RATE OF HUMAN AGING

Gilyarevsky S. R. , Eruslanova K. A. , Shchedrina A. Yu. 

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

* Corresponding author: Gilyarevsky Sergey Rudjerovich. E-mail: gilyarevskii_sr@rgnkc.ru.

Abstract

The article discusses the currently available data on the impact of psychosocial or psychoemotional stress (PES) as an important factor influencing the rate of human aging. It presents data on the mechanisms through which PES affects the speed of human aging. These mechanisms are driven by neuroendocrine responses, which are mediated by the sympathetic division of the autonomic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The article provides a detailed discussion of research findings focused on evaluating the complex relationship between PES and epigenetic aging. Neuroendocrine mediators are involved in the development of various physiological and pathological reactions that may play a significant role in biological aging. A key role in the alteration of aging rates under the influence of PES is played by corticosteroid hormones, which are released into the bloodstream in response to stress factors. The article also examines data on the so-called hormesis effect of PES, i.e. a protective effect of stress factors that, when acting for a short duration, lead to an increase in lifespan. Furthermore, PES does not always result in long-term negative health consequences if an individual has sufficient reserves, allowing them to effectively respond to and/or recover from the stressor.

Keywords: psychosocial stress; psychoemotional stress; human aging; epigenetic mechanisms of aging; hormesis effect.

For citation: Gilyarevsky S. R., Eruslanova K. A., Shchedrina A. Yu. Psychosocial stress as a factor influencing the rate of human aging. *Problems of Geroscience*. 2025; 1 (9): 7–14. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2025-7-14.

Received: 03.03.2025. Accepted: 15.03.2025. Published online: 30.03.2025.

Темпам старения может способствовать множество факторов, как внутренних, так и внешних, среди которых особое внимание уделяется психоэмоциональному стрессу (ПЭС). Этот тип стресса, именуемый также психосоциальным стрессом, развивается под воздействием различных стрессоров, встречающихся на протяжении жизни человека. К ним относятся неблагоприятные события в детстве, низкий уровень социальной позиции, утрата близкого человека или разрыв значимых для индивида отношений, необходимость заботы о больном

родственнике, а также стрессовые ситуации на рабочем месте, финансовые трудности, недостаток социальной поддержки и конфликты в межличностном взаимодействии [1]. Негативное воздействие хронического стресса на организм человека особенно усиливается в тех случаях, когда отсутствует возможность изменить сложившиеся обстоятельства или приспособиться к ним [2, 3]. Психоэмоциональный стресс (ПЭС) не всегда вызывает продолжительные негативные последствия для здоровья, если у человека есть ресурсы, позволяющие эффективно

справляться со стрессовой ситуацией или восстанавливаться после ее воздействия. Однако когда интенсивность стрессорного фактора (СФ) превышает способности организма к адаптации, активизируются процессы, которые в итоге ускоряют старение. Такие состояния описываются как психологический дистресс, который проявляется в виде неспецифических симптомов, таких как эмоциональное напряжение, тревожность и депрессивные состояния [4].

Во время стресса происходит активация основных нейроэндокринных механизмов, включая симпатический отдел вегетативной нервной системы (СОВНС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН). Стимуляция СОВНС приводит к выбросу катехоламинов, таких как норадреналин, из окончаний аксонов нейронов, которые обеспечивают иннервацию различных тканей и органов. Дополнительно происходит высвобождение норадреналина и адреналина из мозгового слоя надпочечников в кровотока [1]. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН) контролирует выработку кортикостероидов, таких как кортизол, которые оказывают системное влияние на организм. Подобные нейроэндокринные вещества играют важную роль в формировании различных физиологических и патологических реакций, способных значительно влиять на процесс биологического старения.

Хотя существует множество данных о патофизиологических механизмах, которые могут объяснять связь между психоэмоциональным стрессом и ускорением старения, результаты клинических исследований, изучающих связь данного стресса с маркерами старения, остаются неоднозначными.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ СТРЕССА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Изучение механизмов влияния стресса на продолжительность жизни получило активное развитие начиная с 90-х годов прошлого века. Именно в этот период начали появляться работы, посвященные анализу взаимосвязи между стрессом и процессами старения, что было обусловлено результатами исследований с использованием моделей простых беспозвоночных [5]. Были получены данные о том, что мутации в единственном гене нематод *Caenorhabditis elegans* связаны с увеличением продолжительности их жизни. Были также начаты эксперименты для выявления молекулярных основ увеличения продолжительности жизни. Полученные данные позволяли предположить, что длительно живущие черви с определенными мутациями генов устойчивы к воздействию окислительного и теплового стресса [5].

