

**НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ**

Выходит 4 раза в год

Учредитель и издатель

Автономная некоммерческая организация
«Общество специалистов в области инновационных
технологий в медицине» (АНО «ОСО ИТЕМ»)
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,
проезд Лазоревый, д. 5, корп. 2, пом. VI, комн. 20
Тел. +7 (499) 653-85-18
Председатель правления Дудинская Екатерина Наильевна

Редакция

Главный редактор Ткачева Ольга Николаевна
Заместитель главного редактора Чуров Алексей Викторович
Ответственный секретарь Пан Вячеслав Николаевич
Адрес редакции:
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,
проезд Лазоревый, д. 5, корп. 2, пом. VI, комн. 20
Тел. +7 (499) 653-85-18
Почтовый адрес:
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Допечатная подготовка журнала

Общество с ограниченной ответственностью
«Издательство «Прометей»
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1

Отдел распространения и рекламы АНО «ОСО ИТЕМ»

+7 (499) 653-85-18
E-mail: advertisement@geriatr-news.com

Тираж 3000 экземпляров
Издание зарегистрировано в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-85621 от 11 июля 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)
ISSN 2949-4753 (Online)

Сайт журнала <https://www.geronauka.com>
E-mail: info@geronauka.com

Отпечатано в типографии издательства «Прометей»
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1
Номер заказа 4441
Подписано в печать 30.06.2025

Журнал входит в Белый список Российского центра
научной информации (уровень 3)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>
DOI номера: 10.37586/2949-4745-2-2025

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

Цена свободная

SCIENTIFIC BIOMEDICAL JOURNAL

Published quarterly

Founder and editor

Autonomous non-commercial organization
“Society of specialists in the field innovative medical technology”
(SSFIMT)
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevyy proezd,
Moscow. 129323
Tel.: +7 (499) 653-85-18
CEO — Ekaterina Dudinskaya

Editorial office

Editor-in-chief Olga Tkacheva
Deputy Editor-in-chief Alexey Churov
Executive Secretary Vyacheslav Pan
Editors' office address:
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevyy proezd,
Moscow. 129323
Tel.: +7 (499) 653-85-18
Mailing address:
16, ulitsa 1-ya Leonova, Moscow, 129226, Russia

Prepress

Limited liability company
“Prometeus Publishing House”
1-51, Arbat ulitsa, Moscow. 119002

Marketing and advertisement department SSFIMT

+7(499) 653-85-18
E-mail: advertisement@geriatr-news.com

Edition 3000 issues
The journal is registered in the Federal service
in IT and communication supervising
Registration number
ПИ № ФС77-85621 dated 11 July 2023

ISSN 2949-4745 (Print)
ISSN 2949-4753 (Online)

Website <https://www.geronauka.com>
E-mail: info@geronauka.com

Printed in Prometheus Publishing House
51, Arbat ulitsa, Moscow. ZIP: 119002
Order 4441 dated 30.06.2025

The journal is included in the White List of the Russian Center
for Scientific Information (level 3)

Full text of our articles are available at
<https://elibrary.ru>
Issue's DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025

Subscription index in Russian Post Office Catalogue ПБ496

Publishing since 2023 in English and Russian

The price is free

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНАУКИ»

Гуватова Зульфия Гаделевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетики и эпигенетики старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Дудинская Екатерина Наильевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Ерусланова Ксения Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Лямзаев Константин Геннадьевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Мачехина Любовь Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биомаркеров Института изучения старения «Российский

геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Мхитарян Элен Араиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), заведующая лабораторией нейрогеронтологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Стражеско Ирина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансляционной медицине ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Ткачева Ольга Николаевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Чуров Алексей Викторович, кандидат биологических наук, директор Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

EDITORIAL BOARD

Guvatova Zulfiya G., PhD, Researcher, Laboratory of Epigenetics and Genetics of Aging, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

Dudinskaya Ekaterina N., MD, PhD, professor, Head of Age-related Endocrine and Metabolic Disorders Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

Eruslanova Ksenia A., MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

Lyamzaev Konstantin G., PhD, Head of the Laboratory of Cellular Mechanisms of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

Machekhina Lubov V., MD, PhD, Head of Laboratory of Biomarkers of Aging, Pirogov Russian National

Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

Mkhitaryan Elen A., MD, PhD, Age-related diseases department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

Strazhesko Irina D., MD, PhD, Deputy Director of translational medicine, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

Tkacheva Olga N., MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

Churov Alexey V., PhD, Director, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабич Ольга Олеговна, доктор технических наук, директор Научно-образовательного центра «Промышленные биотехнологии» Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Боголепова Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела когнитивных нарушений ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, врач-невролог, врач высшей категории.

Губин Денис Геннадьевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Тюменского государственного медицинского университета.

Коломейчук Сергей Николаевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией протеомики, геномики и метаболомики НИИ биотехнологий Тюменского государственного медицинского университета.

Колосова Наталия Гориславовна, доктор биологических наук, заведующая сектором Института цитологии и генетики СО РАН.

Мартынов Михаил Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России.

Рogaев Евгений Иванович, академик РАН, профессор медицинской школы Чан Массачусетского университета, доктор биологических наук, научный руководитель Научного центра генетики и наук о жизни НТУ «Сириус», зав. кафедрой генетики биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, зав. лабораторией ИОГен им. Н. И. Вавилова РАН.

EDITORIAL COUNCIL

Babich Olga O., Doctor of Technical Sciences, Director of the Scientific and Educational Center “Industrial Biotechnologies” of the Immanuel Kant Baltic Federal University.

Bogolepova Anna N., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cognitive Impairment at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

Gubin Denis G., Professor, MD, Head of the Laboratory of Chronobiology and Chronomedicine, Tyumen State Medical University.

Kolomeichuk Sergey N., PhD, Head of the Laboratory of Proteomics, Genomics and Metabolomics, Research Institute of Biotechnology, Tyumen State Medical University.

Kolosova Nataliya G., Doctor of Biological Sciences, Head of the Sector at the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Martynov Mihail Yu., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

Rogaev Evgeny I., Academician of the RAS, Professor at the University of Massachusetts Chan Medical School, Doctor of Biological Sciences, Scientific Director of the Scientific Center of Genetics and Life Science at the STU “Sirius”, Head of the Department of Genetics of the Faculty of Biology at Lomonosov Moscow State University, Head of the laboratory of the VIGG RAS.

СОДЕРЖАНИЕ

Слово редактора	53
-----------------------	----

Обзоры

Физическая реабилитация в гериатрической практике	54
<i>(Лузина А. В., Арефьева А. А., Рунихина Н. К.)</i>	
Использование калькуляторов биологического возраста в клинической практике	60
<i>(Ильющенко А. К., Мельницкая А. А., Веряскина А. Е., Мачехина Л. В.)</i>	
Роль оксидативного стресса в развитии нейродегенеративных заболеваний	67
<i>(Дудинова А. И., Легенько М. С., Стражеско И. Д.)</i>	
Легкие нарушения поведения как предиктор когнитивного снижения в пожилом возрасте	76
<i>(Коберская Н. Н.)</i>	

TABLE OF CONTENT

Editor's letter	53
-----------------------	----

Reviews

Physical rehabilitation in geriatric practice	55
<i>(Luzina A. V., Arefieva A. A., Runikhina N. K.)</i>	
The use of biological age calculators in clinical practice	61
<i>(Ilyushchenko A. K., Melnitskaya A. A., Veriaskina A. E., Matchekkhina L. V.)</i>	
The role of oxidative stress in the development of neurodegenerative diseases	68
<i>(Dudinova A. I., Legenko M. S., Strazhesko I. D.)</i>	
Mild behavioral impairment as a predictor of cognitive decline in old age	77
<i>(Koberskaya N. N.)</i>	

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Перед вами второй номер журнала «Проблемы геронауки», который мы посвящаем наиболее актуальным и дискуссионным вопросам науки о старении. Геронаука — это динамично развивающаяся междисциплинарная область, где фундаментальные исследования тесно переплетаются с практикой, направленной на улучшение качества жизни людей пожилого возраста.

Тематическим стержнем данного выпуска стала работа по теме «Физическая реабилитация в гериатрической практике». В статье рассматриваются современные подходы, доказательная база и практические аспекты восстановительных методик, играющих ключевую роль в поддержании функциональной независимости и автономии пожилых пациентов.

Помимо центральной темы, в номере представлен ряд материалов, отражающих широкий спектр современных исследований.

Работа А. К. Ильющенко и ее соавторов посвящена практическому применению калькуляторов биологического возраста — инструментов,

позволяющих перейти от хронологического возраста к оценке индивидуальных темпов старения.

В статье А. И. Дудиновой и ее коллег анализируется роль оксидативного стресса в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, что открывает потенциальные мишени для превентивных вмешательств.

Обзор Н. Н. Коберской фокусируется на легких поведенческих нарушениях как раннем и значимом маркере риска последующего когнитивного снижения.

Кроме того, материалы номера затрагивают концепцию гормезиса — благотворного эффекта умеренных стрессовых воздействий, который рассматривается как перспективная стратегия для замедления процессов старения.

Мы благодарим авторов за их ценный вклад и приглашаем читателей к активному научному диалогу.

Главный редактор
Ткачева О. Н.

DEAR READERS!

Before you is the second issue of the journal "Problems of Gerontoscience," which we dedicate to the most pressing and debatable questions in the science of aging. Gerontoscience is a dynamically developing interdisciplinary field where fundamental research is closely intertwined with practice aimed at improving the quality of life of older people.

The thematic core of this issue is the work on the topic "Physical Rehabilitation in Geriatric Practice." The article discusses modern approaches, the evidence base, and practical aspects of rehabilitation methods that play a key role in maintaining the functional independence and autonomy of elderly patients.

In addition to the central topic, this issue presents a number of materials reflecting the wide spectrum of contemporary research.

The work of A. K. Ilyushchenko and her co-authors is dedicated to the practical application of biological age calculators — tools that allow for a shift from

chronological age to an assessment of individual aging rates.

The article by A. I. Dudinova and her colleagues analyzes the role of oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, revealing potential targets for preventive interventions.

The review by N. N. Kobernaya focuses on mild behavioral impairment as an early and significant marker of the risk of subsequent cognitive decline.

Furthermore, the issue's materials touch upon the concept of hormesis — the beneficial effect of moderate stress exposures, which is considered a promising strategy for slowing down aging processes.

We thank the authors for their valuable contributions and invite readers to engage in active scientific dialogue.

Editor-in-Chief
Tkacheva O. N.

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-54-59

УДК: 612.67

Лузина А. В. , Арефьева А. А. , Рунихина Н. К. 

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, — Лузина Александра Вячеславовна.
E-mail: luzina_a@rgnkc.ru.

Резюме

Старение — это непрерывный процесс. В зависимости от физического, умственного и психосоциального состояния человека происходят различные изменения в его способностях, влияющих на повседневную деятельность и участие в жизни общества. С возрастом вероятность снижения функционирования и потери функциональных способностей возрастает. Тем не менее доказано, что физические и умственные тренировки замедляют этот процесс [1]. Реабилитация в гериатрии, или гериатрическая реабилитация (ГР), — это область медицины, которая занимается профилактикой и укреплением здоровья, уделяя особое внимание физическому функционированию и самостоятельности в повседневной жизни. Вторая составляющая — реабилитация после травм или заболеваний, начинающаяся в отделении интенсивной терапии. Специалисты в области реабилитации должны быть в составе междисциплинарной команды и руководить процессом реабилитации. И последнее, но не менее важное: ГР может помочь ослабленным пожилым людям сохранить самостоятельность в учреждениях длительного ухода. Понимание взаимосвязи между заболеваниями, патофизиологией и сниженной работоспособностью, а также индивидуальными рисками является основой для планирования реабилитации. Знание механизмов тренировок, физических упражнений, трудотерапии и физиотерапии, а также командных процессов делает врачей-физиотерапевтов экспертами в области ГР [2].

Ключевые слова: гериатрия; пожилые люди; старческая астения; реабилитация.

Для цитирования: Лузина А. В., Арефьева А. А., Рунихина Н. К. Физическая реабилитация в гериатрической практике. *Проблемы геронауки*. 2025; 2 (10): 54–59. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-54-59.

Поступила: 24.01.2025. Принята к печати: 10.03.2025. Дата онлайн-публикации: 30.06.2025.

PHYSICAL REHABILITATION IN GERIATRIC PRACTICE

Luzina A. V. *, Arefieva A. A. , Runikhina N. K. 

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Russia, Moscow

* Corresponding author Luzina Alexandra Vyacheslavovna. E-mail: luzina_a@rgnkc.ru.

Abstract

Aging is a continuous process. Depending on a person's physical, mental, and psychosocial status, various changes in abilities occur, affecting daily activities and participation in society. With age, the likelihood of functional decline and loss of functional abilities increases. However, physical and mental training has been shown to slow this process [1]. Geriatric rehabilitation (GR) is a field of medicine that focuses on preventing and promoting health, focusing on physical functioning and independence in daily life. A second component is rehabilitation after injury or illness, starting in the intensive care unit. Rehabilitation specialists should be part of a multidisciplinary team and that leads the rehabilitation process. GR can help frail older adults maintain independence in long-term care facilities. Understanding the relationships between diseases, pathophysiology, and impaired performance, and individual risks is the basis for rehabilitation planning. The knowledge of training mechanisms, exercise, occupational therapy, and physical therapy, as well as team processes, makes physical therapists experts in GR [2].

