

**НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ**

Выходит 4 раза в год.

**Учредитель и издатель**

Автономная некоммерческая организация  
«Общество специалистов в области инновационных  
технологий в медицине»  
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,  
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 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, кор. 2, пом. VI, ком. 20.  
Тел. +7 (499) 653-85-18  
Почтовый адрес:  
129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16

**Prepress подготовка журнала**

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

На обложке использовано фото  
© saengsuriya13.gmail.com / Фотобанк Фотодженика

**Отдел распространения и рекламы**

Заграничная Татьяна Геннадьевна +7 (916) 115-53-28

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](mailto:info@geronauka.com)

Отпечатано в типографии Издательства «Прометей»  
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1  
Номер заказа 1711  
Подписано в печать 27.10.2023

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

**SCIENTIFIC BIOMEDICAL JOURNAL**

Issued 4 times a year.

**Founder and editor**

Autonomous non-commercial organization  
“Experts society of innovations in medicine”  
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorev Drive, Moscow.  
ZIP: 129323  
phone: +7 (499) 653-85-18  
Board chairman — Ekaterina Dudinskaya

**Editors' 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, Lazorev Drive, Moscow.  
ZIP: 129323  
phone: +7 (499) 653-85-18  
Mailing address:  
16, 1<sup>st</sup> Leonova street, Moscow. ZIP: 129226

**Prepress Journal preparation**

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

Cover image © [aengsuriya13.gmail.com](mailto:aengsuriya13.gmail.com)/ Photogenica

**Marketing and advertisement department**

Tatyana Zagranichnaya +7 (916) 115-53-28

Edition 3000 issues.

The journal is registered in the Federal service  
in IT and communication supervising.

Registration number  
ПИ № ФС77-85621 from 11 July 2023 г.

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

Website <https://www.geronauka.com>  
E-mail: [info@geronauka.com](mailto:info@geronauka.com)

Printed in Prometheus Publishing House  
51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002  
Order № 1711 dated 27.10.2023

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023

ZIP-code in Russian Post Office Catalogue ПБ496

Publishing since 2023 in English and Russian

## 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.

**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.

**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.

**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.

**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.

**Мхитарян Элен Араиковна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией нейрогериатрии 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.

**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.

**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.

## 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.

**Робаев 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

<b>Слово редактора</b> .....	70
<b>Главная тема</b>	
Старение головного мозга .....	71
(Чердак М.А.)	
<b>Обзоры</b>	
Роль серотонинового пути метаболизма триптофана в развитии нейровоспаления при болезни Альцгеймера .....	80
(Фомин А.С., Сергеева С.П.)	
Эпигенетика старения: основные механизмы .....	88
(Стражеско И.Д., Есакова А.П., Акопян А.А., Ткачева О.Н.)	
Механизмы нейрокогнитивной адаптации при старении .....	94
(Чердак М.А.)	
<b>Оригинальные исследования</b>	
Ассоциация между длиной теломер и гериатрическим статусом у лиц 95 лет и старше ...	102
(Ерусланова К.А., Жикривицкая С.О., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.)	
<b>Разное</b>	
Сложности в оценке экономического бремени болезни Альцгеймера .....	108
(Арбатский М.С.)	

## TABLE OF CONTENT

<b>Editor's letter</b> .....	70
<b>Main Topic</b>	
Brain Aging. .... (Cherdak M.A)	71
<b>Reviews</b>	
The Role of the Serotonin Pathway of Tryptophan Metabolism in the Development of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. .... (Fomin A.S., Sergeeva S.P.)	80
Basic Epigenetic Mechanisms of Aging. .... (Strazhesko I.D., Yesakova A.P., Akopyan A.A., Tkacheva O.N.)	88
Mechanisms of Neurocognitive Adaptation during Aging Process ..... (Cherdak M.A.)	94
<b>Original studies</b>	
Geroprotective effect of the mitochondrial-targeted antioxidant SkQBerb in a model of chronological aging of human MB135 myoblasts ..... (Eruslanova K.A., Zhikrivetskaya S.O., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.)	102
<b>Miscellaneous</b>	
Difficulties in Assessing the Economic Burden of Alzheimer's Disease ..... (Arbatskiy M.S.)	108

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Новый выпуск журнала «Проблемы геронауки» посвящен преимущественно вопросам старения мозга, возрастным нарушениям когнитивных способностей и поведения, а также развитию нейродегенеративных заболеваний.

Актуальность темы несомненна в связи с ростом числа пожилых людей и вновь диагностируемых случаев деменции. По данным ВОЗ, в мире насчитывается свыше 55 млн человек с деменцией, и к середине столетия их число может превысить 130 млн. Среди всех форм деменции наиболее распространена болезнь Альцгеймера: на ее долю приходится до 60–70% всех случаев. В России, по разным оценкам, число людей с болезнью Альцгеймера может составлять до 1,5 млн. Вторая по распространенности причина снижения когнитивной функции с возрастом — сосудистая деменция.

Несмотря на то что возраст — основной фактор риска развития когнитивных нарушений, деменция не является нормальной частью старения. Сегодня не существует эффективных технологий, которые бы могли предотвратить или замедлить старение

мозга. Поэтому необходимо детальное понимание механизмов, лежащих в основе пластичности нейронных систем, участвующих в формировании компенсаторных процессов в мозге и обеспечивающих адаптацию организма к меняющимся условиям жизни в процессе старения. Понимание этих механизмов позволит пролить свет на пути коррекции возрастных когнитивных нарушений, обеспечить более высокое качество жизни пожилых людей.

В номере собраны научные труды, посвященные современным представлениям о механизмах изменения функции мозга с возрастом и определяющие вектор «успешное старение» — «патологическое старение», обсуждаются вопросы коррекции когнитивных нарушений. Одна из статей номера посвящена сложностям в оценке экономического бремени болезни Альцгеймера.

**Ткачева О.Н.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный редактор

**Чуров А.В.**, к.б.н., заместитель главного редактора

---

## DEAR COLLEAGUES!

The latest issue of the «Problems of Geroscience» journal is centered around the current concerns of brain aging, age-related cognitive and behavioral impairments, as well as the neurodegenerative diseases development.

The undeniable relevance of this topic is reinforced by the rising number of older individuals and new cases of dementia. According to WHO, more than 55 million people have dementia worldwide, and by mid-century this figure could exceed 130 million. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia and may contribute to 60–70% of cases. Estimates have suggested that in the Russia, the amount of people with Alzheimer's disease may reach up to 1.5 million. After Alzheimer's disease, vascular dementia is the second most prevalent form of dementia that impairs cognitive function.

Despite the fact that age plays a major role in the development of cognitive impairment, dementia is not a normal part of the aging process. There are no effective technologies available today that could prevent

or slow down brain aging. Therefore, a detailed understanding of the mechanisms underlying the plasticity of neural systems that participate in the formation of compensatory processes in the brain and ensure the body's adaptation to changing living conditions during the aging process is of great necessity. By comprehending these mechanisms, we can improve older people's quality of life and find solutions to age-related cognitive deterioration.

This issue covers scientific publications on current theories related to changes in brain function as a person ages, the difference between «pathological» and «successful aging», and the correction of cognitive impairments. This issue as well spotlights the struggles in estimating the economic burden of Alzheimer's disease.

**Olga Tkacheva**, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Editor-in-Chief

**Aleksey Churov**, Cand. Sc. (Biology), Deputy Editor-in-Chief

# СТАРЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

УДК: 616-092.11

**Чердак М.А.**

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

## Резюме

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

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

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

## BRAIN AGING

**Cherdak M.A.**

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

## Abstract

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

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

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

## ИЗМЕНЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ

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

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

### Нейровизуализационные маркеры старения головного мозга

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

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

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

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

#### *Возрастные изменения серого вещества головного мозга*

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

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

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

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

#### *Возрастные изменения белого вещества головного мозга*

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

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

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

#### *Возрастные изменения сосудов головного мозга*

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

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

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

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

## ФЕНОТИПЫ СТАРЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

*Факторы ускоренного и замедленного старения головного мозга*

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

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

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

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

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

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

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

**5. Вредные привычки.** Курение и употребление алкоголя.

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

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

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

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

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

3. Более высокий уровень образования.