Результаты дальнейших экспериментов позволили подтвердить, что черви с увеличенной продолжительностью жизни устойчивы к повреждающему действию тяжелых металлов, осмотического

стресса и других СФ. Устойчивость ко многим СФ, по мнению исследователей, может быть обусловлена повышенной регуляцией ответной реакции различных систем устойчивости, или «мультиплексной устойчивостью к стрессу» [6]. Например, у *Caenorhabditis elegans* мутации генов, которые кодируют компоненты сигнальных путей инсулина, усиливают защиту от широкого круга стрессоров за счет повышенной регуляции синтеза молекулярных шаперонов¹, антиоксидантных ферментов и связывающих металл белков. Роль молекулярных шаперонов привлекает к себе особое внимание, так как их главная роль состоит в обеспечении белкового гомеостаза [7].

Известно, что в процессе старения в клетках происходит накопление большого количества белков в нерастворимой форме, что приводит к значительному нарушению гомеостаза. Мутации, влияющие на этот процесс, способствуют повышению устойчивости к стрессовым воздействиям, замедляют накопление нерастворимых белков и увеличивают продолжительность жизни. Также считается, что активация транскрипции фактора теплового шока 1-го типа (HSF-1, heat shock factor-1) усиливает активность шаперонов, что одновременно повышает стрессоустойчивость и способствует увеличению продолжительности жизни нематоды *Caenorhabditis elegans* [8].

Были получены данные, подтверждающие, что ПЭС может приводить к увеличению экспрессии шаперонов у человека [9]. Так, в ходе выполнения одного из таких исследований была установлена связь между более высокой концентрацией белка теплового шока HSP60 интенсивно изучаемого шаперона и более выраженным психоэмоциональным дистрессом у здоровых британских государственных служащих женского пола [10].

Известно о связи полиморфизма гена, кодирующего FK506-связывающий белок 51 (FKBP51 — FK506-binding protein 51; ко-шоперон КСР) с предрасположенностью к развитию психических расстройств, связанных с ПЭС. В ходе выполнения экспериментального исследования проверяли гипотезу о том, что подавление FKBP51 с помощью SAFit2 — препарата, мощного селективного ингибитора сигнального фактора FK506, связывающего белок FKBP51, — приведет к росту и нейрогенезу нейронов гиппокампа *in vitro*, а также повышению *in vivo* устойчивости к хроническому ПЭС в модели такого стресса у мышей [11]. На исходную культуру нейронов или клеток-предшественников нейронов гиппокампа воздействовали SAFit2 и анализировали дифференциацию нейронов и пролиферацию клеток.

¹ Шапероны (англ. chaperones) — класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белков. — Прим. редактора.

В условиях моделирования хронического стресса (периодическое чередование социальной изоляции и скученности) у мышей линии C57BL/6 применяли SAFit2 и оценивали признаки тревоги и поведение, характерное для депрессии. Полученные результаты свидетельствовали о том, что применение SAFit2 приводит к росту нейритов (отростки нервных клеток) и увеличению числа точек их ветвления в большей степени по сравнению с действием нейротрофического фактора мозга (BDNF — brain derived neurotrophic factor) в нейрональной культуре клеток гиппокампа. Применение SAFit2 повышало нейрогенез клеток-предшественников нейронов гиппокампа. Использование SAFit2 *in vivo* предотвращало развитие стресса, вызванного социальной изоляцией, и уменьшало выраженность тревоги.

Несмотря на важность сохранения гомеостаза белков для достижения устойчивости к стрессу и увеличения продолжительности жизни, другие механизмы также могут играть важную роль для достижения таких целей. К ним относят увеличение свободнорадикального окисления и действие токсинов, находящихся в окружающей среде, дисфункцию или укорочение теломер и воспаление.

УСТОЙЧИВОСТЬ К СТРЕССУ И ГОРМЕЗИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА КАК ФАКТОРЫ ДОЛГОЛЕТИЯ

Помимо обсуждаемых ранее механизмов, лежащих в основе связи между стрессом и старением, нельзя забывать примерах гормезического², или парадоксального защитного эффекта определенных СФ, которые при непродолжительном действии приводят к увеличению продолжительности жизни по принципу *Was mich nicht umbringt, macht mich stärker* («Что не убивает меня, делает меня сильнее») [5, 12].