Keywords: geriatrics; elderly people; frailty; rehabilitation.

For citation: Luzina A. V., Arefieva A. A., Runikhina N. K. Physical rehabilitation in geriatric practice. *Problems of Geroscience*. 2025; 2 (10): 54–59. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-54-59.

Received: 24.01.2025. Accepted: 10.03.2025. Published online: 30.06.2025.

С возрастом у людей происходит потеря мышечной массы, силы и функциональных возможностей, поэтому в пожилом возрасте им становится все труднее вести самостоятельный образ жизни. Индивидуальные резервы сокращаются. Линда Фрид описала это явление как «цикл хрупкости» [3]. Основными причинами снижения функциональных возможностей являются недостаточное питание, отсутствие физической активности, боль, падения и как следствие — малоподвижный образ жизни.

В привычной обстановке стратегии преодоления трудностей работают более или менее хорошо. Если же пожилых людей переводят в больницу, они подвергаются высокому риску быстрой потери самостоятельности ввиду снижения функционирования, обусловленного самим фактом госпитализации.

Основными факторами риска являются незнакомая обстановка, путаница из-за того, что слишком много разных людей дают обрывочную информацию, отсутствие очков и слуховых аппаратов, трудности с приемом пищи, а также необходимость голодать перед обследованиями или оперативными вмешательствами. Желание вставать с постели с каждым днем становится все меньше. Последствиями этого являются потеря мышечной массы, снижение функционирования и когнитивных функций, развитие делириозных состояний, что впоследствии снижает коммуникацию с пациентом.

Программы ранней реабилитации призваны эффективно предотвращать снижение функциональных возможностей после госпитализации. Коссе и его коллеги провели систематический обзор

эффективности и целесообразности программ ранней физической реабилитации для госпитализированных пациентов пожилого возраста [4]. На основе 13 исследований они выявили положительный эффект от применения междисциплинарного подхода, а также программ, в большей степени ориентированных на физические упражнения по сравнению с обычным лечением. Междисциплинарные программы были направлены на то, чтобы облегчить возвращение пациентов домой и помочь им самостоятельно выполнять повседневные действия. Пациенты показали значительно лучшие результаты в функциональных тестах. Благодаря этим программам значительно сократилась продолжительность пребывания пациентов в больнице. Вероятность того, что их выпишут в дом престарелых, была ниже, чем при обычном лечении. Последующие мероприятия способствовали улучшению функционирования организма пациентов.

Таким образом, исследования в сотрудничестве со специалистами по реабилитации направлены в том числе на изучение эффективности методов физической реабилитации для увеличения резервных возможностей мышечной силы и функциональных показателей у пожилых людей во время и после экстренной госпитализации. Бруун и др. провели систематический анализ литературы, уделив особое внимание количественным показателям мышечной силы и функциональных показателей, а также потенциальным нарушениям, связанным с экстренной госпитализацией, чтобы получить детальное представление об этих нарушениях и выявить пациентов из группы риска. Исследователи изучали возможность применения методов физической реабилитации, направленных на устранение нарушений на ранних стадиях. Методы реабилитации очень просты, они разрабатываются на основе выявленных нарушений и опираются на базовые принципы физиологии упражнений [5].

Как показали исследования Сан-Ука Кима и его коллег, многомерный показатель «хрупкости» помогает прогнозировать риск послеоперационной смертности в течение года после операции [6]. Наиболее значимыми факторами, помимо индекса коморбидности Чарлсона, являются балл по системе классификации физического состояния Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system), вид хирургического вмешательства, снижение показателей в повседневной (шкала Бартел) и инструментальной (шкала Лоутон) активности, низкий индекс массы тела (ИМТ), низкий показатель по шкале оценки питания (MNA) и малая окружность середины плеча. Это отражает уровень функционирования и качество физической подготовки. Поэтому важно предлагать пожилым людям непрерывные тренировки, которые должны включать в себя упражнения на подвижность, увеличение мышечной силы, поддержание равновесия и выносливости, а также когнитивные упражнения.

С другой стороны, в отделениях интенсивной терапии и реанимации следует повышать осведомленность медицинского персонала о функциональных нарушениях у людей пожилого возраста. Поэтому важно привлекать к работе в этих отделениях врача-физиотерапевта. Оценивая функциональные возможности пациентов, можно способствовать раннему выявлению снижения работоспособности и проводить физиотерапию на ранней стадии, непосредственно в кровати. Пациенты должны получать вспомогательные устройства, такие как очки и слуховые аппараты, уже находясь в отделениях интенсивной терапии, посещать туалет и принимать пищу в сидячем положении, что также поможет предотвратить развитие делирия.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА ШЕЙКИ БЕДРА

Одной из основных причин снижения функционирования, перехода в дом престарелых и даже смерти является перелом бедренной кости, полученный в результате падения.

Переломы шейки бедра в пожилом возрасте чаще всего являются низкотравматичными переломами, вызванными простыми падениями, нарушением равновесия и остеопорозом. Лечение перелома бедренной кости — это мультидисциплинарный процесс [7–9]. Перелом шейки бедра становится все более распространенной проблемой по мере старения населения. С возрастом увеличивается риск падений и, следовательно, низкотравматичных переломов. Чем слабее становится человек, тем выше риск его падения в помещении [10].

Чтобы улучшить результат функционального статуса после фиксации сломанной кости, врач-физиотерапевт должен оценить подвижность и уровень активности пациента до травмы. Простая шкала подвижности Паркера позволяет получить первое представление о привычках пациента при ходьбе и о том, продолжает ли он вести активный образ жизни вне дома. Это также позволяет спрогнозировать последующий результат [11]. После операции ключевым фактором для ускорения последующего процесса мобилизации является обезболивание. Хороший контроль боли помогает снизить риск развития послеоперационного делирия и способствует ранней реабилитации пациента, которая должна начинаться в течение 24 часов после операции [12]. Для уменьшения объема гематом и отеков применяются лимфодренаж и лазерная терапия. Электростимуляция дополняет физиотерапию, увеличивая силу мышц. Магнитотерапия предназначена для ускорения заживления костных структур. Физиотерапевт координирует различные подходы и терапевтические концепции в соответствии с потребностями пациента.

Начало реабилитации включает в себя в том числе обсуждение выписки домой. Пациенты и их

родственники должны быть вовлечены в процесс на самом раннем этапе [13]. Подробный расспрос о домашней обстановке помогает выявить риски падений. Адаптация ванной комнаты, туалета и спальни повысит безопасность окружающей среды и сократит риски возможных последующих падений. Социальную поддержку, такую как помощь по дому, услуги сиделок, а также доставка еды на дом, следует обсуждать на ранних этапах, чтобы обеспечить соблюдение режима, который будет продолжен на амбулаторном этапе.

ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЛЯ ОСЛАБЛЕННЫХ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Реабилитация — это процесс, в котором участвует большая команда с обязательным наличием врача-гериатра. Единым инструментом для полного понимания функционального состояния пациента является комплексная гериатрическая оценка.

Функциональная способность определяется как способность выполнять повседневные задачи, необходимые для самостоятельной жизни (такие как купание, одевание, вставание с постели и возвращение в нее, прием пищи, посещение туалета, передвижение по дому и за его пределами), которые учитываются при проведении оценки по шкале Бартела и Лоутона.

Наличие старческой астении (СА) предполагает, что пациент находится в более уязвимом состоянии в отношении функционирования. Некоторые авторы определяют это понятие в чисто физическом смысле, другие включают в него физические, когнитивные, социальные и психологические аспекты, а также сопутствующие заболевания. Пациенты со СА нуждаются в хорошо организованном уходе или в пребывании в доме престарелых.

Важным фактором ослабления организма и прогрессирования СА является саркопения — потеря мышечной массы и функций. Способность ходить снижается, а риск падения увеличивается. Большинству ослабленных людей требуются вспомогательные средства для ходьбы, помощь в выполнении повседневных дел. Структурированные программы упражнений могут улучшить мышечную массу на любом этапе. Это приведет к улучшению функционирования. В различных условиях было показано, что даже ослабленные люди способны делать несложные упражнения. Как правило, такие программы начинаются с индивидуальной физиотерапии. По мере наращивания мышечной силы и увеличения объема выполненных программ пациенты в дальнейшем смогут заниматься в группах [14]. Люди, которые были прикованы к постели, по мере прохождения программ реабилитации могут снова научиться присаживаться, а в некоторых случаях снова начинают ходить с помощью вспомогательных средств или с посторонней

помощью. Способность к самостоятельному передвижению способствует вовлеченности, а также повышению качества жизни. Для набора мышечной массы необходимо соблюдение диеты с повышенным содержанием белка и витамина Д. Еще одним важным аспектом является предоставление индивидуально подобранных вспомогательных средств для ходьбы и других необходимых устройств, обеспечивающих самостоятельность. Оценка индивидуальных навыков и ресурсов, а также регулярное общение в команде — залог успеха. Все эти меры будут эффективны только в том случае, если мультидисциплинарная команда поддерживает их применение.

НЕОБХОДИМОСТЬ СОВМЕСТНОГО ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Проводить ГР можно на дому или в рамках стационарного лечения в реабилитационных центрах, учреждениях сестринского ухода или домах престарелых с реабилитационными отделениями [15].

Для успешной реабилитации важно, чтобы пациент и специалист по реабилитации согласовывали ее цели. Если цели, поставленные пациентом, не совпадают с целями, поставленными медицинским работником, то достичь их будет сложнее, оптимальное функционирование будет достигаться с трудом, а ресурсы будут расходоваться впустую [16]. Мероприятия, направленные на то, чтобы помочь пациентам и медицинским работникам совместно ставить цели, положительно влияют на качество ГР [17,18]. Учет этих факторов имеет первостепенное значение в процессе реабилитации, особенно в отношении ее эффективности [19]. Одной из основных целей реабилитации для пациента является возможность участвовать в жизни общества [20, 21]. Социальная изоляция во время госпитализации, а также после выписки является распространенным явлением [22]. Контакты и возможность взаимодействовать с другими людьми имеют большое значение для человека. Это касается прежде всего поддержания связи с семьей и друзьями [23].

Уровень самостоятельности пациента меняется в процессе реабилитации: по мере приближения к выписке он переходит от пассивного участия к активному, при котором больше взаимодействует с процессом реабилитации [24, 25]. В процессе реабилитации необходимо обсуждать, анализировать проблемы и сильные стороны пациента и то, как их использовать для решения поставленных задач [26]. Мотивация пациента может повыситься, если он играет активную роль в процессе обсуждения, составляя личный план реабилитации [27, 28]. Знание и понимание того, на какой стадии находится пациент во время процесса реабилитации, помогает при составлении плана и постановке реалистичных целей для пациента [29]. Главной целью для пациентов, находящихся на реабилитации, является возвращение

в привычную среду проживания, и для них важно, чтобы их поддерживали в достижении этой цели [30]. Отличным стимулом для терапии является работа в целях достижения уровня функционирования, аналогичного тому, что был до госпитализации [31]. Хотя цель состоит в том, чтобы вернуться домой быстрее, после выписки у пациентов может возникнуть желание подольше остаться на стационарном этапе и добиться еще большего прогресса. Пациент ценит функциональные навыки, в то время как приоритеты специалиста в большей степени сосредоточены на возможностях пациента ухода за собой. Кроме того, специалист также критически оценивает достижимость целей пациента [31]. С точки зрения пациента, цели специалистов в большей степени сосредоточены на выписке и, по-видимому, не связаны с долгосрочными целями пациента [32], что подчеркивает необходимость совместного принятия решений и продолжения реабилитации на амбулаторном этапе. Отсутствие преемственности в реабилитации является серьезной проблемой для пациентов, поскольку ограничивает постановку целей на разных этапах реабилитации [33]. После выписки и прохождения ГР на стационарном этапе пациенты могут по-прежнему нуждаться в реабилитационной поддержке, для чего важен контакт с учреждениями последующего ухода. Для пациента планирование и организация контакта с медицинским персоналом и социальными службами является важной задачей [34]. Медицинские работники, поддерживающие этот процесс после выписки, помогают пациенту в этот период сохранить его активность и продолжить этап ГР самостоятельно [35, 36].

Гериатрическая реабилитация — один из важнейших компонентов комплексного гериатрического ухода. Как гериатрия, так и физиотерапия, и реабилитация направлены на улучшение функциональных возможностей, сохранение функциональной независимости и повышение качества жизни. Ключевыми аспектами ухода за пожилыми людьми являются диагностика заболевания, оценка степени функционирования, а также лечение и реабилитация для сохранения возможности жить в обществе.

С возрастом у пожилых людей возникают три основные проблемы: возрастные изменения, малоподвижный образ жизни и коморбидность. Возраст сам по себе не должен быть фактором, влияющим на потенциальную пользу программ реабилитации для пожилых людей. Доказано, что стационарная ГР эффективна и улучшает показатели, связанные с физической функцией, госпитализацией в дом престарелых и мобильностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Финансирование. Исследование выполнено в рамках госзадания. Рег. № АААА-А16-116042810031-3.