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

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

#### *«Сверхнормальное» старение головного мозга*

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

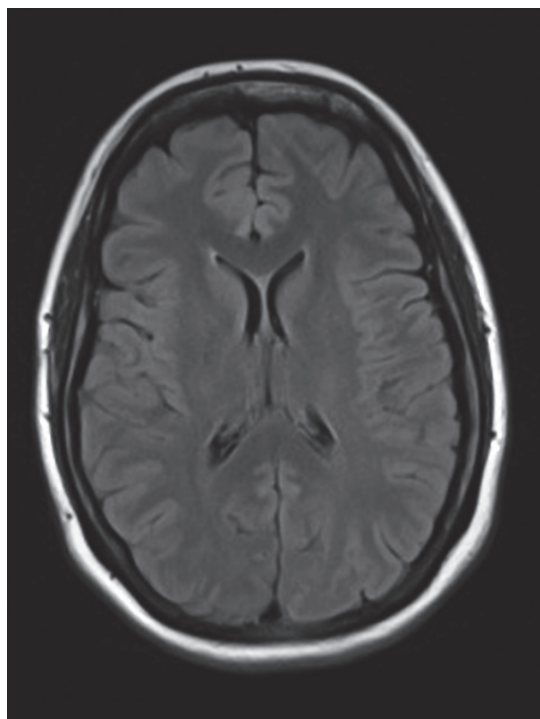
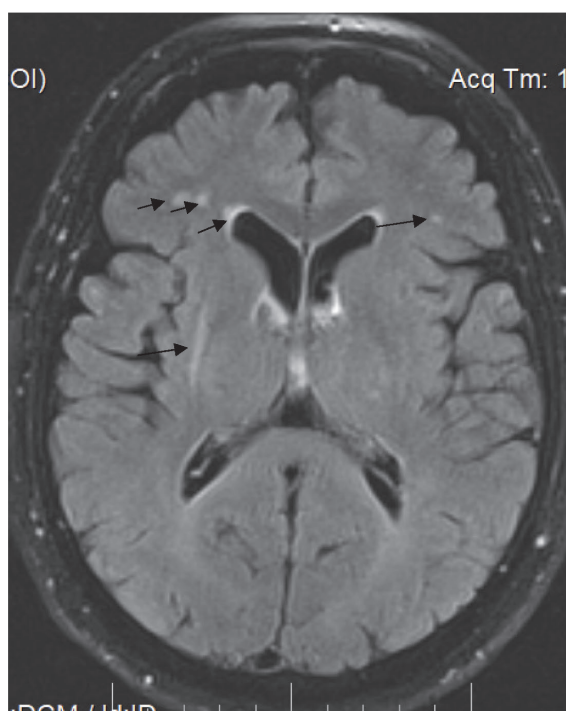
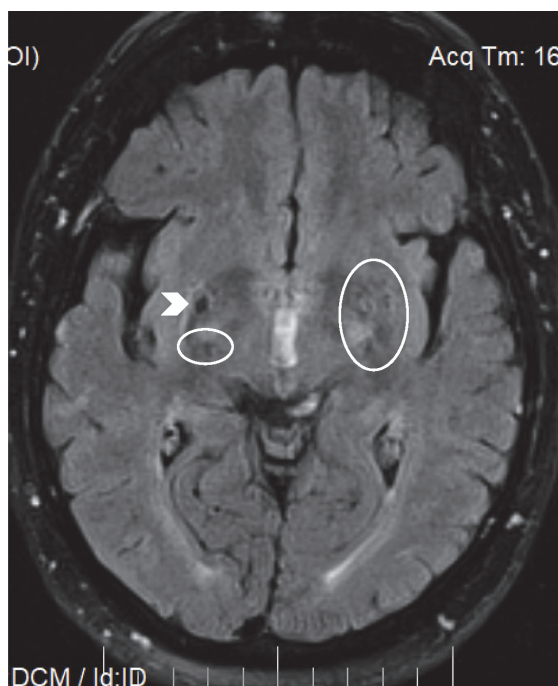


Рисунок 1. МРТ головного мозга здоровой женщины 30 лет (цитируется по: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-2>)



а.



б.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# РОЛЬ СЕРОТОНИНОВОГО ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В РАЗВИТИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87

УДК: 577.24, 616.8-092

**Фомин А.С.<sup>1</sup>, Сергеева С.П.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## Резюме

Несмотря на то что более 90% триптофана метаболизируется по кинурениновому пути, серотониновый путь имеет большое значение для функционирования центральной нервной системы. Основными продуктами этого пути являются серотонин и мелатонин. Они обеспечивают поддержание режима сна-бодрствования, модулирование активности окислительного стресса, апоптоза нейронов и глиальных элементов, регенерации и нейровоспаления. В патогенезе болезни Альцгеймера нейровоспалению отводится одна из главных ролей. Мелатонин и серотонин, являясь модуляторами его интенсивности, а также важным компонентом нейрохимических взаимодействий, обеспечивающих когнитивные функции, могут быть рассмотрены в качестве мишеней профилактического и терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; триптофан; мелатонин; серотонин.

**Для цитирования:** Фомин А.С., Сергеева С.П. Роль серотонинового пути метаболизма триптофана в развитии нейровоспаления при болезни Альцгеймера. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 80–87. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87

## THE ROLE OF THE SEROTONIN PATHWAY OF TRYPTOPHAN METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF NEUROINFLAMMATION IN ALZHEIMER'S DISEASE

**Fomin A.S.<sup>1</sup>, Sergeeva S.P.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Despite the fact that more than 90% of tryptophan is metabolized via the kynurenine pathway, the serotonin pathway is of great importance for the functioning of the central nervous system. The main products of this pathway

are serotonin and melatonin. They provide maintenance of the sleep-wake mode, modulation of oxidative stress activity, apoptosis of neurons and glial elements, regeneration and neuroinflammation. In the pathogenesis of Alzheimer's disease, neuroinflammation plays one of the main roles. Melatonin and serotonin, being modulators of its intensity, as well as an important component of neurochemical interactions that provide cognitive functions, can be considered as targets for preventive and therapeutic effects.

**Keywords:** Alzheimer's disease; tryptophan; melatonin; serotonin.

**For citation:** Fomin A.S., Sergeeva S.P. The Role of the Serotonin Pathway of Tryptophan Metabolism in the Development of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 80–87. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-80-87

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) впервые была описана в 1901 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. Однако до сих пор не сформулирована концепция этио- и патогенеза этого заболевания, что в свою очередь является причиной отсутствия эффективных методов диагностики и лечения. Заболеваемость БА растет с каждым годом. В научных публикациях приводятся неутешительные прогнозы о приблизительной численности заболевших к 2050 году [21]. Поэтому выявление и детальное изучение причин и механизмов БА, открывающих путь к новым подходам к диагностике и лечению, — актуальная задача современной фундаментальной и клинической медицины. В последнее десятилетие нейровоспаление все чаще упоминается как перспективная, однако неразработанная мишень таргетной терапии БА [9, 35]. Также в литературе обсуждается роль закономерностей изменений метаболизма триптофана в развитии и поддержании провоспалительного статуса иммунной системы [28] и, в частности, участие в его формировании серотонинового пути метаболизма триптофана [8, 32].

Цель настоящей работы: обобщить данные научной литературы за последние 5 лет о влиянии метаболизма серотонинового пути метаболизма триптофана на активность нейровоспаления при БА.

## ОСНОВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА

Триптофан — одна из незаменимых аминокислот, необходимая для синтеза белка и других биологически активных веществ. Триптофан способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством диффузии, опосредованной переносчиком нейтральных аминокислот LAT1. Основным фактором, влияющим на это перемещение, — концентрация в крови свободного (не связанного с альбумином) триптофана и других нейтральных аминокислот,

конкурирующих за описанный транспортер. В частности, было показано, что проникновение триптофана через ГЭБ значительно снижено при фенилкетонурии, когда в крови повышена концентрация фенилаланина [33].