Непродолжительное воздействие термальных факторов может продлевать жизнь червей и мух. Действие метаболических СФ, обуславливающих увеличение концентрации активных форм кислорода, в некоторых случаях приводят к увеличению продолжительности жизни [13]. Предполагается, что стрессоры как таковые, несмотря на их повреждающие эффекты (например, термальный стресс у беспозвоночных приводит к повсеместному бесплодию), вызывают активацию систем ответной реакции, что обуславливает изменение экспрессии генов и адаптацию метаболических механизмов,

² Слово «гормезический» происходит от древнегреческого слова «гормезис» — «быстрое движение», — которым ученые обозначают определенный вид реакции живых организмов на стресс. Основная идея гормезиса заключается в том, что некоторые виды умеренно интенсивного стресса могут вызывать положительный эффект. — *Прим. редактора.*

которые в дальнейшем будут обеспечивать увеличение выживаемости. Таким образом, в отдаленные сроки после прекращения действия СФ такая ответная реакция приводит к замедлению старения. Механизм такого эффекта остается неизвестным, но возможно, это обусловлено перераспределением энергии с целью сохранения гомеостаза, которое достигается за счет уменьшения роста и репродукции, что и приводит к замедлению процессов старения.

В исследованиях по оценке выраженности ПЭС обычно используют 14-пунктовую шкалу PSS (Perceived Stress Scale), которая позволяет измерить мнение испытуемого о том, в какой степени его жизнь воспринимается как «непредсказуемая, неконтролируемая и перегруженная» [14, 15]. В ходе выполнения обсервационного исследования, в которое было включено 607 мужчин (средний возраст — 73,2 года) — участников VA Normative Aging Study, оценивали связь между ПЭС (по данным оценки по 14-пунктовой шкале PSS) и эпигенетическим возрастом [16]. Эпигенетический возраст рассчитывали с помощью оценки метилирования ДНК, измеряемого в лейкоцитах с помощью HumanMethylation450 BeadChip. Результаты оценки ПЭС сравнивали с результатами оценки эпигенетического возраста с помощью следующих девяти эпигенетических часов: Hannum, Horvath, Intrinsic и extrinsic epigenetic age (IEAA и EEAA соответственно), SkinBloodClock, PhenoAge, GrimAge, DNAm Telomere Length и Pace of Aging. В ходе выполнения анализа использовали данные, полученные проспективно в несовпадающие по времени периоды (с 1999 по 2007 г. и с 2009 по 2014 г.).

По данным анализа, выполненного с учетом демографических показателей и характеристик образа жизни, а также факторов, отражающих состояние здоровья, увеличение оценки по шкале PSS на одно стандартное отклонение сопровождалось уменьшением эпигенетического возраста, оцениваемого с помощью эпигенетических часов Horvath ($\beta = -0,35$ года при 95% ДИ от $-0,61$ до $-0,09$, $p = 0,008$) и Intrinsic ($\beta = -0,40$ года при 95% ДИ от $-0,67$ до $-0,13$, $p = 0,004$). В то же время, по данным анализа с использованием модели, в которой использовали только данные об участниках с наиболее высоким уровнем ПЭС (с оценкой по шкале PSS, соответствующей 75-му процентилю и более), при увеличении оценки по шкале PSS на одно стандартное отклонение отмечалась тенденция к увеличению эпигенетического возраста, оцениваемого с помощью часов Horvath ($\beta = +2,29$ года при 95% ДИ от $+0,16$ до $+4,41$; $p = 0,04$) и Intrinsic ($\beta = +2,06$ года при 95% ДИ от $-0,17$ до $4,28$, $p = 0,07$) [16].

Таким образом, полученные результаты указывают на сложную связь между ПЭС и эпигенетическим возрастом, а также подчеркивают необходимость продолжения исследования для оценки такой связи и выявления факторов, определяющих устойчивость к ПЭС.