Funding Sources. This study was conducted as part of a government assignment No. ААААА-А16-116042810031-3.

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 ap-proving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Лузина А. В. / Luzina A. V. — 0000-0002-1695-9107

Арефьева А. А. / Arefieva A. A. — 0009-0000-5235-9347

Рунихина Н. К. / Runikhina N. K. — 0000-0001-5272-0454

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pils K. Aspects of physical medicine and rehabilitation in geriatrics. *Wien Med Wochenschr.* 2016 Feb; 166 (1-2): 44-47. DOI: 10.1007/s10354-015-0420-3. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26758981.
2. Gutenbrunner C., Ward A. B., Chamberlain M. A. White book on physical and rehabilitation medicine in Europe. *J Rehabil Med.* 2007; 39: 1-48. (Revised November 2009).
3. Fried L., et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3): 46-56.
4. Kosse N., et al. Effectiveness and feasibility of early physical rehabilitation programs for geriatric hospitalized patients: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2013. DOI: 10.1186/1471-2318-13-107.
5. Bruun I. H., et al. The effect on physical performance of a functional assessment and immediate rehabilitation of acutely admitted elderly patients with reduced functional performance: the design of a randomized clinical trial. *BMJ.* 2013. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005252.
6. Kim S. W., et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg.* 2014; 149: 633-640.
7. Deepak J., et al. Early results of a geriatric hip fracture program in India for femoral neck fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2015; 1: 42-46.
8. Roberts K., et al. AAOS clinical practice guideline summary: management of hip fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23: 131-137. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00432.
9. Pils K., et al. Rehabilitation after hip fracture. *Wien Med Wochenschr.* 2013; 163 (19-20): 462-467.
10. Robinovitch S. N., et al. Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *Lancet.* 2013; 381 (9860): 47-54.
11. Kristensen M. T., et al. Prefracture functional level evaluated by the New Mobility Score predicts in-hospital outcome after hip fracture surgery. *Acta Orthop.* 2010; 81 (3): 296-302.
12. Roberts K., et al. AAOS clinical practice guideline summary: management of hip fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23: 131-137. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00432.
13. Handoll H. H., et al. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):

CD007125. Management of hip fracture in older people, National Clinical Guideline 111. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009.

14. Cichocki M., et al. Effectiveness of a low-threshold physical activity intervention in residential aged care — results of a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 885–895. Jansen CP, et al. Assessing the effect of a physical activity intervention in a nursing home ecology: a natural lab approach. *BMC Geriatr*. 2014. DOI: 10.1186/1471-2318-14-117.

15. Grund S., Gordon A. L., van Balen R., Bachmann S., Cherubini A., Landi F., Stuck A. E., Becker C., Achterberg W. P., Bauer J. M., Schols JMGA. European consensus on core principles and future priorities for geriatric rehabilitation: consensus statement. *Eur Geriatr Med*. 2020 Apr; 11 (2): 233–238. DOI: 10.1007/s41999-019-00274-1. Epub 2019 Dec 13. PMID: 32297191.

16. Rose A., Soundy A., Rosewilliam S. Shared decision-making within goal-setting in rehabilitation: a mixed-methods study. *Clin Rehabil*. 2019 Mar; 33(3): 564–574. DOI: 10.1177/0269215518815251. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30514111.

17. Buijck B. I., Bushnik T. Therapeutic climate. In: Buijck B, Ribbers G (eds). *The Challenges of Nursing Stroke Management in Rehabilitation Centres*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2018, 10.1007/978-3-319-76391-0_4, Tijssen LM, Derksen EW, Achterberg WP, Buijck BI. Challenging rehabilitation environment for older patients. *Clin Interv Aging*. 2019 Aug 12; 14: 1451–1460. DOI: 10.2147/CIA.S207863. PMID: 31496672; PMCID: PMC6697645.

18. Pel-Littel R. E., Snerse M., Teppich N. M., Buurman B. M., van Etten-Jamaludin F. S., van Weert J. C. M., Minkman M. M., Scholte Op Reimer WJM. Barriers and facilitators for shared decision making in older patients with multiple chronic conditions: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2021 Feb 6; 21 (1): 112. DOI: 10.1186/s12877-021-02050-y. PMID: 33549059; PMCID: PMC7866443.

19. Gill S. D., Dunning T., McKinnon F., Cook D., Bourke J. Understanding the experience of inpatient rehabilitation: insights into patient-centred care from patients and family members. *Scand J Caring Sci*. 2014 Jun; 28 (2): 264–272. DOI: 10.1111/scs.12055. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23789871.

20. Demir Y. P., Balci N. Ç., Ünlüer N. Ö., Uluğ N., Dogru E., Kiliç M., Yildirim S. A., Yılmaz Ö. Three different points of view in stroke rehabilitation: patient, caregiver, and physiotherapist. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Oct; 22 (5): 377–385. DOI: 10.1179/1074935714Z.00000000042. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25823910.

21. Chen J., Zhu X., Jiang J., Qi Y., Shi Y. Needs of Chinese patients undergoing home-based rehabilitation after hip replacement: A qualitative study. *PLoS One*. 2019 Jul 26; 14 (7): e0220304. DOI: 10.1371/journal.pone.0220304. PMID: 31348814; PMCID: PMC6660078.

22. Reay P. A., Horner B., Duggan R. The patient's experience of early discharge following total hip replacement. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2015 Aug; 19 (3): 131–139. DOI: 10.1016/j.ijotn.2015.02.003. Epub 2015 Feb 24. PMID: 26122594.

23. Chen L., Xiao L. D., De Bellis A. First-time stroke survivors and caregivers' perceptions of being engaged in rehabilitation. *J Adv Nurs*. 2016 Jan; 72 (1): 73–84. DOI: 10.1111/jan.12819. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26399942.

24. Verver D., Stoopendaal A., Merten H., Robben P., Wagner C. What are the perceived added values and barriers of regulating long-term care in the home environment using a care network perspective: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2018 Dec 6; 18 (1): 946. DOI: 10.1186/s12913-018-3770-x. PMID: 30522469; PMCID: PMC6282343.

25. Van Seben R., Smorenburg S. M., Buurman B. M. A qualitative study of patient-centered goal-setting in geriatric rehabilitation: patient and professional perspectives. *Clin Rehabil*. 2019 Jan; 33 (1): 128–140. DOI: 10.1177/0269215518791663. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30103621; PMCID: PMC6311617.

26. Atwal A., Tattersall K., Murphy S., Davenport N., Craik C., Caldwell K., McIntyre A. Older adults experiences of rehabilitation in acute health care. *Scand J Caring Sci*. 2007 Sep; 21 (3): 371–378. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2007.00469.x. PMID: 17727550.

27. Demir Y. P., Balci N. Ç., Ünlüer N. Ö., Uluğ N., Dogru E., Kiliç M., Yildirim S. A., Yılmaz Ö. Three different points of view in stroke rehabilitation: patient, caregiver, and physiotherapist. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Oct; 22 (5): 377–385. DOI: 10.1179/1074935714Z.00000000042. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25823910.

28. Chen L., Xiao L. D., De Bellis A. First-time stroke survivors and caregivers' perceptions of being engaged in rehabilitation. *J Adv Nurs*. 2016 Jan; 72 (1): 73–84. DOI: 10.1111/jan.12819. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26399942.

29. Archibald G. Patients' experiences of hip fracture. *J Adv Nurs*. 2003 Nov; 44 (4): 385–392. DOI: 10.1046/j.0309-2402.2003.02817.x. PMID: 14651710.

30. Atwal A., Tattersall K., Murphy S., Davenport N., Craik C., Caldwell K., McIntyre A. Older adults experiences of rehabilitation in acute health care. *Scand J Caring Sci*. 2007 Sep; 21 (3): 371–378. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2007.00469.x. PMID: 17727550.

31. Purcell S., Scott P., Gustafsson L., Molineux M. Stroke survivors' experiences of occupation in hospital-based stroke rehabilitation: a qualitative exploration. *Disabil Rehabil*. 2020 Jun; 42 (13): 1880–1885. DOI: 10.1080/09638288.2018.1542460. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30672347.

32. Van Seben R., Smorenburg S. M., Buurman B. M. A qualitative study of patient-centered goal-setting in geriatric rehabilitation: patient and professional perspectives. *Clin Rehabil*. 2019; 33: 128–140.

33. Chen L., Xiao L. D., De Bellis A. First-time stroke survivors and caregivers' perceptions of being engaged in rehabilitation. *J Adv Nurs*. 2016; 72: 73–84.

34. Krevers B., Närvänen A. L., Oberg B. Patient evaluation of the care and rehabilitation process in geriatric hospital care. *Disabil Rehabil*. 2002; 24: 482–491.





35. Lou S., Carstensen K., Møldrup M., Shahla S., Zakharia E., Nielsen C. P. Early supported discharge following mild stroke: a qualitative study of patients' and their partners' experiences of rehabilitation at home. *Scand J Caring Sci*. 2017; 31: 302–311.

36. Phelps E. E., Tutton E., Griffin X., Baird J.; TrAFFix research collaborators. A qualitative study of patients' experience of recovery after a distal femoral fracture. *Injury*. 2019 Oct; 50 (10): 1750–1755. DOI: 10.1016/j.injury.2019.07.021. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31371167.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-60-66

УДК: 616-092.11

Ильющенко А. К.^{}*, Мельницкая А. А.^{}, Веряскина А. Е.^{},
Мачехина Л. В.^{}

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

* Автор, ответственный за переписку, — Ильющенко Анна Константиновна.
E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru.

Резюме

Биологический возраст (БВ) является интегративным показателем, отражающим степень старения организма и биологический износ систем. В отличие от календарного возраста, БВ может быть изменяемым и использоваться в качестве маркера эффективности геропротективных вмешательств. Современные технологии позволяют рассчитывать БВ на основе различных источников: клинических и лабораторных данных, эпигенетических модификаций, иммунных профилей, микробиома и мультиомных панелей. В настоящей статье рассматриваются различные подходы к оценке БВ, включая эпигенетические часы (Horvath, GrimAge), фенотипические индексы (PhenoAge, индекс дефицитов), иммунологические модели (iAge), а также калькуляторы, основанные на анализе биохимических и гематологических параметров. Для подготовки обзора был проведен поиск литературы в базах данных PubMed и Scopus. Были отобраны оригинальные и обзорные статьи, опубликованные преимущественно с 2010 по 2024 год, содержащие информацию о методах оценки БВ, их прогностическом значении и применении в клинической практике. Авторы обсуждают потенциал внедрения оценки БВ в клиническую практику и персонализированную медицину, а также необходимость валидации существующих инструментов в разных популяциях.

Ключевые слова: биологический возраст; эпигенетические часы; старение; калькуляторы старения; геронтология.

Для цитирования: Ильющенко А. К., Мельницкая А. А., Веряскина А. Е., Мачехина Л. В. Использование калькуляторов биологического возраста в клинической практике. *Проблемы геронауки*. 2025; 2 (10): 60–66. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-60-66.

Поступила: 03.03.2025. Принята к печати: 10.04.2025. Дата онлайн-публикации: 30.06.2025.

THE USE OF BIOLOGICAL AGE CALCULATORS IN CLINICAL PRACTICE

Ilyushchenko A. K. , Melnitskaya A. A. , Veriaskina A. E. , Matchekhina L. V. 

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

* Corresponding author: Ilyushchenko Anna Konstantinovna. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru.

Abstract

Biological age (BA) is defined as an integrative indicator reflecting the degree of organismal aging and biological wear of physiological systems. In contrast to chronological age, BA is a potentially modifiable variable and may serve as a biomarker of geroprotective intervention efficacy. Recent advances have enabled the development of BA calculators based on clinical and laboratory data, epigenetic modifications, immune signatures, microbiome, and multi-omics profiles. This article reviews various approaches to BA assessment, including epigenetic clocks (Horvath, GrimAge), phenotypic indices (PhenoAge, frailty index), immune aging models (iAge), and calculators derived from standard blood tests. The present review was prepared by conducting a comprehensive literature search utilising the PubMed and Scopus databases. A comprehensive search was conducted of original and review papers published primarily between 2010 and 2024, the focus of which was the description of BA estimation methods, their predictive utility, and clinical applicability. The review discusses the potential for integrating BA assessment into clinical practice and personalised medicine, as well as the need for further validation and standardisation of these tools across populations.

Keywords: biological age; epigenetic clocks; aging; aging calculators; gerontology.

For citation: Ilyushchenko A. K., Melnitskaya A. A., Veriaskina A. E., Matchekhina L. V. The Use of Biological Age Calculators in Clinical Practice. *Problems of Geroscience*. 2025; 2 (10): 60–66. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-60-66.

Received: 03.03.2025. Accepted: 10.04.2025. Published online: 30.06.2025.

ВВЕДЕНИЕ

Старение человека сопровождается постепенным снижением резервов и функций организма, что приводит к росту риска хронических заболеваний и смертности с возрастом [1]. Однако темпы этого процесса у разных людей существенно различаются. Календарный (хронологический) возраст не всегда отражает истинное биологическое состояние: у людей одного паспортного возраста наблюдаются различия в состоянии здоровья и функциональных показателях [2]. Понятие биологического возраста введено для количественной оценки степени

возрастных изменений организма с учетом индивидуальных особенностей старения. Биологический возраст (БВ) определяется на основе совокупности биомаркеров — измеримых показателей, связанных с возрастными изменениями на молекулярном, клеточном, тканевом и функциональном уровнях [3]. Предполагается, что БВ лучше коррелирует с состоянием здоровья и продолжительностью жизни, чем хронологический возраст [4].