Выделяют три пути метаболизма триптофана: серотониновый, кинурениновый и индолный, который также называют микробным метаболизмом триптофана [12, 13, 18, 23].

Кинурениновый путь является основным в организме человека, в нем преобразуется более 90% триптофана.

Кинурениновый путь включает в себя следующие процессы:

1. Образование из триптофана N-формилкинуренина под воздействием одного из ферментов: индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO1 или IDO2) либо триптофан 2,3-диоксигеназы (TDO) [8, 13]. Указанные ферменты различаются по локализации и условием их функционирования. TDO экспрессируется постоянно, преимущественно в печени, но имеется и в головном мозге, в то время как изоформы IDO, в частности IDO1, экспрессируются при воспалительном процессе и индуцируются цитокинами, а локализуются в самых разнообразных органах и тканях, в том числе в головном мозге [8, 12, 13, 23].

2. N-формилкинуренин нестабилен и быстро переходит в первый стабильный метаболит кинуренин под воздействием кинуренин формамидазы [18, 23].

Далее возможны несколько вариантов биохимических преобразований. Первый из них реализуется преимущественно в микроглии и макрофагах [18]. В нем кинуренин преобразуется монооксигеназой в 3-гидроксикинуренин, а далее, подвергнувшись влиянию кинурениназы, переходит в 3-гидроксиантралиловую кислоту. Из нее диоксигеназа 3-антралиловой кислоты образует хинолиновую кислоту, из которой в итоге образуется никотинамиддинуклеотид (NAD) [8, 13, 18, 23].

Помимо вышеперечисленных преобразований могут быть и другие: из 3-гидроксиантралиловой

кислоты кинуренин аминотрансфераза (КАТ) синтезирует ксантуруновую кислоту [18, 23]; из 3-гидроксиантраниловой кислоты может образоваться пиколиновая кислота под действием фермента аминокислотоксиказы [8, 18, 23]; из кинуренина образуется антраниловая кислота под влиянием кинурениназы (данный вариант метаболизма протекает преимущественно в астроцитах) [8, 18]. Кинуренин под воздействием кинуренин аминотрансферазы преобразуется в кинурениновую кислоту [8, 12, 18, 23] (рисунок 1).



Рисунок 1. Кинурениновый путь метаболизма триптофана

IDO — индоламин-2,3-диоксигеназа,  
TDO — триптофан-2,3-диоксигеназа,  
KMO — кинуренин монооксигеназа,  
KAT — кинуренин аминотрансфераза,  
ACMSD — аминокислотоксиказа,  
NAD<sup>+</sup> — никотинамиддинуклеотид.

Аналогичные биохимические процессы протекают и за пределами головного мозга, а такие метаболиты, как 3-гидроксикинуренин и кинуренин, способны проникать через ГЭБ.

Было установлено, что хинолиновая кислота оказывает нейротоксическое действие посредством активации рецепторов N-метил-D-аспартата, вследствие чего высвобождается чрезмерное количество глутамата и может быть индуцирована глутаматная эксайтотоксичность; помимо этого, данный метаболит способен индуцировать и селективный апоптоз глиальных клеток, генерацию активных форм кислорода, нарушать целостность дендритов [13, 18, 23].

Другой метаболит — кинурениновая кислота, — наоборот, является антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата, угнетает высвобождение глутамата, что расценивается как нейропротекторный эффект [13, 18, 23].

Показано, что повышенная активность кинуренинового пути ведет к повышению соотношения в крови

хинолиновая кислота/ триптофан, что приводит к снижению активности метаболических процессов в серотониновом пути [18].

Индольный путь протекает преимущественно с образованием индола, индол-3-альдегида, индол-3-уксусной кислоты и индол-3-пропионовой кислоты. Вышеперечисленные индольные производные способны проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и оказывать модулирующее действие на функционирование нейронов, микроглии и астроглии посредством взаимодействия с рецепторами ариловых углеводов (АНР), реализуя таким образом обратную связь в оси кишечник — головной мозг [12].

На серотониновый путь метаболизма триптофана в организме человека приходится 1–2% [18]. К нему относятся процессы синтеза серотонина (5-НТ) и мелатонина. Регуляция этой цепи биохимических процессов осуществляется посредством контроля активности ключевого фермента — триптофангидроксилазы (ТРН) и содержания свободного триптофана в крови. В организме выделены две изоформы фермента ТРН: ТРН1, локализующийся преимущественно за пределами ЦНС и в шишковидной железе, и ТРН2, функционирующий в пределах ЦНС. На активность ТРН влияет наличие стрессового воздействия, доступность кофакторов и пр. [8, 11, 18, 26]. Так, стрессовые влияния снижают экспрессию ТРН, что приводит к угнетению серотонинового пути. Помимо этого, стресс сопровождается повышенным уровнем кортизола, который активирует ТДО, усиливая, таким образом, кинурениновый путь и ослабляя серотониновый [8]. Имеются данные, подтверждающие, что 1,25-дигидроксивитамин D индуцирует экспрессию ТРН2 [26]. Для нормального функционирования фермента необходим доступ к Fe<sup>2+</sup> и тетрагидробиоптерину [11, 18].

Схематично серотониновый путь метаболизма триптофана можно представить следующим образом (рисунок 2).

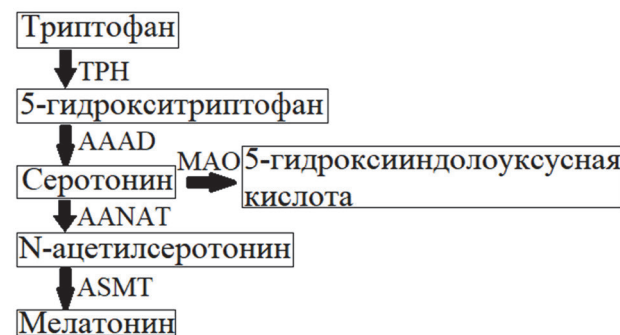


Рисунок 2. Серотониновый путь метаболизма триптофана  
ТРН — триптофангидроксилаза,  
AAAD — декарбоксилаза ароматических аминокислот,  
AANAT — арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза,  
ASMT — ацетилсеротонин-O-метилтрансфераза, MAO — моноаминоксидоза.

## СЕРОТОНИНОВЫЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ

Синтез 5-НТ (5-гидрокситриптамин, он же — серотонин) в ЦНС осуществляется в серотонинергических нейронах, локализованных в дорсальных ядрах шва [5, 29]. Выделяют два этапа этого процесса. На первом триптофан под действием триптофангидроксилазы преобразуется в 5-гидрокситриптофан. На втором из 5-гидрокситриптофана декарбоксилаза ароматических аминокислот синтезирует 5-НТ [5, 8, 18]. Далее серотонин, являясь нестабильным, упаковывается в везикулы с помощью везикулярного транспортера моноаминов 2 (VMAT2). После чего 5-НТ может в качестве нейромедиатора участвовать в нейротрансмиссии [5].

Эффекты, реализуемые посредством серотонинергической нейротрансмиссии, опосредованы 7 семействами серотониновых рецепторов (5-*HTR*<sub>1-7</sub>), включающих суммарно 14 рецепторов. 5-*HTR*<sub>3</sub> является ионным каналом, а остальные семейства рецепторов связаны с G-белком [5, 29]. Серотонинергические проекции расположены в различных областях головного мозга: в гиппокампе, префронтальной коре, височной коре, миндалине, неокортексе и т.д. Взаимодействие 5-НТ со своими рецепторами в разных участках головного мозга опосредует влияние на процессы познания и памяти, на модуляцию настроения, социального поведения [6, 8, 17].

Чрезмерные уровни 5-НТ, например, при приеме некоторых антидепрессантов, могут сопровождаться “серотониновым синдромом”. Его клиническими проявлениями являются беспокойство, тревога, гипертермия, артериальная гипертензия, нарушения координации, диспептические явления [29].