Ранее было выполнено еще одно исследование — BASE-II (Berlin Aging Study) — по оценке непосредственной связи между восприятием ПЭС взрослыми лицами и эпигенетическим возрастом по достижении пожилого возраста [17, 18]. В исследовании приняли участие 1100 пожилых мужчин и женщин (52,1%), средний возраст составил $75,6 \pm 3,8$ года. Для оценки уровня ПЭС использовали укороченную версию модифицированной шкалы PSS, состоящую из восьми пунктов. Биологический возраст определяли с применением пяти эпигенетических часов, базирующихся на анализе метилирования ДНК лейкоцитов: 7-CpG, Horvath's, Hannum's, PhenoAge и GrimAge DNAmAA [17]. Результаты анализа свидетельствовали о том, что увеличение оценки по шкале PSS на одно стандартное отклонение сопровождалось замедлением эпигенетического возраста не менее чем на три месяца при его оценке с помощью ЭЧ Horvath and PhenoAge [17].

Таким образом, результаты таких исследований позволяют предположить о наличии обратной связи между оценкой ПЭС с помощью шкалы PSS и эпигенетическим возрастом. Более того, в одном из таких исследований связь между увеличением эпигенетического возраста по данным оценки с помощью ЭЧ Horvath и IEAA оставалась независимой по данным анализа чувствительности, при котором учитывали такие возможные вмешивающиеся факторы, как социально-экономическое положение [19, 20], наличие определенного сопутствующего заболевания (сахарный диабет или артериальная гипертензия) [21] или распределение лейкоцитов в изучаемом образце крови [22].

Полученные в исследовании J.C. Nwanaji-Epweget и соавт. [16] результаты, свидетельствующие об обратной связи между оценкой по шкале PSS и длиной теломер, в целом поддерживают гипотезу о возможности обратной связи между ПЭС и темпами старения. В любом случае, полученные результаты могут указывать на сложную биологическую связь между относительно умеренным ПЭС и эпигенетическим возрастом.

В связи с этим обращают на себя внимание результаты предварительного одномоментного исследования, в которое было включено 47 мужчин и женщин, занимавшихся бизнесом (средний возраст — 53,9 года). В целом была отмечена положительная связь между оценкой ПЭС с помощью 10-пунктовой шкалы PSS и эпигенетическим возрастом по данным измерения с помощью ЭЧ GrimAge (Spearman's rho = 0,38) [18]. Однако при выполнении дальнейшего анализа было установлено, что в подгруппе участников с низкой устойчивостью к ПЭС более высокая оценка по шкале PSS была связана с меньшим увеличением эпигенетического возраста (Grim Age) по сравнению с пациентами, у которых была более низкая оценка по шкале PSS. В то же время у участников с высокой устойчивостью

к ПЭС низкая оценка по шкале PSS в меньшей степени влияла на эпигенетический возраст Grim Age по сравнению с высокой оценкой уровня ПЭС.

Полученные данные позволяют предположить, что влияние воспринимаемого ПЭС на ускорение эпигенетического возраста может различаться в зависимости от устойчивости к стрессу. Таким образом, нельзя исключить парадоксальные преимущества более выраженного ПЭС у лиц с низкой устойчивостью к стрессу. Это парадоксальное положительное влияние более выраженного воспринимаемого ПЭС на скорость старения обозначают, что указывалось ранее, как гормезическое, парадоксальное защитное действие.

Тем не менее следует отметить, что указанные связи между ПЭС и эпигенетическим возрастом были получены с использованием разных маркеров эпигенетического возраста, что затрудняет сравнение полученных результатов.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ СВЯЗ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА СО СТАРЕНИЕМ

Эпигенетические изменения можно рассматривать в качестве «молекулярных переключателей», или реостатов, которые приводятся в движение СФ окружающей среды и могут, в свою очередь, регулировать активность генов и функцию клеток. Хотя такие «геномные реостаты» могут динамично реагировать на действие СФ [23], эпигенетические модификации, связанные как со стрессом, так и с другими факторами, могут сохраняться длительное время [24], оказывая влияние на функции клеток и сложные фенотипы.

Психосоциальные стрессоры запускают целый комплекс поведенческих, нейронных, гормональных и молекулярных процессов. Ключевую роль играют кортикостероидные гормоны, которые выделяются в кровоток при действии СФ [25]. Геномные эффекты кортикостероидов в основном реализуются за счет КСР, т.е. лиганд-зависимых факторов транскрипции, которые обнаруживаются практически во всех тканях организма. Такое влияние на геном может быть опосредовано либо за счет прямого связывания КСР с элементами ответной реакции на кортикостероиды, которые представляют собой тысячи консервативных последовательностей ДНК,⁵ распределенных по всему геному, либо

⁵ Консервативные последовательности ДНК — последовательность нуклеотидов в генетическом материале или последовательность аминокислот в полипептидной цепи, неизменная или незначительно измененная в течение эволюции. Предполагают, что в целом КП ДНК регулируют жизненно важные функции и избирательно сохраняются в процессе эволюции. — Прим. редактора.