Поиск надежных биомаркеров старения продолжается уже несколько десятилетий. Еще в 1969 г. Алекс Комфорт предположил возможность

количественного измерения процессов старения с помощью специфических биомаркеров [3]. За прошедшие годы предложено множество отдельных индикаторов старения — от уровня отдельных молекул (например, длины теломера, модификации ДНК) до комплексных показателей (функциональные пробы, индексы гомеостаза) [5, 6]. Однако ни один из отдельных маркеров не оказался одновременно достаточно информативным и универсальным для оценки биологического возраста человека. Поэтому сейчас наиболее перспективными считаются комплексные показатели, интегрирующие информацию от нескольких маркеров или целых групп параметров [7]. Объединяя разные показатели в единую модель, можно более полно отразить сложность процесса старения организма [8].

Благодаря прогрессу биомедицинских технологий и методов анализа данных в последние годы появились так называемые калькуляторы биологического возраста — алгоритмы, вычисляющие биологический возраст на основе наборов биомаркеров. Их часто называют также часами старения, подчеркивая способность этих моделей определять возраст, отличающийся от календарного [9]. К настоящему времени разработаны различные типы таких калькуляторов: на основе клинико-лабораторных показателей (например, комбинации результатов анализов крови и функциональных тестов) [10, 11], на основе эпигенетических данных (уровня метилирования ДНК) [12], на основе иммунных параметров (иммунологические «часы старения») [13, 14], данных протеомного, метаболомного, микробиомного (и других «омных» профилей) и др. [15, 16]. Каждый из подходов имеет свои достоинства и ограничения, и исследования продолжают в направлении создания интегральных моделей, учитывающих множество аспектов старения одновременно [17].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Применение калькуляторов биологического возраста в медицине представляет большой интерес. Показано, что ускоренное биологическое старение ассоциировано с повышенным риском развития множества заболеваний — сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, метаболических и др. [18, 19]. Например, биологический возраст, рассчитанный по различным моделям, даже после поправки на хронологический возраст статистически значимо связан с риском смерти от всех причин. Это означает, что оценка БВ может использоваться для прогнозирования неблагоприятных исходов и стратификации пациентов по степени риска более точно, чем стандартный учет возраста в годах. Кроме того, измерение биологического возраста открывает новые возможности для

персонализированной медицины: зная, что у данного пациента биологический возраст опережает хронологический, врач может рекомендовать более интенсивные профилактические меры и мониторинг, а при «молодом» биологическом возрасте — наоборот, избегать ненужных вмешательств [20]. Наконец, калькуляторы БВ применяются в геронтологических исследованиях для оценки эффективности различных вмешательств, направленных на замедление старения (например, диета, физическая активность, лекарственные интервенции): снижение биологического возраста под воздействием терапии рассматривается как критерий ее успешности [21, 22]. Таким образом, интеграция оценки биологического возраста в клиническую практику может улучшить профилактику и лечение возраст-ассоциированных состояний. В данном обзоре обобщены современные данные о различных методах расчета биологического возраста и их возможном применении в клинике, обсуждаются ограничения существующих методов, а также перспективы их дальнейшего совершенствования.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТИПЫ «ЧАСОВ СТАРЕНИЯ»

Одним из первых подходов к интегральной оценке старения человека стали композитные индексы на основе клинических данных и функциональных тестов. Примером является индекс дефицитов (frailty index), предложенный как количественная мера износа организма путем суммирования различных отклонений в состоянии человека [16]. Индекс дефицитов рассчитывается как доля имеющихся у пациента нарушений (симптомов, заболеваний) из списка возможных; показано, что он нарастает с возрастом и хорошо предсказывает риск смертности [16]. Другой схожий показатель — биологический возраст по методу Клемеры — Дубала (KDM), вычисляемый с помощью регрессионной модели на основе набора клинико-лабораторных показателей (артериальное давление, уровни различных веществ в крови и др.) [2, 7]. В работе Левин (2013) сравнивалось несколько алгоритмов расчета БВ по клиническим данным, и метод Клемеры — Дубала оказался наиболее точным предиктором смертности [7]. Эти подходы фактически комбинируют несколько традиционных биомаркеров (например, артериальное давление, холестерин, глюкоза, показатели функций легких, почек, печени и пр.), выводя интегральный «возраст-зависимый» индекс.

В 2018 г. разработан Phenotypic Age (фенотипический возраст) — модель, учитывающая 9 клинико-биохимических параметров крови (включая уровни альбумина, глюкозы, С-реактивного белка, лейкоцитов и др.) и календарный возраст [11, 19]. PhenoAge был валидирован как маркер, тесно связанный

с риском смертности и заболеваемости: фенотипический возраст, опережающий паспортный, ассоциирован с повышенной смертностью, более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, рака и других патологий [19].

Одним из самых значимых прорывов в биогеронтологии стало открытие так называемых эпигенетических часов — предсказателей возраста, основанных на уровне метилирования ДНК в определенных участках генома [12, 16]. В 2013 г. Стив Хорват разработал первую эпигенетическую модель, позволяющую с высокой точностью оценивать возраст тканей по 353 метилированным сайтам ДНК [4]. Эти часы Хорвата показывали корреляцию с хронологическим возрастом (ошибка ~3 года) для разных тканей и клеток человека. В то же время было обнаружено, что расхождение эпигенетического возраста с хронологическим несет биологический смысл: например, у больных с возраст-ассоциированными патологиями эпигенетический возраст часто ускорен, а у долгожителей — отстает от паспортного. Позже были созданы другие эпигенетические часы, в том числе часы Hannum (специфичные для крови) и усовершенствованные модели, ассоциированные с риском болезней [5]. Так, часы GrimAge, представленные в 2019 г., интегрируют метилирование локусов, связанных с уровнями плазменных белков и табакокурением, и оказались сильным предиктором времени до смерти, болезней сердца, рака и других исходов [20, 21]. Показано, что ускорение эпигенетического возраста по GrimAge (то есть опережение календарного) статистически связано с более высокой смертностью: прирост эпигенетического возраста на 5 лет увеличивает риск смерти на ~20–30%.

С возрастом происходят характерные изменения в иммунной системе, обозначаемые термином «иммунное старение» («иммуносенесценция») [12, 17]. К ним относятся инволюция тимуса, снижение пула наивных Т-лимфоцитов, накопление «старых» эффекторных Т-клеток памяти, повышение уровня провоспалительных цитокинов (так называемое воспаление старения, или inflammaging). Эти сдвиги приводят к повышенной восприимчивости пожилых пациентов к инфекциям, снижению эффективности вакцинации, увеличению риска аутоиммунных заболеваний и хроническому воспалительному фону, способствующему атеросклерозу, нейродегенерации и пр. [17, 18]. Поэтому логично использовать иммунные параметры как биомаркеры биологического возраста. В 2021 г. был предложен иммунный возраст iAge — индекс, рассчитываемый с помощью машинного обучения на основании профиля циркулирующих цитокинов и хемокинов [13]. Модель iAge включала уровень ряда провоспалительных факторов; повышенный iAge ассоциировался с множественной коморбидностью, иммунным истощением и признаками сердечно-сосудистого старения у людей разного возраста [13]. Иными словами,

люди с более высоким иммунным возрастом демонстрировали характерные возрастные патологии, даже если их календарный возраст был не очень высок. Учитывая изложенное, можно сказать, что иммунологические часы предлагают ценный углубленный взгляд на степень старения, дополняя эпигенетические и клинические индексы.

Таким образом, в распоряжении современной науки имеется широкий спектр методов оценки биологического возраста: от простых клинических индексов до высокоточных эпигенетических и мультимных «часов», основные характеристики данных методов указаны в таблице 1. Все они по своему информативны, и их показатели нередко коррелируют друг с другом (например, люди с высоким индексом хрупкости имеют и ускоренный эпигенетический возраст, и укороченные теломеры) [19, 23]. Продолжаются попытки унифицировать оценку БВ, создав интегральные модели на основе многомерных данных и машинного обучения. Такие модели уже демонстрируют высокую прогностическую силу в исследованиях и, вероятно, со временем найдут применение и в клинике.

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Внедрение оценки биологического возраста в работу врача может принести ряд конкретных преимуществ. Биологический возраст выступает интегральным индикатором накопления повреждений в организме, предшествующих клиническим проявлениям болезней. Повышенный биологический возраст ассоциирован с повышенной распространенностью хронических заболеваний даже у относительно молодых людей [18, 25]. Например, ускорение эпигенетического возраста по GrimAge показало связь с более высоким риском развития рака легкого и большей смертностью от него [20, 21]. Фенотипический возраст и индекс KDM-биовозраста ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт) сильнее, чем хронологический возраст [11, 25, 26]. Таким образом, измерение БВ позволяет выявлять пациентов высокого риска задолго до возникновения у них явных симптомов. На популяционном уровне это дает возможность усилить профилактические меры в данной группе — например, более интенсивно снижать факторы риска у лиц с высоким биологическим возрастом. В отдельных случаях обнаружение несоответствия биологического и календарного возраста может служить поводом для углубленного обследования.

Концепция биологического возраста тесно связана с идеей персонализированной медицины. Поскольку люди стареют по-разному, то и подход к профилактике и лечению должен учитывать «биологический статус». В клинической практике врачи

Таблица 1. Сравнительная характеристика калькуляторов биологического возраста

Table 1. Comparative characteristics of biological age calculators

Название модели	Тип подхода	Основа расчета	Клиническая интерпретация	Преимущества для врача	Ограничения
PhenoAge	Фенотипический, клинико-лабораторный	9 биохимических маркеров крови и хронологический возраст	Отражает физиологическое состояние организма. Повышенный PhenoAge ассоциирован с риском смерти и наличия хронических возраст-ассоциированных болезней	Использует доступные анализы; легко внедрить в клинической практике	Не учитывает молекулярные механизмы; чувствителен к острым воспалительным состояниям
KDM	Регрессионная модель клинико-биохимическая	Рассчитывается на основе регрессии между лабораторными показателями и хронологическим возрастом	Служит приближенной оценкой «функционального» возраста	Простой алгоритм; воспроизводим в разных выборках и популяциях	Метод устаревший; точность ниже, чем у современных моделей
GrimAge	Эпигенетический, метилирование ДНК	Модель включает метилирование участков ДНК, отражающих уровни белков риска	Прогностический маркер риска смерти, сердечно-сосудистых заболеваний	Наиболее валидированная модель по исходам; можно использовать как суррогатную конечную точку в исследованиях	Высокая стоимость; недоступен в рутинной практике; требует сложной технологии
iAge	Иммунологический, протеомика	Циркулирующие уровни воспалительных медиаторов, модель обучена с помощью искусственного интеллекта	Иммунный возраст. Повышенный iAge ассоциирован с высокой смертностью	Позволяет оценить хроническое воспаление и иммунный резерв пациентов	Методология сложна; высокие затраты; нет стандарта референсных значений
Frailty Index (индекс дефицитов)	Клинический, функциональный	Количество нарушений из набора симптомов, болезней, лабораторных и функциональных отклонений (в виде доли)	Отражает степень накопления возрастных дефицитов. Прямо ассоциирован с риском госпитализаций и смертности	Прост в применении; может рассчитываться вручную; активно используется в гериатрии	Не определяет возраст в годах; зависит от субъективных шкал и доступности данных

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data.

фактически оценивают биологический возраст пациента, его функциональный резерв. Обычно это делается субъективно или с помощью упрощенных критериев (наличие коморбидности, результаты различных функциональных тестов и шкал). Калькуляторы биологического возраста могут дать более объективный и количественный ориентир для различных клинических ситуаций [10, 20]. Таким образом, стратификация по биологическому возрасту может использоваться при выборе лечебной тактики, особенно у пациентов старших возрастных групп.

В настоящее время проводятся клинические испытания различных потенциальных геропротективных средств [1]. Основной проблемой таких исследований является выбор конечных точек: ждать снижения смертности или заболеваемости придется годы и десятилетия. Здесь на помощь приходят биомаркеры старения, прежде всего эпигенетические часы — как наиболее валидированные.

Изменение биологического возраста может служить прокси-результатом при оценке эффекта: например, если препарат замедляет рост эпигенетического возраста или снижает его, это указывает на замедление процессов старения с большой вероятностью [20, 23]. Биологический возраст постепенно становится инструментом для быстрой оценки эффективности антивозрастных мер — будь то лекарственные интервенции, диеты, упражнения или другие воздействия.