Перенос серотонина из синаптической щели в клетку происходит при участии транспортера обратного захвата серотонина [8, 29]. Известны и другие механизмы переноса серотонина посредством транспортеров органических катионов (ОСТ1/ОСТ2/ОСТ3) и транспортера моноаминов плазматической мембраны (РМАТ).

Внутри нейронов 5-НТ осуществляет ряд функций: антиоксидантное действие, серотонилирование гистонов, которое заключается в ковалентном связывании 5-НТ с гистонами в участках, содержащих глутамин, что способствует усилению связывания фактора транскрипции с гистонами [5].

Заключительным этапом метаболизма серотонина в ЦНС является его преобразование в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-НИАА) под действием фермента моноаминоксидазы (МАО), существующей в двух изоформах: МАО-А и МАО-В [5, 8, 18, 29]. 5-НИАА в дальнейшем может попадать в ликвор, прямо отражая содержание серотонина в ЦНС, что потенциально можно использовать в качестве маркера при диагностике [15].

Важным этапом серотонинового пути метаболизма триптофана в ЦНС является синтез мелатонина, который, помимо нейронов супрахиазматического ядра, может осуществляться в астроцитах [3]. Известно, что, помимо влияний на циркадные ритмы, мелатонин оказывает антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, а также стимулирует процессы аутофагии и снижает вероятность гибели нейронов [3, 7, 20, 22].

Антиоксидантный эффект обусловлен способностью мелатонина и его метаболитов поглощать активные формы кислорода, а также сам мелатонин способен индуцировать экспрессию супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [3, 7, 22]. Антиапоптогенный эффект связан с увеличением мелатонином соотношения Bcl2/Bax и снижением активности каспазы. Противовоспалительный эффект связан с антиоксидантными влияниями и модуляцией активности цитокинов [7, 20]. Помимо этого, через мелатониновые рецепторы происходит активация различных сигнальных путей: аденилатциклазного, фосфолипазного и активации киназ (таких как MEK, ERK), которые стимулируют регенеративные процессы [24].

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Нейровоспаление является компонентом патогенеза большинства заболеваний центральной нервной системы, показана его роль и в развитии болезни Альцгеймера [28, 34, 35, 36].

Основными участниками и модуляторами нейровоспаления являются микроглия и астроциты [1, 9, 14, 16, 28, 30, 34, 35, 36]. Клетки микроглии представляют собой резидентных макрофагов ЦНС. На своей поверхности они содержат различные рецепторы, в частности различные варианты Toll-подобных рецепторов (TLR). В обычных условиях микроглия контролирует содержание в пределах ЦНС патоген-ассоциированных паттернов и паттернов, ассоциированных с повреждением (PAMP и DAMP соответственно), и при их обнаружении, активирует острую нейровоспалительную реакцию, способствуя синтезу провоспалительных цитокинов (таких как TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ) и выполняя антиген-презентирующую функцию. Указанная реакция способствует защите ЦНС как от экзогенных, так и от эндогенных агентов, способных нарушить ее функционирование. Однако, помимо защитных свойств, микроглия также оказывает и нейротоксическое воздействие посредством повышенной экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), генерации АФК и активации NO-синтазы, что сопровождается повышением содержания оксида азота в ЦНС. Описанные процессы характеризуют классический путь активации микроглии, называемый также M1. В противоположность ему путь M2, наоборот, способствует нейропротекции и противовоспалительным эффектам. M2a фенотип активирует противовоспалительные факторы и факторы роста

нервов; M2b синтезирует противовоспалительные медиаторы; M2c участвует в фагоцитозе [1, 9, 14, 16, 28, 30, 35, 36].

Астроциты также играют важную роль при нейровоспалении. Они выполняют функцию антиген-презентирующих клеток, а также модулируют активность микроглии посредством экспрессии цитокинов, в том числе провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-12), несмотря на признанную нейропротективную активность упомянутых клеток [1, 9, 35].

Вышеописанные процессы приобретают дополнительные особенности при БА.

$\beta$ -амилоид и белок-предшественник амилоида способствуют активации TLR-2, TLR-4, TLR-6 микроглии, что приводит к двояким эффектам: с одной стороны, микроглия способствует выведению масс амилоида посредством фагоцитоза, а с другой стороны — прогрессированию нейродегенерации из-за активной продукции провоспалительных цитокинов, оксида азота, АФК, которые способны повреждать нейроны [9, 16, 35]. В частности, имеются данные об усилении нейровоспаления посредством активации TLR4: активация указанных рецепторов способствует включению сигнального пути Nf- $\kappa$ B, который регулирует активность воспалительных процессов посредством усиления синтеза провоспалительных цитокинов [1, 30]. Помимо этого, усиленная продукция АФК при остром воспалении способствует усилению окислительного стресса, что может способствовать повышенной активности киназы гликогенсинтазы 3, которая участвует в формировании нейрофибриллярных клубков. Избыточное содержание АФК может способствовать окислительным изменениям, приводящим как к усилению образования  $\beta$ -амилоида, так и к повышению его устойчивости к воздействиям, направленным на его удаление из ЦНС. Описан вклад астроцитарного пула в прогрессирование нейровоспаления при БА: эти клетки окружают отложения  $\beta$ -амилоида и экспрессируют провоспалительные цитокины, которые способствуют усилению нейродегенеративных процессов. Однако астроциты могут способствовать и выведению амилоида, что зависит от сочетания целого ряда факторов [9, 16].

### **СЕРТОНИНОВЫЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Показано, что воспалительный процесс способствует значительному снижению концентрации серотонина в ЦНС. Это обусловлено различными факторами. Во-первых, в условиях воспаления повышается активность кинуренинового пути за счет индуцированной активности IDO1, что способствует снижению концентрации в крови свободного триптофана, необходимого для синтеза 5-НТ [4, 8, 12, 13, 23]. Во-вторых, провоспалительные цитокины способны повышать экспрессию SERT через взаимодействие с p38 митоген-активируемой протеинкиназой [8].

И в-третьих, имеются данные, свидетельствующие, что микроглия провоспалительного фенотипа M1 способствует уменьшению содержания серотонина (что, вероятно, связано с повышением активности провоспалительных цитокинов) [28]. При этом снижение концентрации 5-НТ в ЦНС прямо соотносится со сниженным содержанием 5-HIAA в ликворе [15].

При этом эффект серотонина оценивается как противовоспалительный. В первую очередь это обусловлено тем, что под действием указанного метаболита снижается синтез провоспалительных цитокинов, например, ряда интерлейкинов, в частности IL-17, а также IFN- $\gamma$ , в том числе в CD8+ Т-лимфоцитах [27, 32]. Кроме того, серотонин через взаимодействие с 5- $HTR_{2A}$  угнетает воспалительную реакцию и активность TNF- $\alpha$  [1]. Также имеются сведения о том, что 5-НТ способствует снижению соотношения Th17/Treg. Это воздействие осуществляется путем стимуляции дифференцировки Т-клеток в Treg, угнетения дифференцировки в Th17, а также посредством активации перехода Th17 в Treg [8, 27, 32]. Помимо этого, серотонин снижает воспалительную инфильтрацию и стимулирует через 5- $HTR_{2B}$  и 5- $HTR_7$  переход микроглии в состояние M2, которое связывают с противовоспалительным эффектом [32]. Еще одним эффектом является стимуляция высвобождения IL-10 CD4+ Т-лимфоцитами, что также способствует противовоспалительной активности [27, 32]. Однако не все эффекты серотонина строго односторонними. Так, посредством взаимодействия с 5- $HTR_3$  он оказывает провоспалительное действие, активируя Т-лимфоциты и повышая активность IL-6 и IL-7 [32]. Таким образом, нейровоспаление способствует снижению содержания серотонина в ЦНС, который оказывает преимущественно противовоспалительное действие.