за счет взаимодействия с другими факторами транскрипции за счет как зависимых, так и независимых от элементов ответной реакции механизмов [24].

Нельзя не учитывать, что как СФ, так и кортикостероиды могут не только вызывать острые изменения транскрипции генов, но и обуславливать длительно сохраняющиеся эпигенетические модификации, в особенности изменения метилирования ДНК. Считается, что такие длительные эффекты отражают наличие эпигенетической памяти, которая определяет изменения геномных функций в отдаленные сроки после действия СФ, а также развитие неблагоприятных исходов, обусловленных стрессорами, включая ПЭС [24, 26, 27].

Роль кортикостероидов в качестве сигнального пути, который обуславливает связь между ПЭС и эпигенетическим возрастом, была подтверждена результатами двух исследований, в которых использовали методы S. Horvath для оценки эпигенетического возраста. Результаты первого из таких исследований свидетельствовали о прямой связи между кумулятивным ПЭС в течение жизни и ускоренным эпигенетическим старением в когорте лиц, которые были сильно травмированы. Было обнаружено, что CpG-островки (участки ДНК, обогащенные GC-парами оснований), включенные в измерения с помощью метода S. Horvath, чаще локализируются рядом с элементами ответной реакции на кортикостероиды, что указывает на предрасположенность указанных участков к стрессу и воздействию кортикостероидов [28].

Таким образом, действие кортикостероидов должно изменять метилирование участков ДНК, соответствующих разному эпигенетическому возрасту, а также приводить к динамическим транскрипционным изменениям в соседних генах. Результаты второго исследования подтверждают такие предположения и свидетельствуют о том, что более высокие уровни кортизола, оцениваемые по его концентрации в слюне, сопровождалась увеличением эпигенетического возраста у подростков женского пола с высоким риском развития депрессии [29].

Следует также отметить, что участки CpGs, отражающие эпигенетический возраст, которые расположены вблизи генов, отвечающих за регуляцию эффектов кортикостероидов, также связаны с повышенным риском развития заболеваний, встречающихся в пожилом возрасте (в частности, коронарной болезни сердца, атеросклероза и лейкозов) [28]. Такие данные также подтверждают обоснованность модели, с помощью которой можно объяснить, почему ПЭС и связанная с ним повышенная нагрузка кортикостероидами может ускорить эпигенетическое старение и увеличить риск развития определенных заболеваний.

Помимо таких комплексных эффектов, которые могут быть установлены с помощью показателей эпигенетического старения, важно исследовать

и отдельные генные локусы, которые могут определять как восприимчивость к стрессу, так и риск развития заболеваний, связанных со старением. Один из таких локусов содержит ген FKBP5, определяющий чувствительность к стрессу. Его роль недавно была изучена в ходе выполнения крупного наблюдательного исследования с оценкой большого числа показателей, полученных при анализе образцов крови [30]. Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что ПЭС, связанный с психологической травмой в детстве в условиях длительного влияния на клетки повышенного уровня кортикостероидов, может усиливать влияние возраста на снижение метилирования ДНК в отдельных CpG-островках, расположенных вблизи места начала транскрипции FKBP5. Такие данные подтверждают предположение о том, что в течение жизни ПЭС и кортикостероиды могут влиять на эпигенетическое состояние определенных участков ДНК.

Хотя роль эпигенетических механизмов, обуславливающих связь между стрессом и ускорением старения, достаточно хорошо изучена, предлагается рассматривать данные механизмы более широко, принимая во внимание влияние других факторов. Среди них выделяют длину теломер, воспалительные реакции и процессы свободнорадикального окисления, а также их сложные и взаимозависимые взаимодействия [31]. Важно учитывать, что не только эпигенетические изменения способны регулировать работу теломер [32], но и активность теломеразы сама по себе может оказывать влияние на эпигенетические процессы [33].