Важно отметить, что практическое внедрение этих методов должно опираться на доказательные данные. Пока что большинство сведений о пользе калькуляторов БВ получено в когортных исследованиях и не прошло проверку в рандомизированных клинических испытаниях (исключение — использование БВ как конечной точки в геропротективных рандомизированных клинических исследованиях). Поэтому, хотя перспективы многообещающие, требуется аккуратность в интерпретации биологического

возраста у конкретного пациента. Ниже рассмотрены ограничения и проблемы, которые препятствуют широкому использованию этих технологий в медицине на текущий момент.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Несмотря на значительный прогресс, применение калькуляторов биологического возраста вне исследовательских условий встречает ряд трудностей. Во-первых, стандартизация и валидация методов недостаточны. Разные исследования используют разные алгоритмы и панели биомаркеров, нет единых референсных шкал. Например, эпигенетические часы Хорвата, GrimAge, PhenoAge дают несколько отличающиеся оценки биологического возраста для одного и того же человека [11]. Нет консенсуса, какой из показателей лучше применять в клинике, поскольку прямое сравнительное исследование на большую выборку и предсказательную ценность для конкретных клинических исходов еще проводится [25]. Во-вторых, многие методы дороги и технологически сложны. Анализ ДНК-метилирования или полный протеомный анализ плазмы требуют высокоточного оборудования и существенных затрат, что делает их непригодными для массового скрининга [21]. Влияние вмешательств на биологический возраст изучено недостаточно. Еще не выяснено в исследованиях, обратимы ли воздействия на эпигенетические часы или иммунный возраст при изменении образа жизни или это в основном генетически запрограммированные процессы [17]. Ускоренный биологический возраст может быть следствием скрытой болезни, а не ее причиной. Например, высокий эпигенетический возраст может отражать присутствие субклинического заболевания или хронической инфекции, которые и обуславливают более высокую смертность [20]. То есть биологический возраст — скорее индикатор общего бремени неблагоприятных факторов, но не всегда независимый модифицируемый фактор риска. Тем не менее ряд экспериментов на животных показывает, что вмешательства, замедляющие старение (например, те же сенолитики), ведут к уменьшению биологического возраста и улучшению здоровья [1]. Учитывая перечисленное, основные направления развития калькуляторов биологического возраста — это повышение их точности, доступности и доказанности. С точки зрения точности, вероятно, будут появляться все новые поколения «часов», объединяющие мультиомные данные, — так называемые интегральные часы старения [11, 27, 28]. Они могут учитывать одновременно и эпигенетическую информацию, и клинические показатели, и даже данные о генетической предрасположенности и микробиоте, давая наиболее объемную оценку БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка биологического возраста — перспективное направление, способное существенно обогатить клиническую практику в эпоху старения населения. Современные исследования подтвердили, что биологический (физиологический) возраст человека часто расходится с календарным и имеет важное прогностическое значение для здоровья и долголетия. Появились объективные методы вычисления биологического возраста — от интегральных клинических индексов до высокоточных эпигенетических, иммунологических и мультиомных «часов старения». Они уже используются для научного анализа процессов старения и тестирования геропротекторных вмешательств. В клинической практике применение этих методов позволит улучшить раннее выявление групп риска, персонализировать медицинские рекомендации и оценивать эффективность профилактических мер по замедлению старения. Тем не менее требуется стандартизация методов и накопление нормативных данных, подтверждение клинической эффективности оценки БВ в больших проспективных исследованиях, а также обучение врачей интерпретации результатов.

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.

Участие авторов. Ильющенко А. К. — разработка дизайна статьи, сбор и интерпретация данных, написание итоговой версии статьи.

Мачехина Л. В. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных, написание текста статьи.

Мельницкая А. А. — сбор и интерпретация данных.

Веряскина А. Е. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' contribution

Ilyushchenko A. K development of the article design, collection and interpretation of data, and writing the final version of the article.

Matchekhina L. V development of the article design, interpretation of data, and writing the article text.

Melnitskaya A. A collection and interpretation of data.

Veriaskina A. E development of the article design, interpretation of data.

All authors approved the final version of the article before publication.

ORCID АВТОРОВ:

Ильющенко А. К. / Ilyushchenko A. K. — 0000-0002-3544-5347
Мельницкая А. А. / Melnitskaya A. A. — 0009-0009-0858-2053
Веряскина А. Е. / Veriaskina A. E. — 0009-0008-6926-2195
Мачехина Л. В. / Matchekhina L. V. — 0000-0002-2028-3939

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- López-Otín C., Blasco MA, Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023; 186 (2): 243–278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- Klemra P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev*. 2006; 127 (3): 240–248. DOI: 10.1016/j.mad.2005.10.004.
- Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E., Sivatchenko A., Kerber R. A. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003; 361(9355): 393–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types [published correction appears in *Genome Biol*. 2015 May 13; 16: 96. DOI: 10.1186/s13059-015-0649-6. *Genome Biol*. 2013; 14 (10): R115. DOI: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- Hannum G., Guinney J., Zhao L., et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013; 49 (2): 359–367. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
- Belsky D. W., Caspi A., Corcoran D. L., et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *Elife*. 2022; 11: e73420. Published 2022 Jan 14. DOI: 10.7554/eLife.73420.
- Levine M. E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68 (6): 667–674. DOI: 10.1093/gerona/gls233.
- Marioni R. E., Shah S., McRae A. F., et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol*. 2015; 16 (1): 25. Published 2015 Jan 30. DOI: 10.1186/s13059-015-0584-6.
- Krištić J., Vučković F., Menni C., et al. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69 (7): 779–789. DOI: 10.1093/gerona/glt190.
- Rode L., Nordestgaard B. G., Bojesen S. E. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64, 637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107 (6): djv074. Published 2015 Apr 10. DOI: 10.1093/jnci/djv074.
- Jylhävä J., Pedersen N. L., Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017; 21: 29–36. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
- Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*. 2018; 19 (6): 371–384. DOI: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- Yamada H. Epigenetic Clocks and EpiScore for Preventive Medicine: Risk Stratification and Intervention Models for Age-Related Diseases. *J Clin Med*. 2025; 14 (10): 3604. Published 2025 May 21. DOI: 10.3390/jcm14103604.
- Sayed N., Huang Y., Nguyen K., et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging [published correction appears in *Nat Aging*. 2021 Aug; 1 (8): 748. DOI: 10.1038/s43587-021-00102-x. *Nat Aging*. 2021; 1: 598–615. DOI: 10.1038/s43587-021-00082-y.
- Galkin F., Mamoshina P., Aliper A., et al. Human Gut Microbiome Aging Clock Based on Taxonomic Profiling and Deep Learning. *iScience*. 2020; 23 (6): 101199. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101199.
- Tanaka T., Biancotto A., Moaddel R., et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell*. 2018; 17 (5): e12799. DOI: 10.1111/acer.12799.
- Huh J. Y., Ross G. W., Chen R., et al. Total and differential white blood cell counts in late life predict 8-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63 (3): 439–446. DOI: 10.1111/jgs.13298.
- Wang Q., Zhan Y., Pedersen N. L., Fang F., Hägg S. Telomere Length and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018; 48: 11–20. DOI: 10.1016/j.arr.2018.09.002.
- Vetter V. M., Meyer A., Karbasiyan M., Steinhagen-Thiessen E., Hopfenmüller W., Demuth I. Epigenetic Clock and Relative Telomere Length Represent Largely Different Aspects of Aging in the Berlin Aging Study II (BASE-II). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74 (1): 27–32. DOI: 10.1093/gerona/gly184.
- Lu A. T., Quach A., Wilson J. G., et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11 (2): 303–327. DOI: 10.18632/aging.101684.
- Lu A. T., Binder A. M., Zhang J., et al. DNA methylation GrimAge version 2. *Aging (Albany NY)*. 2022; 14 (23): 9484–9549. DOI: 10.18632/aging.204434.
- Lehallier B., Gate D., Schaum N., et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat Med*. 2019; 25 (12): 1843–1850. DOI: 10.1038/s41591-019-0673-2.
- Gialluisi A., Santoro A., Tirozzi A., et al. Epidemiological and genetic overlap among biological aging clocks: New challenges in biogerontology. *Ageing Res Rev*. 2021; 72: 101502. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101502.
- Fahy G. M., Brooke R. T., Watson J. P., et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell*. 2019; 18 (6): e13028. DOI: 10.1111/acer.13028.
- Zhavoronkov A., Mamoshina P. Deep Aging Clocks: The Emergence of AI-Based Biomarkers of Aging and Longevity. *Trends Pharmacol Sci*. 2019; 40 (8): 546–549. DOI: 10.1016/j.tips.2019.05.004.
- Prattichizzo F., Frigé C., Pellegrini V., et al. Organ-specific biological clocks: Ageotyping for personalized anti-aging medicine. *Ageing Res Rev*. 2024; 96: 102253. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102253.
- Forrester S. N., Baek J., Hou L., Roger V., Kiefe C. I. A Comparison of 5 Measures of Accelerated Biological Aging and Their Association With Incident Cardiovascular Disease: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13 (8): e032847. DOI: 10.1161/JAHA.123.032847.
- Furrer R., Handschin C. Biomarkers of aging: from molecules and surrogates to physiology and function. *Physiol Rev*. 2025; 105 (3): 1609–1694. DOI: 10.1152/physrev.00045.2024.

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

УДК: 616.8-092

Дудинова А. И.^{ID*}, Легенько М. С.^{ID}, Стражеско И. Д.^{ID}

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: dudanova_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, Russia

* 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 живут 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 вызывать 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 пластичности. 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 участвует 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 ($O_2^{\cdot-}$), 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 P450 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-КоQ-оксидоредуктаза, комплекс II — ФАД-зависимые дегидрогеназы, комплекс III — КоQ-цитохром с-оксидоредуктаза, комплекс IV — цитохром с-кислород-оксидоредуктаза

и комплекс V — АТФ-синтаза. 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 возрастет. 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 мембраны 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 (A β) 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 протекает 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 17 β -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 усилении 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 A β 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/MCI) был обнаружен повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов, таких как 4-гидрокси-2-ноненал (4-HNE), малоновый диальдегид (MDA), акролеин, F₍₂₎ и F₍₄₎ — изопростан, нейпростан. 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 глутаминсинтетазе 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 аминокислоты белков с моносахаридами. 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 патогномично 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 Cu²⁺ и Zn²⁺, вдвое превышающие физиологические значения здорового мозга. Эти катионы могут связывать гидрофильные N-концы амилоидных бляшек (A β), 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 аденозинтрифосфата (АТФ), изменение гомеостаза Ca²⁺ и способствовать развитию эксайтотоксичности.

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

В то же время внутриклеточное накопление бета-амилоида (Аβ) 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 Аβ может снижать митохондриальное дыхание в нейронах и астроцитах путем ингибирования комплексов I и IV [3]. Также бляшки Аβ 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 Аβ 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 повышены. 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 тремор 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 пейсмейкерной 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 пейсмейкера, 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, агломерации и олигомеризации внеклеточного α-синуклеина в олигодендроцитах. Также ОС усиливает каждый последующий процесс поглощения, агломерации 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].

Супероксиддисмутаз 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 ($O_2^{\cdot-}$), 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 неправильно 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 карбониллов, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), белков, модифицированных малоновым диальдегидом, конъюгатов белков 4-гидроксинonenала (4-HNE) и продуктов нитротирозина. Кроме того, в эритроцитах пациентов со спорадической формой БАС было отмечено увеличение перекисного окисления липидов, связанное со снижением активности CAT, глутатионредуктазы и глюкозо-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 считает, 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 используются 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 настоящее время [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 C, куркумин, ресвератрол, жирные кислоты омега-3, мелатонин) и методы лечения (к примеру, интервальное голодание, транскраниальная магнитная стимуляция, интервальная гипоксия-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 ap-proving 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, Kamyshev 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.22027.
7. Курбанова М. М., Галаева А. А., Стефановская 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. Jurcau 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.2016.630.

19. Breijyeh 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/endo/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. *Ageing 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.

ЛЕГКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОР КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-76-84

УДК: 616-009

Коберская Н. Н. ^{1, 2} *

¹ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Москва, Россия.

² ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия.

* Автор, ответственный за переписку, — Коберская Надежда Николаевна.
E-mail: koberskaya_n_n@mail.ru.

Резюме

Все больше исследователей в области нейродегенеративных заболеваний уделяют внимание некогнитивным проявлениям, возникающим в пожилом возрасте. Активно обсуждается их роль: выступают ли они в качестве факторов, повышающих вероятность развития тяжелого когнитивного дефицита, или же являются его первыми признаками. В настоящем обзоре представлена информация о частоте встречаемости легких нарушений поведения (ЛНП) у пациентов с субъективным когнитивным снижением (СКС), умеренными когнитивными расстройствами (УКР), связанными с повышенным риском развития деменции. Подробно описан синдром ЛНП, который в настоящее время используется параллельно с термином УКР. Легкие нарушения поведения — это новая стратегия, направленная на прогнозирование развития деменции еще до появления когнитивных симптомов. Обобщены данные зарубежных исследований за последние 10 лет, посвященных изучению влияния ЛНП на ухудшение когнитивных функций. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики данных расстройств, применяемые методы диагностики ЛНП.

Ключевые слова: субъективное когнитивное снижение; легкие нарушения поведения; умеренное когнитивное расстройство; болезнь Альцгеймера; нейродегенерация.

Для цитирования: Коберская Н. Н. Легкие нарушения поведения как предиктор когнитивного снижения в пожилом возрасте. *Проблемы геронтологии*. 2025; 2 (10): 76–84. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-76-84.

Поступила: 10.03.2025. Принята к печати: 10.04.2025. Дата онлайн-публикации: 30.06.2025.