Другим важным продуктом серотонинового пути метаболизма триптофана является мелатонин. Было показано, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов угнетает синтез мелатонина в шишковидной железе, что приводит к недостаточности его эффектов, в частности, к нарушению регуляции циркадных ритмов, что является одним из характерных симптомов болезни Альцгеймера [14, 28, 31]. Известно, что депривация сна приводит к усиленной продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 [28]. В итоге формируется порочный круг между регуляцией циркадных ритмов и нейровоспалением, что косвенно связано с отложением  $\beta$ -амилоида.

В целом мелатонин можно охарактеризовать как модулятор воспалительной активности: он ингибирует провоспалительные влияния и активирует противовоспалительные [22]. Многие ученые признают важность антиоксидантной функции мелатонина: он сам и ряд его метаболитов способствуют снижению активности окислительного стресса путем связывания и предотвращения действия АФК, что является защитным воздействием на клетки: снижается степень их повреждения, что и способствует угнетению воспалительной реакции [3, 7, 14, 22, 28, 31]. Помимо

этого, мелатонин способен снижать инфильтрацию иммунными клетками очага повреждения [3], что соотносится с информацией об угнетении им провоспалительной активации микроглии и астроцитов [20]. Эти данные также сопоставимы с модуляцией уровней цитокинов. Воздействие мелатонина уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , посредством ингибирования NF- $\kappa$ B [3, 7, 20, 31]. В то же время мелатонин способствует увеличению содержания противовоспалительных цитокинов, например IL-4, IL-10, IL-27 [7]. Также есть упоминания об ингибировании экспрессии циклооксигеназы-2 посредством мелатонина [7]. Кроме прямого действия на воспалительную реакцию, имеется и опосредованное воздействие через уменьшение отложений  $\beta$ -амилоида и нейрофибриллярных клубков. В частности, мелатонин активирует путь PI3K/Akt, который способствует ингибированию активности киназы гликогенсинтазы 3, ответственной за гиперфосфорилирование тау-белков [7, 19]. Помимо этого, мелатонин стимулирует активность  $\alpha$ -секретазы, представленной белком ADAM10, которая необходима для неамилоидогенного биохимического преобразования белка-предшественника амилоида, и ингибирует  $\beta$ -секретазу, ответственную за отложение масс  $\beta$ -амилоида [2, 3, 19].

Для БА характерны нарушения циркадных ритмов. В частности, для пациентов с этой патологией характерно уменьшение дневной активности, преобладание дневного сна, нарушение медленноволнового и быстроволнового сна ночью, частые ночные пробуждения. Такие нарушения связывают со снижением метаболизма триптофана по серотониновому пути и уменьшением нейропротекторных влияний мелатонина и серотонина [10, 14, 28, 31]. В ряде исследований показано, что мелатонин препятствует прогрессированию нейродегенерации [3, 25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели основные пути метаболизма триптофана, основные теории патогенеза БА, а также проследили связь между этим заболеванием, серотониновым путем метаболизма триптофана и нейровоспалением.

## ВЫВОДЫ

Во-первых, триптофан является незаменимой аминокислотой и используется организмом не только для синтеза белков, но и целого спектра биологически активных веществ, в том числе в пределах ЦНС, куда он проникает посредством конкуренции с другими нейтральными аминокислотами за транспортер.

Во-вторых, метаболизм триптофана представлен двумя биохимическими путями: кинурениновым и серотониновым. Первый путь преобладает в организме, а его продукты способны оказывать как нейротоксическое, так и нейропротекторное действие, и смещение столь хрупкого баланса способно приводить

к развитию патологических процессов. Помимо этого, активность кинурениновой ветви метаболизма регулирует содержание в крови свободного триптофана, что модулирует интенсивность серотонинового пути. Второй же путь занимает лишь малую долю от всех преобразований триптофана, однако его влияния крайне ценны и способствуют поддержанию когнитивных функций, режима сна-бодрствования, эмоциональной стабильности, а также модулированию активности таких процессов, как окислительный стресс, апоптоз, регенерация и воспаление.

В-третьих, морфологическим субстратом БА является отложение масс  $\beta$ -амилоида, происходящее вследствие обработки белка-предшественника амилоида  $\beta$ -секретазой и  $\gamma$ -секретазой, и нейрофибриллярных клубков, формирующихся в результате гиперфосфорилирования тау-белков. На интенсивность патоморфогенеза оказывает влияние целый ряд факторов, в частности активность процесса нейровоспаления. Следует отметить, что воспалительный процесс в ЦНС и патогенез БА взаимосвязаны и фактически формируют порочный круг: интенсивность нейровоспаления нарастает в результате нейродегенерации и отложения  $\beta$ -амилоида, что способствует усилению этих же процессов.

И в заключение, собранная нами информация соотносится с тем фактом, что нейровоспаление при болезни Альцгеймера взаимосвязано с серотониновым путем метаболизма триптофана. Патогенез данного заболевания сопровождается активизацией воспалительных явлений и изменением функционирования серотонинергической системы, эффекты которой могли бы препятствовать прогрессированию нейровоспаления.

Таким образом, собранная в обзоре информация подтверждает важность серотонинового пути метаболизма триптофана в регуляции активности нейровоспаления в патогенезе болезни Альцгеймера. Потенциально это можно использовать для поиска новых фармакологических мишеней, воздействие на которые обеспечило бы не только снижение интенсивности симптомов, но и регрессию изменений, спровоцированных заболеванием.

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

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abg Abd Wahab DY, Gau CH, Zakaria R, Muthu Karuppan MK, A-Rahbi BS, Abdullah Z, Alrafiah A, Abdullah JM, Muthuraju S. Review on Cross Talk between Neurotransmitters and Neuroinflammation in Striatum and Cerebellum in the Mediation of Motor Behaviour. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 14;2019:1767203. doi: 10.1155/2019/1767203. PMID: 31815123; PMCID: PMC6877979.
2. Agüero P, Sainz MJ, García-Ayllón MS, Sáez-Valero J, Téllez R, Guerrero-López R, Pérez-Pérez J, Jiménez-Escrig A, Gómez-Tortosa E.  $\alpha$ -Secretase nonsense mutation (ADAM10 Tyr167\*) in familial Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Oct 31;12(1):139.