Установлено, что увеличение эпигенетического возраста и укорочение теломер сопровождается увеличением уровня воспаления и свободнорадикального окисления [34, 35], т.е. процессами, на которые влияет ПЭС, но, с другой стороны, такие процессы могут сами влиять на головной мозг и выраженность ответной реакции на СФ [36, 37]. Предполагается, что такие процессы оказывают синергетическое действие и могут иметь накопительный эффект, который достигает критического порогового уровня по достижении человеком более пожилого возраста. Феномен обозначают как процесс износа, и считается, что кумулятивный стресс в течение жизни оказывает более выраженное влияние на эпигенетическое старение пожилых людей по сравнению с более молодыми [28].

В то же время остается неясным, просто ли ПЭС влияет на эпигенетические и другие факторы, связанные с увеличением возраста, или наоборот — сам процесс старения определяет уязвимость и устойчивость определенных эпигенетических участков, а также молекулярных путей развития стресса [31]. Для уточнения большого числа патофизиологических звеньев, связывающих ПЭС и старение, необходимо выполнение крупных проспективных наблюдательных клинических исследований, а также

экспериментальных исследований на животных и в культуре клеток. Результаты таких исследований позволят глубже понять изменения на молекулярном уровне, за счет которых на протяжении всей жизни человека формируются заболевания, связанные со стрессом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ПЭС в разные периоды жизни человека может ускорять биологическое старение. Однако связь между ПЭС и старением не такая простая, и в некоторых случаях может быть гормезическое, парадоксальное защитное действие ПЭС. В любом случае, необходимо продолжение исследований для уточнения механизмов, за счет которых ПЭС может ускорять или замедлять процессы старения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts 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.

Author 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:

Гиляревский С. П. / Gilyarevsky S. R. — 0000-0002-8505-1848
Ерусланова К. А. / Eruslanova K. A. — 0000-0003-0048-268X
Щедрина А. Ю. / Shchedrina A. Yu. — 0000-0002-3981-4031

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Polsky L. R., Rentscher K. E., Carroll J. E. Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. *Brain Behav Immun.* 2022; 104: 97–109. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.05.016.
2. Cohen S., Kessler R. C., Gordon U. L. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorder. In: Cohen S, Kessler RC, Gordon UL, eds. *Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists.* New York, NY: Oxford University Press; 1995: 3–26.

3. Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller G. E. Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007; 298 (14): 1685–1687. DOI: 10.1001/jama.298.14.1685.
4. Viertiö S., Kiviruusu O., Piirtola M., Kaprio J., Korhonen T., Marttunen M., Suvisaari J. Factors contributing to psychological distress in the working population, with a special reference to gender difference. *BMC Public Health.* 2021; 21 (1): 611. DOI: 10.1186/s12889-021-10560-y.
5. Epel E. S., Lithgow G. J. Stress biology and aging mechanisms: toward understanding the deep connection between adaptation to stress and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 Suppl 1 (Suppl 1): 10–16. DOI: 10.1093/gerona/glu055.
6. Miller R. A. Cell stress and aging: new emphasis on multiplex resistance mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64 (2): 179–182. DOI: 10.1093/gerona/gln072.
7. Morimoto R. I., Cuervo A. M. Proteostasis and the aging proteome in health and disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun; 69 Suppl 1 (Suppl 1): 33–38. DOI: 10.1093/gerona/glu049.
8. Rea S. L., Wu D., Cypser J. R., Vaupel J. W., Johnson T. E. A stress-sensitive reporter predicts longevity in isogenic populations of *Caenorhabditis elegans*. *Nat Genet.* 2005; 37 (8): 894–898. DOI: 10.1038/ng1608.
9. Pereira D. B., Sannes T., Dodd S. M., Jensen S. E., Morgan L. S., Chan E. K. Life stress, negative mood states, and antibodies to heat shock protein 70 in endometrial cancer. *Brain Behav Immun.* 2010 Feb; 24 (2): 210–214. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.08.008.
10. Lewthwaite J., Owen N., Coates A., Henderson B., Steptoe A. Circulating human heat shock protein 60 in the plasma of British civil servants: relationship to physiological and psychosocial stress. *Circulation.* 2002; 106 (2): 196–201. DOI: 10.1161/01.cir.0000021121.26290.2c. PMID: 12105158.
11. Codagnone M. G., Kara N., Ratsika A., Levone B. R., van de Wouw M., Tan L. A., Cunningham J. I., Sanchez C., Cryan J. F., O'Leary O. F. Inhibition of FKBP51 induces stress resilience and alters hippocampal neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2022; 27 (12): 4928–4938. DOI: 10.1038/s41580-022-01755-9.
12. Friedrich Nietzsche, *Götzen-Dämmerung, Das Problem des Sokrates, Kritische Studienausgabe*, Bd. 6, Hrsg.: Giorgio Colli und Mazzino Montinari, dtv, München und New York 1980: 68.
13. Lithgow G. J., White T. M., Melow S., Johnson T. E. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92 (16): 7540–7544. DOI: 10.1073/pnas.92.16.7540
14. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983; 24 (4): 385–396.
15. Andreou E., Alexopoulos E. C., Lionis C., Varvogli L., Gnardellis C., Chrousos G. P., Darviri C. Perceived Stress Scale: reliability and validity study in Greece. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8 (8): 3287–3298. DOI: 10.3390/ijerph8085287.
16. Nwanaji-Enwerem J. C., Cardenas A., Gao X., Wang C., Vokonas P., Spiro A., Osborne A. D., Kosheleva A., Hou L., Baccarelli A. A., Schwartz J. Psychological Stress and Epigenetic Aging in Older Men: The VA Normative Aging Study. *Transl Med Aging.* 2023; 7: 66–74. DOI: 10.1016/j.tma.2023.06.003.
17. Vetter V. M., Drewelies J., Sommerer Y., Kalies C. H., Regitz-Zagrosek V., Bertram L., Gerstorf D., Demuth I. Epigenetic aging and perceived psychological stress in old age. *Transl Psychiatry* 2022; 12: 410. DOI: 10.1038/s41598-022-02181-9.
18. Bergquist S. H., Wang D., Smith A. K., Roberts D. L., Moore M. A. Hormetic association between perceived stress and human epigenetic aging based on resilience capacity. *Biogerontology.* 2022; 23 (5): 615–627. DOI: 10.1007/s10522-022-09985-8.
19. Hughes A., Smart M., Gorrie-Stone T., Hannon E., Mill J., Bao Y., Burrage J., Schalkwyk L., Kumari M. Socioeconomic Position and DNA Methylation Age Acceleration Across the Life Course. *American Journal of Epidemiology* 2018; 187: 2346–2354. DOI: 10.1093/aje/kwy155.
20. Fiorito G., Polidoro S., Dugué P. A., Kivimaki M., Ponzani E., Matullo G., Guarrera S., Assumma M. B., Georgiadis P., Kyrtopoulos S. A., Krogh V., Palli D., Panico S., Sacerdote C.,