MILD BEHAVIORAL IMPAIRMENT AS A PREDICTOR OF COGNITIVE DECLINE IN OLD AGE

Koberskaya N. N.  ^{1, 2} *

¹ Faculty of General Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow, Russia.

* Corresponding author: Koberskaya Nadezhda Nikolaevna. E-mail: koberskaya_n_n@mail.ru.

Abstract

More and more researchers in the field of neurodegenerative diseases are paying attention to non-cognitive manifestations that arise in old age. Their role is actively debated: whether they act as factors increasing the likelihood of developing severe cognitive impairment or represent early manifestations of the condition's first signs. This review presents information on the incidence of mild behavioral impairments (MBI) in patients with subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI), which are associated with an increased risk of developing dementia. MBI syndrome, which is currently used in conjunction with MCI, is described in detail. Mild behavioral impairments are a new strategy aimed at predicting the development of dementia even before the onset of cognitive symptoms. Data from international studies over the past ten years devoted to the study of the influence of MBI on cognitive decline are summarized. Issues of differential diagnosis of these disorders and the methods used to diagnose MBI are considered.

Keywords: subjective cognitive decline; mild behavioral impairment; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; neurodegeneration.

For citation: Koberskaya N. N. Mild behavioral impairment as a predictor of cognitive decline in old age. *Problems of Geroscience*. 2025; 2 (10): 76–84. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2025-76-84.

Received: 10.03.2025. Accepted: 10.04.2025. Published online: 30.06.2025.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внимание исследователей фокусируется на самых ранних, начальных этапах когнитивного снижения — так называемом субъективном когнитивном снижении (СКС), которое проявляется когнитивными жалобами при отсутствии объективных данных когнитивного дефицита [1,2], может быть связано с отложением бета-амилоида в головном мозге [3] и может быть предиктором последующего снижения когнитивных способностей и развития деменции у некоторых пациентов [4].

Новая стратегия в исследовании предикторов деменции заключается в выявлении ранних проявлений когнитивных нарушений, связанных с нарушением поведения [5], которые встречаются у 30% пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) до появления первых когнитивных симптомов [6]. Легкие нарушения поведения (ЛНП, Mild behavioral impairment, MBI) — это клинический синдром, который характеризуется появлением в позднем возрасте стойких нейropsychиатрических симптомов и служит чувствительным маркером развития когнитивных

нарушений с прогрессированием до деменции [7]. В ряде исследований было показано, что ЛНП ассоциированы с когнитивными нарушениями и развитием деменции [8–15]. Синдромы ЛНП и СКС включены в структуру 2-й стадии доклинического этапа

БА, согласно положениям NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association, Национальный институт по проблемам старения и болезни Альцгеймера), как потенциальные доклинические проявления нейропатологии (таблица 1) [16].

Таблица 1. Критерии легких нарушений поведения и субъективного когнитивного снижения в контексте болезни Альцгеймера, согласно положениям Национального института по проблемам старения и болезни Альцгеймера (NIA-AA) [16]

Table 1. Criteria for mild behavioral impairment and subjective cognitive decline in the context of Alzheimer's disease, according to the National Institute on Aging and Alzheimer's Disease (NIA-AA) guidelines [16]

Дескрипторы 2-й стадии доклинического этапа БА	Критерии СКС или ЛНП
<p>Транзиторное когнитивное снижение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • когнитивные функции в возрастном диапазоне без нарушений, но с субъективными жалобами на когнитивное снижение; • незначительное когнитивное снижение, определяемое объективно при продольном нейropsychологическом тестировании; • поведенческие симптомы; • сочетание незначительного когнитивного снижения и поведенческих симптомов. <p>Представляет собой изменение по сравнению с исходным уровнем в течение последних 1–3 лет и сохраняется не менее 6 месяцев. Хотя когнитивное снижение является основным признаком, ему могут сопутствовать и незначительные изменения поведения — например, снижение фона настроения, тревожность или снижение мотивации. У некоторых людей основная жалоба может быть на нарушение поведения. Симптомы нарушения поведения должны иметь четко определенное недавнее начало, которое сохраняется и не может быть объяснено жизненными событиями.</p>	<p>СКС: стойкое снижение когнитивных способностей, испытываемое пациентом по сравнению с ранее нормальным состоянием и не связанное с острым событием, нормальные результаты по стандартизированным когнитивным тестам, скорректированные по возрасту, полу и образованию, ЛНП: изменения поведения и личности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • могут предшествовать когнитивному снижению; • отмечаются при отсутствии когнитивных изменений; • могут сопровождать когнитивные симптомы. <p>СКС: начало когнитивного снижения в течение последних 5 лет (критерий СКС-плюс [1]).</p> <p>ЛНП: изменения поведения или личности, начинающиеся в более позднем возрасте, представляющие собой явное изменение по сравнению с обычным поведением и сохраняющиеся не менее 6 месяцев;</p> <ul style="list-style-type: none"> • не могут быть объяснены психическими состояниями (включая трудности адаптации вследствие жизненных событий).

НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Нейропсихиатрические симптомы (НПС), или «поведенческие и психологические симптомы», как их определяет Международная психогериатрическая ассоциация, представляют собой некогнитивные симптомы и особенности поведения у людей с когнитивными нарушениями. Распространенными НПС являются возбуждение, тревога, раздражительность, иллюзии, бред, апатия, депрессия, расторможенность, выраженные двигательные и обсессивно-компульсивные нарушения, а также нарушения сна. Эти симптомы могут наблюдаться на любой стадии заболевания независимо от подтипа деменции или при когнитивных расстройствах, отличных от деменции [17]. Различные НПС могут сопровождать когнитивные нарушения на всех стадиях нейрокогнитивных расстройств. В крупном исследовании с пятилетним наблюдением у 97% пациентов с деменцией был по крайней мере один психиатрический симптом, а наиболее распространенными НПС были апатия (36%), депрессия (32%) и ажитация/агрессия (30%) [18]. Эти симптомы часто встречаются не только при деменции, но и у пожилых людей с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) или без когнитивных жалоб. Распространенность НПС при УКР (50–59%) выше,

чем в общей популяции, но ниже, чем при деменции [19,2]. Наиболее часто встречающимися НПС при УКР являются депрессия (27%), апатия (18,5%) и раздражительность (19%) [20]. НПС не включены в диагностические критерии УКР ввиду того, что существует недостаточно исследований, посвященных частоте НПС при УКР. Было обнаружено, что УКР, сопровождающееся НПС, связано с нарастанием когнитивных нарушений, более выраженным ухудшением функциональной адаптации и повышенным риском прогрессирования деменции [21]. Вероятность развития деменции у людей с УКР составляет 12% ежегодно, эта вероятность возрастает до 25% при наличии одного или нескольких НПС (особенно апатии и депрессии) [22]. Согласно другому исследованию, риск прогрессирования деменции при УКР, сопровождающимся НПС, в три раза выше, чем при УКР без НПС [23]. Woolley J.D. и соавт. обнаружили, что у 28% людей с нейродегенеративными заболеваниями ранее был установлен психиатрический диагноз, причем наиболее распространенным диагнозом была депрессия [24]. Нейродегенеративными заболеваниями, которые чаще всего диагностировались как психиатрический синдром до постановки диагноза деменции, были поведенческий вариант лобно-височной деменции (50,7%), семантическая деменция (24,3%), болезнь Альцгеймера (23,1%), прогрессирующая афазия, кортикобазальная дегенерация и боковой

амиотрофический склероз (12%) соответственно [24].

НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ БЕЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Недавние исследования подтверждают, что НПС, впервые выявленные у пожилых людей без когнитивных нарушений, могут быть ранним признаком когнитивной дисфункции и начала нейродегенеративного процесса [10, 25]. Многие исследования показали, что наличие НПС у когнитивно сохранных пожилых людей связано с повышенным риском прогрессирования УКР и последующим развитием деменции. Жалобы на нарушения поведения, сообщаемые участниками исследования, являлись предикторами прогрессирования УКР до деменции в течение четырехлетнего наблюдения (прогнозируемое прогрессирование 7,25% и 1,48% $p = 0,018$ соответственно) [26]. Другие исследования показали противоречивые результаты: поведенческие симптомы, сообщаемые родственниками пациентов, не были связаны с прогрессированием деменции [27]. В проспективном исследовании Geda Y.E. с соавт. показали, что непсихиатрические поведенческие симптомы у когнитивно сохранных пожилых людей могут быть предиктором развития УКР, а наличие НПС являлось даже более сильным предиктором развития УКР, чем атрофия гиппокампа [28].

ЛЕГКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ

До недавнего времени пациентам с поздним началом НПС без значительных когнитивных нарушений и не соответствующим диагностическим критериям конкретного психиатрического синдрома тем не менее ставился диагноз психиатрического синдрома, и это не считалось продромальной стадией нейродегенеративного расстройства. Однако концепция, полагающая, что появление впервые в пожилом возрасте нейропсихиатрических симптомов может быть ранним признаком нейрокогнитивных расстройств, в последние годы привлекает все большее внимание исследователей [10]. Выявление легких нарушений поведения — это новая стратегия, направленная на прогнозирование развития деменции еще до появления когнитивных симптомов. Результаты исследований по определению распространенности ЛНП различаются в зависимости от используемых шкал и изучаемых выборок. В систематическом обзоре и метаанализе было установлено, что распространенность ЛНП составляет 45,5% у лиц с диагнозом УКР, 35,8% — у лиц с СКС и нормальным когнитивным состоянием, но находящихся в группе риска развития когнитивного дефицита, и 17,0% — у когнитивно нормальных лиц [29]. Коморбидность ЛНП с СКС [26] и УКР [11]

увеличивает риск развития деменции у пациентов по сравнению с теми, у кого диагностированы только СКС или только УКР без ЛНП. Концепция ЛНП была первоначально разработана для описания поведенческих симптомов лобно-височной деменции, которые могут предшествовать когнитивным симптомам. Taragano F.E. с соавторами наблюдали пациентов с НПС без деменции в течение 3 лет; по окончании периода наблюдения у 44,93% пациентов была диагностирована лобно-височная дегенерация, у 24,64% — болезнь Альцгеймера, у 7,25% — деменция с тельцами Леви, а у 23,19% не отмечалось развития деменции [30]. Рассматривая ЛНП как синдром, авторы предположили, что он может отражать продромальный период, аналогичный УКР, между нормальной когнитивной функцией в пожилом возрасте и деменцией. Авторы исследования предположили концепцию, включающую развивающиеся психиатрические и связанные с ними поведенческие симптомы, которые возникают при отсутствии значительных когнитивных нарушений и могут быть продромом деменции [30]. Учитывая, что другие заболевания, отличные от лобно-височной деменции, также могут начинаться с нейропсихиатрических симптомов, возникла необходимость внесения изменений в критерии ЛНП. В 2016 году Ismail Z. и соавторы предложили диагностические критерии легких нарушений поведения [7]. Эти авторы определили ЛНП как нейроповеденческий синдром, включающий такие НПС, как снижение мотивации и интереса (апатия), аффективные нарушения, симптомы расстройства настроения и тревоги, нарушение контроля, ажитация, нарушение социального поведения (неадекватное поведение) и аномальное восприятие или содержание мыслей (психотические симптомы), которые впервые возникают в пожилом возрасте и длятся не менее шести месяцев (Таблица 2).

Обоснование разработки данных диагностических критериев было описано следующим образом: для определения поздних психиатрических симптомов, которые могут отражать продромальную и доклиническую стадию нейродегенеративных заболеваний, для разработки инструмента, который был бы валидным в клинической практике с точки зрения нозологических, эпидемиологических, нейробиологических характеристик и ответа на лечение, а также для более четкого изучения корреляции между ЛНП и УКР. Следует отметить, что нейропсихиатрические симптомы, входящие в диагностические критерии ЛНП, не могут быть отнесены к психическому расстройству, и их следует дифференцировать с психическими заболеваниями, учитывая риск прогрессирования когнитивного дефицита до стадии деменции. Поскольку эта концепция еще не получила широкого распространения, психиатры могут относить эти легкие симптомы в более позднем возрасте к психиатрическому диагнозу. В исследовании Taragano F.E. с соавт. [11] лица

Таблица 2. Диагностические критерии легких нарушений поведения ISTAART [7]
Table 2. ISTAART diagnostic criteria for mild behavioral impairment [7]

<p>1. Позднее начало (≥ 50 лет); изменения поведения и личности (наблюдаемые пациентом, информатором или врачом) должны сохраняться не менее 6 месяцев (как минимум периодически). У человека должно быть как минимум одно из следующих проявлений, отражающих изменение его обычного поведения и личностных черт:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) снижение мотивации (например, апатия, безразличие); б) аффективные нарушения (например, тревожность, дисфория, эйфория, раздражительность); в) расстройство контролирования импульсов (например, возбуждение, расторможенность, тяга к азартным играм, повторяющиеся поведенческие реакции, навязчивость); г) социальная неадекватность (например, отсутствие эмпатии, отсутствие понимания, утрата социально приемлемого поведения, негибкость, преувеличение прежних черт личности); д) аномальное восприятие и содержание мышления (например, бред, галлюцинации).
<p>2. Минимальное нарушение хотя бы в одной из следующих сфер:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) межличностные отношения; б) другие аспекты социального функционирования; в) производительность труда. <p>В целом пациент должен быть способен сохранять независимость в повседневной жизни с минимальной посторонней помощью.</p>
<p>3. Изменения поведения и личности не должны быть связаны с другим психическим расстройством, травматическим или общим заболеванием, а также с действием какого-либо вещества или лекарства, хотя могут иметь место сопутствующие состояния.</p>
<p>4. Пациент не должен соответствовать критериям синдрома деменции (БА, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви и т. д.). Умеренное когнитивное расстройство может быть диагностировано одновременно с ЛНП.</p>

в возрасте 60 лет и старше без диагноза деменции были разделены на группы с ЛНП, УКР и общими психическими расстройствами (в эту группу вошли пациенты с большим депрессивным расстройством, генерализованным тревожным расстройством, шизоаффективным расстройством, расстройствами личности, посттравматическим стрессовым расстройством, биполярным расстройством 1-го и 2-го типов) в соответствии с диагностическими критериями DSM IV, проводилось сравнение риска развития деменции между группами. Риск развития деменции был самым высоким в группе с ЛНП (71,5%), 59,6% — у людей с ЛНП и УКР, 13,9% — в группе психических заболеваний [11].