- doi: 10.1186/s13195-020-00708-0. PMID: 33129344; PMCID: PMC7603780.
3. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res.* 2018 Jul;96(7):1136–1149. doi: 10.1002/jnr.24220. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29498103; PMCID: PMC6001545.
4. Anderson G. Depression Pathophysiology: Astrocyte Mitochondrial Melatonergic Pathway as Crucial Hub. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 26;24(1):350. doi: 10.3390/ijms24010350. PMID: 36613794; PMCID: PMC9820523.
5. Andrews PW, Bosyjc C, Brenton L, Green L, Gasser PJ, Lowry CA, Pickel VM. All the brain's a stage for serotonin: the forgotten story of serotonin diffusion across cell membranes. *Proc Biol Sci.* 2022 Nov 9;289(1986):20221565. doi: 10.1098/rspb.2022.1565. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36321487; PMCID: PMC9627707.
6. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019 Jun 21;704:36–44. doi: 10.1016/j.neulet.2019.03.050. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30946928; PMCID: PMC6594906.
7. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules.* 2020 Aug 7;10(8):1158. doi: 10.3390/biom10081158. PMID: 32784556; PMCID: PMC7464852.
8. Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 31;23(15):8493. doi: 10.3390/ijms23158493. PMID: 35955633; PMCID: PMC9369076.
9. Fakhoury M. Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Implications for Therapy. *Curr Neuroparmacol.* 2018;16(5):508–518. doi: 10.2174/1570159X15666170720095240. PMID: 28730967; PMCID: PMC5997862.
10. Fan R, Peng X, Xie L, Dong K, Ma D, Xu W, Shi X, Zhang S, Chen J, Yu X, Yang Y. Importance of Bmal1 in Alzheimer's disease and associated aging-related diseases: Mechanisms and interventions. *Aging Cell.* 2022 Oct;21(10):e13704. doi: 10.1111/ace1.13704. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056774; PMCID: PMC9577946.
11. Fanet H, Capuron L, Castanon N, Calon F, Vancassel S. Tetrahydrobiopterin (BH4) Pathway: From Metabolism to Neuropsychiatry. *Curr Neuroparmacol.* 2021;19(5):591–609. doi: 10.2174/1570159X18666200729103529. PMID: 32744952; PMCID: PMC8573752.
12. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020 May 1;11(3):709–723. doi: 10.1093/advances/nmz127. PMID: 31825083; PMCID: PMC7231603.
13. Grifka-Walk HM, Jenkins BR, Kominsky DJ. Amino Acid Trp: The Far Out Impacts of Host and Commensal Tryptophan Metabolism. *Front Immunol.* 2021 Jun 4;12:653208. doi: 10.3389/fimmu.2021.653208. PMID: 34149693; PMCID: PMC8213022.
14. Homolák J, Mudrović M, Vukić B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Med Sci (Basel).* 2018 Jun 21;6(3):52. doi: 10.3390/medsci6030052. PMID: 29933646; PMCID: PMC6164904.
15. Jayamohananan H, Manoj Kumar MK, T P A. 5-HIAA as a Potential Biological Marker for Neurological and Psychiatric Disorders. *Adv Pharm Bull.* 2019 Aug;9(3):374–381. doi: 10.15171/apb.2019.044. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31592064; PMCID: PMC6773935.
16. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuroparmacol.* 2020;18(11):1106–1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.
17. Lee BH, Hille B, Koh DS. Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Oct 26;118(43):e2113852118. doi: 10.1073/pnas.2113852118. PMID: 34675083; PMCID: PMC8639368.
18. Li D, Yu S, Long Y, Shi A, Deng J, Ma Y, Wen J, Li X, Liu S, Zhang Y, Wan J, Li N, Ao R. Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for neurological and psychiatric disorders. *Front Immunol.* 2022 Sep 8;13:985378. doi: 10.3389/fimmu.2022.985378. PMID: 36159806; PMCID: PMC9496178.
19. Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J. Melatonin regulates Aβ production/clearance balance and Aβ neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec;132:110887. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110887. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33254429.
20. Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, Williams GE, Akbar M, Zhou S, Song BJ, Wang X. Melatonin and Autophagy in Aging-Related Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 28;21(19):7174. doi: 10.3390/ijms21197174. PMID: 32998479; PMCID: PMC7584015.
21. Ma C, Hong F, Yang S. Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules.* 2022 Feb 11;27(4):1210. doi: 10.3390/molecules27041210. PMID: 35209007; PMCID: PMC8876037.
22. Melhuish Beaupre LM, Brown GM, Gonçalves VF, Kennedy JL. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2021 Jun 2;11(1):339. doi: 10.1038/s41398-021-01464-x. PMID: 34078880; PMCID: PMC8172874.
23. Modoux M, Rolhion N, Mani S, Sokol H. Tryptophan Metabolism as a Pharmacological Target. *Trends Pharmacol Sci.* 2021 Jan;42(1):60–73. doi: 10.1016/j.tips.2020.11.006. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33256987.
24. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 31;23(1):471. doi: 10.3390/ijms23010471. PMID: 35008896; PMCID: PMC8745360.
25. Petrus P, Cervantes M, Samad M, Sato T, Chao A, Sato S, Koronowski KB, Park G, Alam Y, Meijert N, Seldin MM, Monroy Kuhn JM, Dyar KA, Lutter D, Baldi P, Kaiser P, Jang C, Sassone-Corsi P. Tryptophan metabolism is a physiological integrator regulating circadian rhythms. *Mol Metab.* 2022 Oct;64:101556. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101556. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914650; PMCID: PMC9382333.
26. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, Whitfield GK, Jurutka PW. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (*SERT*) and degradation (*MAO-A*) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018 Jul 11;13:19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7. PMID: 30008960; PMCID: PMC6042449.
27. Sacramento PM, Monteiro C, Dias ASO, Kasahara TM, Ferreira TB, Hygino J, Wing AC, Andrade RM, Rueda F, Sales MC, Vasconcelos CC, Bento CAM. Serotonin decreases the production of Th1/Th17 cytokines and elevates the frequency of regulatory CD4+ T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol.* 2018 Aug;48(8):1376–1388. doi: 10.1002/eji.201847525. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29719048.
28. Savonije K, Weaver DF. The Role of Tryptophan Metabolism in Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2023 Feb 9;13(2):292. doi: 10.3390/brainsci13020292. PMID: 36831835; PMCID: PMC9954102.
29. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res.* 2019 Sep 9;12:1178646919873925. doi: 10.1177/1178646919873925. PMID: 31523132; PMCID: PMC6734608.
30. Singh A, Ansari VA, Mahmood T, Ahsan F, Wasim R. Neurodegeneration: Microglia: Nf-Kappab Signaling Pathways. *Drug Res (Stuttg).* 2022 Nov;72(9):496–499. doi: 10.1055/a-1915-4861. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36055286.
31. Song J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegener.* 2019 Jul 11;14(1):28. doi: 10.1186/s13024-019-0330-8. PMID: 31296240; PMCID: PMC6624939.
32. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020 Feb 11;11:186. doi: 10.3389/fimmu.2020.00186. PMID: 32117308; PMCID: PMC7026253.
33. Winn SR, Scherer T, Thöny B, Ying M, Martinez A, Weber S, Raber J, Harding CO. Blood phenylalanine reduction corrects CNS dopamine and serotonin deficiencies and partially improves behavioral performance in adult phenylketonuric mice. *Mol Genet Metab.* 2018

Jan;123(1):6–20. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.009. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29331172; PMCID: PMC5786171.

34. Kozin SA, Makarov AA. [The Convergence of Alzheimer's Disease Pathogenesis Concepts]. *Mol Biol (Mosk)*. 2019 Nov-Dec;53(6):1020–1028. Russian. doi: 10.1134/S0026898419060107. PMID: 31876280.

35. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. [Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate

Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis]. *Mol Biol (Mosk)*. 2021 Sep-Oct;55(5):734–747. Russian. doi: 10.31857/S0026898421050049. PMID: 34671002.

36. Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atretkhany KS. [The Role of Microglia in the Homeostasis of the Central Nervous System and Neuroinflammation]. *Mol Biol (Mosk)*. 2019 Sep-Oct;53(5):790–798. Russian. doi: 10.1134/S0026898419050057. PMID: 31661478.

# ЭПИГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93

УДК: 575.2

**Стражеско И.Д.<sup>1</sup>, Есакова А.П.<sup>2</sup>, Акопян А.А.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

## Резюме

Старение является комплексным биологическим процессом, на который влияет множество факторов, включая генетические, средовые и поведенческие. Последние исследования показывают, что эпигенетические изменения играют важную роль в процессе старения, так как они регулируют генную экспрессию и влияют на клеточные функции. К эпигенетическим модификациям относятся метилирование ДНК, модификации гистонов, экспрессия некодирующей РНК и другие механизмы. В обзоре обсуждается роль метилирования ДНК в регуляции генной экспрессии и его связь с возраст-ассоциированными заболеваниями, включая онкологические и нейродегенеративные заболевания. Также в статье обсуждается роль модификаций гистонов и их влияние на структуру хроматина и экспрессию генов. Дополнительно обзор затрагивает участие молекулярных признаков старения в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Понимание роли эпигенетических механизмов в старении критически важно для поиска новых вмешательств, способных замедлить процессы старения.

**Ключевые слова:** старение; эпигенетика; метилирование; ДНК; гистоны; рак; болезнь Альцгеймера.

**Для цитирования:** Стражеско И.Д., Есакова А.П., Акопян А.А., Ткачева О.Н. Эпигенетика старения: основные механизмы. *Проблемы геронтологии*. 2023; 2: 88–93. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93

## BASIC EPIGENETIC MECHANISMS OF AGING

**Strazhesko I.D.<sup>1</sup>, Yesakova A.P.<sup>2</sup>, Akopyan A.A.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

The process of aging is a complex biological phenomenon that is influenced by multiple factors, including genetics, environment, and lifestyle. Recent studies have shown that epigenetic modifications play an important role in the aging process, as they regulate gene expression and ultimately affect cellular function. Epigenetic

modifications include DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA expression, among others. The authors of the review discuss the role of DNA methylation in regulating gene expression and its relationship to age-related diseases such as cancer and neurodegeneration. Also, the role of histone modification and its impact on chromatin structure and gene expression is reviewed in the article. Additionally, review provides information on involvement of molecular hallmarks of aging in age-related diseases. Understanding the role of epigenetic mechanisms in aging is crucial for developing new interventions that could potentially slow down or even reverse the aging process.