- Tumino R., Chadeau-Hyam M., Stringhini S., Severi G., Hodge A. M., Giles G. G., Marioni R., Karlsson Linnér R., O'Halloran A. M., Kenny R.A., Layte R., Baglietto L., Robinson O., McCrory C., Milne R.L., Vineis P. Social adversity and epigenetic aging: a multi-cohort study on socioeconomic differences in peripheral blood DNA methylation. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 16266. DOI: 10.1038/s41598-017-16391-5.
21. Tamman A. J. F., Montalvo-Ortiz J. L., Southwick S. M., Krystal J. H., Levy B. R., Pietrzak R. H. Accelerated DNA Methylation Aging in U.S. Military Veterans: Results From the National Health and Resilience in Veterans Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019; 27: 528–532. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.01.001.
22. Houseman E. A., Accomando W. P., Koestler D. C., Christensen B. C., Marsit C. J., Nelson H. H., Wiencke J. K., Kelsey K. T. DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution. *BMC Bioinformatics.* 2012; 13: 86. DOI: 10.1186/1471-2105-13-86.
23. Unternaehrer E., Luers P., Mill J., Dempster E., Meyer A. H., Staehli S., Lieb R., Hellhammer D. H., Meinschmidt G. Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Transl Psychiatry.* 2012; 2 (8): e150. DOI: 10.1038/tp.2012.77.
24. Zannas A. S., Chrousos G. P. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry.* 2017; 22 (5): 640–646. DOI: 10.1038/mp.2017.35.
25. Chrousos G. P., Gold P. W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992; 267 (9): 1244–1252. Erratum in: *JAMA* 1992; 268 (2): 200.
26. Thomassin H., Flavin M., Espinás M. L., Grange T. Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *EMBO J.* 2001; 20 (8): 1974–1983. DOI: 10.1093/emboj/20.8.1974.
27. Provençal N., Arloth J., Cattaneo A., Anacker C., Cattane N., Wiechmann T., Röh S., Ködel M., Klengel T., Czamara D., Müller N. S., Lahti J.; PREDO team; Rääkkönen K., Pariante C. M., Binder E. B. Glucocorticoid exposure during hippocampal neurogenesis primes future stress response by inducing changes in DNA methylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117 (38): 23280–23285. DOI: 10.1073/pnas.1820842116.
28. Zannas A. S., Arloth J., Carrillo-Roa T., Iurato S., Röh S., Ressler K. J., Nemeroff C. B., Smith A. K., Bradley B., Heim C., Menke A., Lange J. F., Brückl T., Ising M., Wray N. R., Erhardt A., Binder E. B., Mehta D. Lifetime stress accelerates epigenetic aging in an urban, African American cohort: relevance of glucocorticoid signaling. *Genome Biol.* 2015; 16: 266. DOI: 10.1186/s13059-015-0828-5.
29. Davis E. G., Humphreys K. L., McEwen L. M., Sacchet M. D., Camacho M. C., MacIsaac J. L., Lin D. T. S., Kober M. S., Gotlib I. H. Accelerated DNA methylation age in adolescent girls: associations with elevated diurnal cortisol and reduced hippocampal volume. *Transl Psychiatry.* 2017; 7 (8): 1223. DOI: 10.1038/tp.2017.188.
30. Zannas A. S., Jia M., Hafner K., Baumert J., Wiechmann T., Pape J. C., Arloth J., Ködel M., Martinelli S., Roitman M., Röh S., Haehle A., Emeny R. T., Iurato S., Carrillo-Roa T., Lahti J., Rääkkönen K., Eriksson J.G., Drake A. J., Waldenberger M., Wahl S., Kunze S., Lucae S., Bradley B., Gieger C., Hausch F., Smith A. K., Ressler K. J., Müller-Myhsok B., Ladwig K. H., Rein T., Gassen N. C., Binder E. B. Epigenetic upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF- κ B-driven inflammation and cardiovascular risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116 (23): 11370–11379. DOI: 10.1073/pnas.1816847116.
31. Zannas A. S. Epigenetics as a key link between psychosocial stress and aging: concepts, evidence, mechanisms. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019; 21 (4): 389–396. DOI: 10.31887/DCNS.2019.21.4/azannas.
32. Ravlić S., Škrobot Vidaček N., Nanić L., Laganović M., Slade N., Jelaković B., Rubelj I. Mechanisms of fetal epigenetics that determine telomere dynamics and health span in adulthood. *Mech Ageing Dev.* 2018; 174: 55–62. DOI: 10.1016/j.mad.2017.08.014.
33. Lu A. T., Xue L., Salfati E. L., Chen B. H., Ferrucci L., Levy D., Joeannes R., Murabito J.M., Kiel D. P., Tsai P. C., Yet I., Bell J. T., Mangino M., Tanaka T., McRae A. F., Marioni R. E., Visscher P. M., Wray N. R., Deary I. J., Levine M. E., Quach A., Assimes T., Tsao P. S., Absher D., Stewart J. D., Li Y., Reiner A. P., Hou L., Baccarelli A. A., Whitset E. A., Aviv A., Cardona A., Day F. R., Wareham N. J., Perry J. R. B., Ong K. K., Raj K., Lunetta K. L., Horvath S. GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 387. DOI: 10.1038/s41467-017-02697-5.
34. Epel E. S., Blackburn E. H., Lin J., Dhabhar F. S., Adler N. E., Morrow J. D., Cawthon R. M. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Dec 7; 101 (49): 17312–17315. DOI: 10.1073/pnas.0407162101.
35. Irvin M. R., Aslibekyan S., Do A., Zhi D., Hidalgo B., Claas S. A., Srinivasasainagendra V., Horvath S., Tiwari H. K., Absher D. M., Arnett D. K. Metabolic and inflammatory biomarkers are associated with epigenetic aging acceleration estimates in the GOLDN study. *Clin Epigenetics.* 2018; 10: 56. DOI: 10.1186/s13148-018-0481-4.
36. Miller M. W., Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Mol Psychiatry.* 2014; 19 (11): 1156–1162. DOI: 10.1038/mp.2014.111.
37. Jones K. A., Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci.* 2013; 53: 52–62. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.10.002.