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ЛЕГКИХ НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ

С определением понятия ЛНП и разработкой их критериев исследования началось изучение нейробиологии ЛНП и их связи с другими биомаркерами. В исследовании Matsuoка Т. с соавт., включавшем участников с СКС и УКР, было обнаружено, что наличие ЛНП связано с атрофией энторинальной коры и гиппокампа. Авторы подчеркнули, что височные, а не лобные области играют роль в развитии НПС [31]. Было показано, что ЛНП коррелируют с аффективными нарушениями и снижением функциональной связи между левой задней теменной корой и правой средней лобной извилиной, что указывает на опосредованность ЛНП и лобно-теменной дисфункции. В другом исследовании у лиц с ЛНП была выявлена более низкая плотность белого вещества в трактах, включая поясную извилину, свод, верхний лобно-затылочный тракт и крючковидный

пучок, атрофия серого вещества в парагиппокампальной извилине. Эти результаты указывают на роль фронто-стриарных путей в регуляции этих поведенческих реакций [32]. У пациентов с ЛНП с нормальным когнитивным статусом или УКР было обнаружено снижение уровня бета-амилоида A β 42/A β 40, что может свидетельствовать об эффективности диагностики ЛНП как продромальной стадии болезни Альцгеймера [33]. В другом исследовании, включавшем когнитивно здоровых лиц с положительным бета-амилоидом, наличие которого можно определить как фактор доклинической стадии болезни Альцгеймера в соответствии с исследовательскими критериями NIA-AA, было обнаружено, что ЛНП (нарушение эмоций и контроля импульсов) связаны со стандартизированными значениями поглощения тау-белка при исследовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в энторинальной коре и гиппокампе и уровнями фосфорилированного тау-протеина (p-Tau181) в спинномозговой жидкости [34]. Хотя исследований связи генетики болезни Альцгеймера с поздним началом и ЛНП пока крайне мало, одно исследование выявило корреляцию между 6 генетическими факторами риска болезни Альцгеймера с поздним началом (APOE, MS4A, BIN1, ERHA1, NME8 и ZCWPW1) и ЛНП [35]. Другое исследование, оценивавшее людей старше 50 лет без деменции, продемонстрировало, что полигенные показатели риска болезни Альцгеймера связаны с когнитивными нарушениями в группе с ЛНП, но этой связи не было обнаружено у людей без ЛНП [36].

Таким образом, исследование нейробиологии ЛНП будет способствовать выяснению патогенеза когнитивного дефицита и выявлению

новых биомаркеров патологического процесса. Исследование биомаркеров, указывающих на нейропатологические изменения, может ускорить диагностику нейродегенеративного процесса и предсказать риск прогрессирования когнитивных нарушений с более высокой вероятностью. Для этой цели могут быть использованы методы визуализации, биомаркеры плазмы крови и генетические данные, однако исследований, посвященных их связи с ЛНП, пока недостаточно. Поскольку рутинное использование биомаркеров БА в современной клинической практике в настоящее время существенно ограничено, представляется актуальным развитие новой концепции ЛНП для исследований в ближайшем будущем [37].

ШКАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ЛЕГКИХ НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ

Нейропсихиатрические симптомы при деменции описаны давно, но шкалы оценки НПС при нейродегенеративных заболеваниях ориентированы на пациентов с диагнозом деменция, у которых есть более тяжелые симптомы, чем при ЛНП [38]. Существующие шкалы, используемые для оценки НПС у пациентов с деменцией, можно разделить на общие шкалы и шкалы, специфичные для определенных симптомов. Общие шкалы, такие как Шкала оценки поведенческой патологии при болезни Альцгеймера (BEHAVE-AD) [39] и Нейропсихиатрический опросник (NPI) [40], позволяют провести более комплексную оценку, в то время как специализированные шкалы, такие как Корнельская шкала депрессии при деменции [41], Гериатрическая шкала депрессии [42] и Опросник ажитации Козна-Мэнсфилда [43] используются для оценки одного или нескольких поведенческих симптомов. Нейропсихиатрический опросник является наиболее часто используемым инструментом для оценки нейропсихиатрических симптомов в исследованиях деменции. Он обычно включает информацию, полученную от лица, осуществляющего уход за пациентом. Концепция ЛНП относится к временному диапазону в 6 месяцев, вышеперечисленные шкалы обычно оценивают более короткий временной интервал — например, 2–4 недели. Использование этих шкал для оценки ЛНП может привести к ложноположительным результатам и гипердиагностике из-за реактивных и транзиторных состояний, наблюдаемых в течение короткого периода времени, определяемого как НПС [38].

Таким образом, с разработкой концепции ЛНП и определением диагностических критериев возникла необходимость в их оценке с помощью валидного и надежного инструмента, позволяющего

рассматривать ЛНП как продром деменции в доклинической популяции. С этой целью международная рабочая группа из 18 экспертов (психиатров, нейропсихиатров, неврологов, неврологов, эпидемиологов) разработала Шкалу оценки легких нарушений поведения (MBI-C) для оценки и регистрации симптомов ЛНП в доклинической популяции [44]. Согласно шкале MBI-C, для того чтобы диагностировать ЛНП, симптомы должны отмечаться не менее 6 месяцев и должны отличаться от обычной модели поведения человека. Если это так, то тяжесть поведения следует оценить как легкую (1 балл), умеренную (2 балла) или тяжелую (3 балла), отметив «да». Шкала состоит из 34 вопросов в 5 подразделах. Подраздел апатии включает 6 вопросов, касающихся когнитивной, поведенческой и эмоциональной апатии. Подраздел аффективных нарушений состоит из 4 вопросов для оценки подавленного настроения, ангедонии, безнадежности и чувства вины, и по 1 вопросу для оценки беспокойства и паники. Подраздел нарушения контроля импульсов составляет большую часть и включает 12 вопросов, связанных с возбуждением, агрессией, импульсивностью, безрассудством. Подраздел социальной неадекватности состоит из 5 вопросов, оценивающих чувствительность, эмпатию и такт. Подраздел нарушения мышления и восприятия оценивает подозрительность, преувеличение, а также слуховые и зрительные галлюцинации с помощью 5 вопросов [44]. Шкала может заполняться врачом или информатором. В недавнем исследовании две формы шкалы MBI-C (заполняемые информатором и самим пациентом) были исследованы на большой выборке, включавшей 5742 человека старше 50 лет без деменции [45]. Наиболее частыми нарушениями, которые отмечали как информаторы, так и сами участники, были аффективные симптомы, нарушение контроля, снижение интереса/мотивации, социальная неадекватность и нарушение мышления и восприятия. Однако авторами исследования сделан вывод, что заполнение шкалы MBI-C информатором и самим пациентом не дает стабильных результатов по всем подразделам и что было бы целесообразно использовать эти две формы взаимозаменяемо [45]. Авторы подчеркивают важность проведения сравнительных исследований этого нового инструмента скрининга со стандартизированными клиническими интервью, подчеркивается необходимость проведения исследований для оценки влияния различных временных диапазонов (1–6 месяцев) на надежность шкалы MBI-C в различных выборках, валидности оценки и пороговых значений, влияния различных доменов на прогнозирование прогноза деменции, а также клинической валидности форм шкалы MBI-C, оцененных врачом или заполненных самим пациентом [44]. Онлайн-исследование с использованием шкалы для оценки ЛНП (MBI-C) показало, что диагноз ЛНП связан

с прогрессирующим ухудшением нейропсихологических показателей у лиц без значительных когнитивных нарушений, а позднее появление легких нейропсихиатрических симптомов может быть предиктором развития УКР [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике врачи сталкиваются со многими случаями, которые не соответствуют диагностическим критериям НПС у пожилых пациентов, поэтому определение концепции ЛНП важно для объяснения этих клинических феноменов и для обеспечения иного взгляда на доклиническую фазу когнитивных расстройств. Игнорирование нейродегенеративного процесса может привести к задержке в адекватном лечении, ухудшая течение и прогноз данного заболевания. Таким образом, следует тщательно изучать анамнез пациентов с симптомами, возникшими в более позднем возрасте и не связанными с психиатрическим диагнозом (например, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное аффективное расстройство), учитывая возможность развития нейродегенеративного заболевания [46]. Необходимо проведение соответствующей нейропсихологической оценки, изучение факторов риска и (при необходимости) исследование биомаркеров. В настоящее время недостаточно информации для определения пороговых значений шкалы МВІ-С, разработанной для оценки ЛНП у пожилых людей, и для определения того, изменение какого домена шкалы является более предиктивным при диагностике ЛНП и нейродегенеративного процесса. Применение шкалы МВІ-С в совокупности с определением других биомаркеров (анализ спинномозговой жидкости, крови, методы визуализации и прочее) в клинических исследованиях нейродегенеративных расстройств на доклиническом этапе окажет значительную помощь в изучении деменции. Тем не менее применение шкалы в ее существующем формате может привести к избыточной диагностике ЛНП. В связи с этим актуальной задачей на ближайшее время становится исследование прогностической ценности шкалы МВІ-С в обширных проспективных исследованиях, включающих оценку каждого подраздела шкалы. Также необходимо прояснить нейробиологические основы концепции ЛНП и ее взаимосвязь с биомаркерами нейродегенеративного процесса. Введение новой концепции ЛНП продиктовано тем, что даже незначительные проявления нейропсихиатрических симптомов, не достигающие клинического уровня расстройства, могут указывать на начало нейродегенеративного процесса и потенциально предшествовать развитию деменции. К тому же предлагаемые критерии учитывают вероятность одновременного наличия УКР и незначительных поведенческих изменений [47]. Расстройства поведения, вероятно, являются

ранними предвестниками нейродегенерации, что делает их перспективным объектом для клинических исследований и разработки превентивных стратегий ведения деменции. Таким образом, обнаружение ЛНП может способствовать своевременно начатой терапии, направленной на замедление или предотвращение прогрессирования нейродегенеративного процесса. Это открывает новые возможности для разработки и оценки инновационных методов лечения, направленных на улучшение когнитивных функций и качества жизни пациентов с риском развития деменции. Природа ЛНП остается не до конца установленной: является ли их появление продромальным состоянием или фактором риска развития деменции. В настоящее время однозначного ответа на этот вопрос не существует. Остается неясным, являются ли незначительные проявления НПС предвестниками, триггерами или факторами риска нейродегенеративных заболеваний. Не определено, имеют ли они общие причины или представляют собой самостоятельные состояния, способствующие более быстрому ухудшению когнитивных функций. Однако, учитывая значимую взаимосвязь между ЛНП и деменцией, представляется возможным говорить о новом, некогнитивном проявлении нейродегенерации. Предполагается, что ЛНП представляют собой продромальную стадию, отражающую ранние нейродегенеративные процессы, проявляющиеся не в когнитивной сфере. Разумеется, эта гипотеза требует дальнейших исследований и доказательств.

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 author declare no conflicts of interest.