**Keywords:** aging; epigenetics; methylation; DNA; histones; cancer; Alzheimer's disease.

**For citation:** Strazhesko I.D., Yesakova A.P., Akopyan A.A., Tkacheva O.N. Basic epigenetic mechanisms of aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 88–93. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93

## ВВЕДЕНИЕ

Старение является естественным процессом функционирования живого организма, характеризуется прогрессирующим снижением функциональных характеристик органов и тканей и нарастанием риска смерти организма. На биологическом уровне старение связано с аккумулярованием самых разнообразных повреждений на молекулярном и клеточном уровнях. Со временем эти повреждения ведут к постепенному истощению физиологических ресурсов и повышению риска многочисленных болезней, а также к общему спаду индивидуальной жизнеспособности [1]. Современная геронтология уделяет значительное внимание изучению биологических механизмов, в том числе эпигенетических. В настоящий момент не вызывает сомнения, что процесс старения регулируется несколькими механизмами, вступающими в сложные взаимодействия. Например, укорочение и дисфункция теломер, окислительные повреждения ДНК, накопление соматических мутаций, нарушения на уровне клеточного взаимодействия [2]. Эпигенетические механизмы оказывают влияние на экспрессию генов посредством ремоделирования хроматина, метилирования ДНК, модификации гистонов, не изменяя исходную последовательность ДНК. Несколько исследований продемонстрировали, что изменения в функционировании эпигенетических механизмов способны повлечь за собой нарушение нормальной экспрессии генов, являются основой процесса старения и ряда возраст-ассоциированных заболеваний [3]. Эпигенетические изменения, возникающие в ходе старения стохастически или под влиянием факторов внешней среды, обуславливают феномен «эпигенетического дрейфа», критически важного в регуляции механизма старения. Снижение уровня метилирования ДНК при старении является примером одного из аспектов эпигенетического дрейфа,

наблюдаемым наряду со специфическими модификациями гистонов. Исследование связи эпигенетического дрейфа со старением на монозиготных близнецах выявило, что в парах молодых близнецов эпигенетические изменения были единичными, в то время как у близнецовых пар старшей возрастной группы обнаруживались значительные изменения метилирования ДНК и модификации хроматина в различных тканях [4–5].

Таким образом, цель обзора состоит в обобщении знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе эпигенетических модификаций при старении, и их связи с возраст-ассоциированными заболеваниями.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

### 1. Метилирование ДНК

Изменения степени метилирования ДНК, включая как гипо-, так и гиперметилирование ДНК, проявляются по мере старения организма [6]. Метилирование ДНК подразумевает присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-нуклеотида. Метилирование ДНК играет важную роль в дифференцировке клеток и регуляции экспрессии генов [7]. CpG-островки, расположенные рядом с промоторными областями генов, вовлеченных в дифференцировку клеток и развитие организма, метилируются, как только соответствующие этапы онтогенеза преодолены, а по мере старения — гиперметилируются [8]. Поддержание метилирования ДНК в специфических локусах необходимо для контроля различий в экспрессии отцовского и материнского аллелей, т.н. геномного импринтинга [9]. По завершении фазы развития геном соматических клеток содержит 1% метилированных цитозиновых оснований ДНК [10].

## 2. Гипометилирование генома и старение

Впервые экспериментальное доказательство снижения степени метилирования ДНК получили Г.Д. Бердышев и Б.Ф. Ванюшин, обнаружившие, что содержание 5-метилцитозина в ДНК, полученной из различных тканей *Oncorhynchus gorbusha*, снижалось по мере онтогенеза [11]. В дальнейших исследованиях было установлено, что максимальное количество 5-метилцитозина содержится в ДНК клеток эмбрионов и новорожденных млекопитающих и снижается по мере взросления и старения организма. В лабораторных условиях было показано, что концентрация 5-метилцитозина снижалась пропорционально количеству клеточных делений [12]. Эти и другие исследования позволили заключить, что концентрация 5-метилцитозина имеет непосредственную связь со старением и продолжительностью жизни. Прогрессирующее снижение уровня метилирования ДНК, в первую очередь, затрагивает CG-богатые повторы. Однако деметилирование затрагивает и уникальные кодирующие последовательности в стареющих клетках мозга, сердца, печени и других тканей. Сравнение метиломов CD4<sup>+</sup> Т-клеток у новорожденных и пожилых людей в кросс-секционном исследовании, проведенное с помощью метода полногеномного бисульфитного секвенирования, подтвердило, что гипометилирование стоит расценивать как признак старения [13]. В пользу связи снижения уровня метилирования со старением может свидетельствовать низкая концентрация 5-метилцитозина в сенесцентных клетках по сравнению со способными к делению [14]. Общее снижение уровня метилирования ДНК не означает, что отдельные сайты будут обязательно деметилированы с возрастом. Гиперметилирование отдельного гена, связанное с возрастом, было впервые зафиксировано у гена рецептора к эстрогену в ткани кишечника [15]. Эти данные позволили предположить, что ассоциированные с возрастом изменения метилирования могут затрагивать гены избирательно, подчиняясь некоторой закономерности, и, как следствие, применяться для определения возраста. Таким образом, несколько научных коллективов предложили свои варианты «эпигенетических часов», или «часов метилирования», — набора верифицированных на больших выборках CpG-сайтов, оценка метилирования которых позволяет с некоторой погрешностью установить возраст. Наиболее широко известная модель «эпигенетических часов», предложенная Хорватом, включает 353 CpG-сайта, коэффициент корреляции предсказания с фактическим возрастом равен 0,96, а погрешность — 3,6 года [16]. В литературе нередко упоминаются и другие модели «эпигенетических часов»: к примеру, предложенная Hannum и соавт. также отличается высокой точностью, коэффициент корреляции с реальным возрастом не ниже 0,9, погрешность не превышает 5 лет [17]. Тем не менее следует учитывать, что даже самые точные «эпигенетические часы» обладают некоторыми особенностями, например, согласно данным оригинальной

публикации Horwath и соавт., погрешность в определении возраста значительно варьировалась в различных тканях и составила 2,7 года для образцов цельной крови, 9,2 года — для сердечной мышцы, 12 лет — для фибробластов дермы [16]. Кроме того, было показано, что при исследовании метилирования ДНК, полученной из образцов пожилых людей по методу «эпигенетических часов», точность определения возраста снижалась [18]. Таким образом, на текущий момент применение «эпигенетических часов» для оценки акселерации процесса старения (ускоренного старения) сомнительно и требует дальнейших модификаций. Важное усовершенствование для часов Horwath и соавт. — GrimAge открывает перспективы для клинического применения. В отличие от классических моделей «эпигенетических часов», GrimAge основаны на корреляции сайтов метилирования с биохимическими маркерами (адреномедуллин, С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор роста и дифференцировки GDF-15), также учитывалось курение как существенный внешнесредовый фактор. В исследовании Lu и соавт. было показано, что применение GrimAge может с высокой точностью предсказывать продолжительность жизни и возраст начала хронических заболеваний [19]. В целом применение эпигенетических маркеров в клинической практике на настоящий момент преждевременно, несмотря на появление в свободной продаже теста PhenoAge на основе модели «эпигенетических часов» [20]. Помимо вышеупомянутых ограничений «эпигенетических часов», внедрению их в клиническую практику препятствует и отсутствие надежных экспериментальных данных о возможности эффективного воздействия на ускоренное старение или профилактики возраст-зависимых заболеваний посредством влияния на метилом.