ORCID АВТОРА:

Коберская Н. Н. / Koberskaya N. N. — 0000-0002-3110-4764.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jessen F., Amariglio R. E., van Boxtel M., Breteler M., Ceccaldi M., Chételat G., Dubois B., Dufouil C., Ellis K. A., van der Flier W. M., Glodzik L., van Harten A. C., de Leon M. J., McHugh P., Mielke M. M., Molinuevo J. L., Mosconi L., Osorio R. S., Perrotin A., Petersen R. C., Rabin L. A., Rami L., Reisberg B., Rentz D. M., Sachdev P. S., de la Sayette V., Saykin A. J., Scheltens P., Shulman M. B., Slavin M. J., Sperling R. A., Stewart R., Uspenskaya O., Vellas B., Visser P. J., Wagner M.; Subjective

- Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov; 10 (6): 844–852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3. PMID: 24798886; PMCID: PMC4317324.
2. Slot R. E., Verfaillie S. C. J., Overbeek J. M., Timmers T., Wesselman L. M. P., Teunissen C. E., Dols A., Bouwman F. H., Prins N. D., Barkhof F., Lammertsma A. A., van Berckel B. N. M., Scheltens P., Sikkes S. A., van der Flier W. M. Subjective Cognitive Impairment Cohort (SCIENCe): study design and first results // *Alzheimer's Research and Therapy*. 2018 Aug 7; 10 (1): 76. DOI: 10.1186/s13195-018-0390-y. PMID: 30081935; PMCID: PMC6080529. 0000-0002-4312-4009.
 3. Amariglio R. E., Becker J. A., Carmasin J., Wadsworth L. P., Lorus N., Sullivan C., Maye J. E., Gidicsin C., Pepin L. C., Sperling R. A., Johnson K. A., Rentz D. M. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012 Oct; 50 (12): 2880–2886. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22940426; PMCID: PMC3473106.
 4. Mitchell A. J., Beaumont H., Ferguson D., Yadegarfar M., Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Dec; 130 (6): 439–451. DOI: 10.1111/acps.12336. Epub 2014 Sep 13. PMID: 25219393.
 5. Mortby M. E., Lyketsos C. G., Geda Y. E., Ismail Z. Special Issue on mild behavioral impairment and non-cognitive prodromes to dementia. *Int Psychogeriatr*. 2018 Feb; 30 (2): 167–169. DOI: 10.1017/S1041610218000108. PMID: 29448971.
 6. Wise E. A., Rosenberg P. B., Lyketsos C. G., Leoutsakos J. M. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019 Apr 18; 11: 333–339. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.02.006. PMID: 31024987; PMCID: PMC6476801.
 7. Ismail Z., Smith E. E., Geda Y., Sultzer D., Brodaty H., Smith G., Agüera-Ortiz L., Sweet R., Miller D., Lyketsos C. G.; ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016 Feb; 12 (2): 195–202. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.05.017. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26096665; PMCID: PMC4684483.
 8. Rouse H. J., Small B. J., Schinka J. A., Loewenstein D. A., Duara R., Potter H. (2020) Mild behavioral impairment as a predictor of cognitive functioning in older adults. *Int Psychogeriatr*. DOI: 10.1017/S1041610220000678.
 9. Kassam F., Chen H., Nosheny R. L., McGirr A., Williams T., Ng N., Camacho M., Mackin R. S., Weiner M. W., Ismail Z. Cognitive profile of people with mild behavioral impairment in Brain Health Registry participants. *Int Psychogeriatr*. 2023 Nov; 35 (11): 643–652. DOI: 10.1017/S1041610221002878. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35130991; PMCID: PMC10063171.
 10. Creese B., Brooker H., Ismail Z., Wesnes K. A., Hampshire A., Khan Z., Megalogeni M., Corbett A., Aarsland D., Ballard C. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Aug; 27 (8): 823–834. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.01.215. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30902566.
 11. Taragano F. E., Allegri R. F., Heisecke S. L., Martelli M. I., Feldman M. L., Sánchez V., García V. A., Tufro G., Castro D. M., Leguizamón P. P., Guelar P., Ruotolo E., Zegarra C., Dillon C. Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62 (1): 227–238. DOI: 10.3233/JAD-170632. PMID: 29439333.
 12. Matsuoka T., Ismail Z., Narumoto J. Prevalence of Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia in a Psychiatric Outpatient Clinic. *J Alzheimers Dis*. 2019; 70 (2): 505–513. DOI: 10.3233/JAD-190278. PMID: 31177229; PMCID: PMC6700628.
 13. Nathan S., Gill S., Ismail Z. ApoE 4 status in pre-dementia risk states, mild behavioural impairment and subjective cognitive decline, and the risk of incident cognitive decline. *Alzheimer's Dement*. 2020; 16 (Suppl.6): e046615. DOI: 10.1002/alz.046615.
 14. Rao A. R., Chatterjee P., Thakral M., Dwivedi S. N., Dey A. B. Behavioural issues in late life may be the precursor of dementia. A cross sectional evidence from memory clinic of AIIMS, India. *PLoS One*. 2020 Jun 10; 15 (6): e0234514. DOI: 10.1371/journal.pone.0234514. PMID: 32520946; PMCID: PMC7286493.
 15. Gill S., Mouches P., Hu S., Rajashekar D., MacMaster F. P., Smith E. E., Forkert N. D., Ismail Z., Initiative As DN (2020) Using machine learning to predict dementia from neuropsychiatric symptom and neuroimaging data. *J Alzheimers Dis*. 75, 277–288. DOI: 10.3233/JAD-191169.
 16. Jack C. R. Jr, Bennett D. A., Blennow K., Carrillo M. C., Dunn B., Haeberlein S. B., Holtzman D. M., Jagust W., Jessen F., Karlawish J., Liu E., Molinuevo J. L., Montine T., Phelps C., Rankin K. P., Rowe C. C., Scheltens P., Siemers E., Snyder H. M., Sperling R.; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr; 14 (4): 535–562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625.
 17. Finkel S. I., Costa e Silva J., Cohen G., Miller S., Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996; 8 Suppl 3: 497–500. DOI: 10.1017/s1041610297003943. PMID: 9154615.
 18. Lyketsos C. G., Lopez O., Jones B., Fitzpatrick A. L., Breitner J., DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 Sep 25; 288 (12): 1475–1483. DOI: 10.1001/jama.288.12.1475. PMID: 12243634.
 19. Di Iulio F., Palmer K., Blundo C., Casini A. R., Gianni W., Caltagirone C., Spalletta G. Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int Psychogeriatr*. 2010 Jun; 22 (4): 629–640. DOI: 10.1017/S1041610210000281. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20367890.
 20. Geda Y. E., Roberts R. O., Knopman D. S., Petersen R. C., Christianson T. J., Pankratz V. S., Smith G. E., Boeve B. F., Ivnik R. J., Tangalos E. G., Rocca WA. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Oct; 65 (10): 1193–1198. DOI: 10.1001/archpsyc.65.10.1193. PMID: 18838636; PMCID: PMC2575648.
 21. Feldman H., Scheltens P., Scarpini E., Hermann N., Mesenbrink P., Mancione L., Tekin S., Lane R., Ferris S. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004 Apr 13; 62 (7): 1199–201. DOI: 10.1212/01.wnl.0000118301.92105.ee. Erratum in: *Neurology*. 2004 Aug 24; 63 (4): 764. PMID: 15079026.
 22. Rosenberg P. B., Mielke M. M., Appleby B. S., Oh E. S., Geda Y. E., Lyketsos C. G. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jul; 21 (7): 685–695. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.006. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23567400; PMCID: PMC3428504.
 23. Mortby M. E., Burns R., Eramudugolla R., Ismail Z., Anstey K. J. Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Impairment: Understanding the Importance of Co-Morbid Symptoms. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59 (1): 141–153. DOI: 10.3233/JAD-170050. PMID: 28598846.
 24. Woolley J. D., Khan B. K., Murthy N. K., Miller B. L., Rankin K. P. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. 2011 Feb; 72 (2): 126–133. DOI: 10.4088/JCP.10m06382oli. PMID: 21382304; PMCID: PMC3076589.
 25. Masters M. C., Morris J. C., Roe C. M. "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease: a longitudinal analysis.

- Neurology. 2015 Feb 10; 84 (6): 617–622. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001238. PMID: 25589671; PMCID: PMC435988.
26. Ismail Z., McGirr A., Gill S., Hu S., Forkert N. D., Smith E. E. Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. *J Alzheimers Dis.* 2021; 80 (1): 459–469. DOI: 10.3233/JAD-201184. PMID: 33554909; PMCID: PMC8075401.
27. Banks S. J., Raman R., He F., Salmon D. P., Ferris S., Aisen P., Cummings J. The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014 Dec 18; 4 (3): 509–516. DOI: 10.1159/000357775. PMID: 25685141; PMCID: PMC4307008.
28. Geda Y. E., Roberts R. O., Mielke M. M., Knopman D. S., Christianson T. J., Pankratz V. S., Boeve B. F., Sochor O., Tangalos E. G., Petersen R. C., Rocca W. A. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry.* 2014 May; 171 (5): 572–581. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821. PMID: 24700290; PMCID: PMC4057095.
29. Pan Y., Shea Y. F., Li S., Chen R., Mak H. K., Chiu P. K., Chu L. W., Song Y. Q. Prevalence of mild behavioural impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics.* 2021 Jan; 21 (1): 100–111. DOI: 10.1111/psyg.12636. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33260271.
30. Taragano F. E., Allegri R. F., Krupitzki H., Sarasola D. R., Serrano C. M., Loñ L., Lyketsos C. G. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry.* 2009 Apr; 70 (4): 584–592. DOI: 10.4088/jcp.08m04181. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19323967; PMCID: PMC2711522.
31. Matsuoka T., Ueno D., Ismail Z., Rubinstein E., Uchida H., Mimura M., Narumoto J. Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Alzheimers Dis.* 2021; 83 (3): 1221–1231. DOI: 10.3233/JAD-210628. PMID: 34420972; PMCID: PMC8543254.
32. Gill S., Wang M., Mouches P., Rajashekar D., Sajobi T., MacMaster F. P., Smith E. E., Forkert N. D., Ismail Z.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021 Sep; 36 (9): 1398–1406. DOI: 10.1002/gps.5540. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33778998; PMCID: PMC9292816.
33. Miao R., Chen H. Y., Gill S., Naude J., Smith E. E., Ismail Z.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment — Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2022 May; 35 (3): 434–441. DOI: 10.1177/08919887211016068. Epub 2021 May 26. PMID: 34036829.
34. Johansson M., Stomrud E., Insel P. S., Leuzy A., Johansson P. M., Smith R., Ismail Z., Janelidze S., Palmqvist S., van Westen D., Mattsson-Carlsson N., Hansson O. Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2021 Jan 26; 11 (1): 76. DOI: 10.1038/s41398-021-01206-z. PMID: 33500386; PMCID: PMC7838407.
35. Andrews S. J., Ismail Z., Anstey K. J., Mortby M. Association of Alzheimer's genetic loci with mild behavioral impairment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Dec; 177 (8): 727–735. DOI: 10.1002/ajmg.b.32684. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30378268.
36. Creese B., Arathimos R., Brooker H., Aarsland D., Corbett A., Lewis C., Ballard C., Ismail Z. Genetic risk for Alzheimer's disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults. *Alzheimers Dement (Amst).* 2021 Mar 17; 13 (1): e12164. DOI: 10.1002/dad2.12164. PMID: 33748395; PMCID: PMC7968121.
37. Canevelli M., Valletta M., Trebbastoni A., Sarli G., D'Antonio F., Taricotti L., de Lena C., Bruno G. Sundowning in Dementia: Clinical Relevance, Pathophysiological Determinants, and Therapeutic Approaches. *Front Med (Lausanne).* 2016 Dec 27; 3: 73. DOI: 10.3389/fmed.2016.00073. PMID: 28083535; PMCID: PMC5187352.
38. Aytulun A., Aki Ş. Ö. E. Mild Behavioral Impairment: A New Prodromal Syndrome for Dementia. *Turk Psikiyatri Derg.* 2022 Winter; 33 (4): 280–289. English, Turkish. DOI: 10.5080/u26980. PMID: 36592107.
39. Reisberg B., Borenstein J., Salob S. P., Ferris S. H., Franssen E., Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry.* 1987 May; 48 Suppl: 9–15. PMID: 3553166.
40. Cummings J. L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D. A., Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994 Dec; 44 (12): 2308–2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
41. Alexopoulos G. S., Abrams R. C., Young R. C., Shamoian C. A. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry.* 1988 Feb 1; 23 (3): 271–284. DOI: 10.1016/0006-3223(88)90038-8. PMID: 3337862.
42. Burke W. J., Roccaforte W. H., Wengel S. P. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1991 Jul-Sep; 4 (3): 173–178. DOI: 10.1177/089198879100400310. PMID: 1953971.
43. Cohen-Mansfield J. Agitated behaviors in the elderly. II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc.* 1986 Oct; 34 (10): 722–727. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb04303.x. PMID: 3760436.
44. Ismail Z., Agüera-Ortiz L., Brodaty H., Cieslak A., Cummings J., Fischer C. E., Gauthier S., Geda Y. E., Herrmann N., Kanji J., Lanctôt K. L., Miller D. S., Mortby M. E., Onyike C. U., Rosenberg P. B., Smith E. E., Smith G. S., Sultzer D. L., Lyketsos C.; NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56 (3): 929–938. DOI: 10.3233/JAD-160979. PMID: 28059789; PMCID: PMC5652315.
45. Creese B., Griffiths A., Brooker H., Corbett A., Aarsland D., Ballard C., Ismail Z. Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *Int Psychogeriatr.* 2020 Jun; 32 (6): 705–717. DOI: 10.1017/S1041610219001200. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31526407.
46. Колыхалов И. В. Некогнитивные психопатологические симптомы как ранние проявления деменции: диагностика и терапия. *Фарматека.* 2018; 367 (14): 52–58. [Kolykhalov I. V. Nekognitivnye psikhopatologicheskie simptomy kak rannye proyavleniya demencii: diagnostika i terapiya. Farmateka. 2018; 367 (14): 52–58 (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2018.14.52-58.
47. Черкасов Н. С., Колыхалов И. В. Некогнитивные психопатологические симптомы при легких когнитивных нарушениях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021; 121 (10-2): 41–51. [Cherkasov N. S., Kolykhalov I. V. Non-cognitive psychopathological symptoms in mild cognitive impairment. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121 (10-2): 41–51. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202112110241.