## 3. Ремоделирование хроматина

Хроматин — полимерная структура, представленная комплексом ДНК и гистоновых белков. Хроматин и эпигенетические факторы воздействуют на экспрессию генов, регулируя доступ транскрипционных факторов к молекуле ДНК. Хроматин претерпевает множество изменений, однако наиболее значительные происходят в периоде эмбрионального развития, когда изменения эпигенетических меток по всему геному согласованно управляют экспрессией генов для обеспечения формирования и развития различных органов и тканей. Подобные изменения хроматина может претерпевать и в ходе физиологического старения по различным причинам, в том числе из-за воздействий внешней среды. Кроме того, эпигенетические изменения могут возникать спонтанно, наследоваться и сохраняться в поколениях [21]. Исследования хроматина на мышах показало, что его изменения оказывают влияние на процесс транскрипции и, таким образом, могут быть вовлечены в некоторые транскрипционные изменения, наблюдаемые при старении [22]. Так как хроматин может претерпевать изменения в ответ на влияние факторов окружающей

среды, уместно предположить, что именно хроматин опосредует воздействие внешних стимулов на генетический аппарат организма в течение жизни [23], в том числе устойчивые изменения хроматина могут сохраняться как следствие предыдущих средовых воздействий и приводить к изменению фенотипа [24]. Гетерохроматин — транскрипционно неактивный хроматин, представленный связью гетерохроматинового белка 1 (heterochromatin protein 1, HP1) с гистоновой меткой H3K9me3. При прогерии Хатчинсона-Гилфорда и синдроме Вернера наблюдается снижение уровня гетерохроматина и снижение содержания HP1 и меток H3K9me3, H3K27me3 [25]. Физиологическое старение человека также сопровождается утратой HP1 и H3K9me3. В литературе встречаются предположения, что повреждения ДНК лежат в основе потери гетерохроматина при старении [26]. Возможно, при физиологическом старении именно утрата гетерохроматина приводит к изменению сплайсинга белка ламина А, что идентично последствию мутации, ассоциированной с синдромом Хатчинсона-Гилфорда [27]. Кроме того, из исследования Mochida и соавт. стало известно, что аутофагосомы могут избирательно разрушать как эндоплазматический ретикулум, так и ядерную оболочку. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить потенциальное влияние нарушения процессов аутофагии при старении на утрату гетерохроматина.

#### 4. Модификации гистонов

Нити ДНК, связанные с гистоновыми белками, образуют хроматин. Гистоновые белки позволяют компактно хранить ДНК, упаковывая ее в пределах ядер клеток. Первый уровень компактизации — нуклеосома — подразумевает оборачивание нити ДНК вокруг гистонов. Каждая нуклеосома включает по две молекулы гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Участок ДНК протяженностью 146 п.н. обернут вокруг соединенных гистонов, что формирует нуклеосомную нить. Модификации гистонов представлены различными видами химических преобразований: ацетилированием, метилированием, фосфорилированием, убиквитинированием, изомеризацией пролина и другими [28]. С процессами старения в большей степени связаны такие типы модификаций, как метилирование и ацетилирование. Эти типы модификаций могут затрагивать кор нуклеосомы, концевые участки и в отдельных случаях глобулярный домен. Известно, что процесс старения сопровождается не только модификацией гистонов, но и их утратой. Снижение количества гистонов и их синтеза было обнаружено как у мышей, так и у человека. Например, в культуре фибробластов, полученных из клеток человека 92 лет, содержалось на 50% меньше гистонов, чем в культуре фибробластов, полученной от 9-летнего ребенка [29]. Тем временем механизм утраты гистонов и его непосредственное влияние на процесс старения остается мало изученным.

В исследовании на культуре сенесцентных фибробластов человека удалось обнаружить, что

искусственно вызванная экспрессия теломеразы подавляла утрату гистонов [30]. Следовательно, можно предположить, что укорочение теломер, сопровождающееся повреждением ДНК, вовлечено в механизм утраты гистонов. В процессе модификации гистонов участвуют специальные ферменты, катализирующие соответствующие химические реакции. Например, несколько белков из состава групп Polycomb (PcG) и Trithorax (TrxG), катализирующих триметилирование гистона H3K4me3, играют важную роль в эпигенетической регуляции транскрипционных процессов. В эксперименте на *Drosophila melanogaster* установлено, что управление работой этих ферментов может оказывать антивозрастной эффект [31].

### РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СТАРЕНИИ

Так как эпигенетические влияния в той или иной степени управляют функциональными и фенотипическими особенностями клетки на протяжении всего ее жизненного цикла, патологические изменения эпигенетической регуляции, характерные для старения, могут участвовать и в процессе развития возраст-ассоциированных заболеваний.

#### 1. Эпигенетика, старение и канцерогенез

В патогенезе злокачественных новообразований значительная роль отводится генетическим и эпигенетическим модификациям, и для ряда форм злокачественных опухолей возраст является одним из важных факторов риска [32–33]. Основным механизмом эпигенетических изменений при раке является нарушение регуляции метилирования ДНК. Утрата метилирования в специфических регуляторных областях и повторяющихся последовательностях, таких как Alu-повторы и длинные диспергированные повторы (LINE-1), связана с повышением нестабильности генома, перестройками генетического материала и, как следствие, повышением риска формирования опухоли [34]. В то же время причиной формирования опухоли может быть и гиперметилирование, если оно затрагивает промоторные области генов-супрессоров опухолей [35]. В ряде исследований было установлено, что нарушение активности ферментов, катализирующих процессы модификации гистонов, может также влиять на канцерогенез. Например, экспрессия гистоновой метилтрансферазы EZH2, опосредующей триметилирование гистона H3, повышается при раке предстательной железы, раке молочной железы, раке яичников [36–39]. Согласно литературным данным, нарушение баланса активности между гистон-ацетилазами и гистон-деацетилазами приводит к изменению регуляции хроматина и транскрипционной активности, что меняет паттерн экспрессии генов и, таким образом, является одним из звеньев канцерогенеза [40]. Еще один важный механизм старения, вовлеченный в канцерогенез, опосредуется некодирующими РНК [41]. Длинные некодирующие РНК MALAT1, SALNR

и NOTAIР участвуют в процессе пролиферации опухоли, метастазировании, ангиогенезе. В настоящее время длинные некодирующие РНК активно изучаются как потенциально эффективные лекарственные мишени [42].

## 2. Эпигенетика, старение и сердечно-сосудистые заболевания

Наряду с ожирением, сахарным диабетом и гипертонией возраст является существенным фактором риска таких сердечно-сосудистых патологий, как атеросклероз, инсульт и инфаркт миокарда [43]. По мере старения сердце и сосуды постепенно подвергаются фиброзу, нарастает жесткость, гипертрофируется стенка левого желудочка. Считается, что именно эпигенетические изменения являются звеном, опосредующим, с одной стороны, влияние генетического ландшафта, а с другой — внешнесредовые факторы риска, такие как курение, питание, нарушения циркадных ритмов [44]. Например, гипометилирование генома связывают с атеросклеротическими повреждениями у человека [45]. С другой стороны, при атеросклерозе наблюдается гиперметилирование промоторных областей атеропротективных генов, таких как *ESR1/2*, *ABCA1* и *KLF4* [46].

## 3. Эпигенетика, старение и болезнь Альцгеймера

Старение — самый значимый фактор развития болезни Альцгеймера (БА). Основываясь на результатах исследований связи старения и эпигенетических модификаций, научная группа под руководством R. Nativio предположила, что ремоделирование хроматина, влияя на экспрессию генов, может участвовать в старении мозга и прогрессии БА, и провела исследование ацетилирования лизина 16 гистона H4 (H4K16ac), роль которого уже описана для физиологического старения. В рамках исследования проводилось сравнение распределения H4K16ac по геному в образцах, полученных от пациентов с БА, пожилых когнитивно сохранных людей и молодых когнитивно сохранных добровольцев. Нарушения распределения H4K16ac наблюдались как в группе БА, так и в группе здоровых пожилых. В группе здоровых пожилых было отмечено повышение H4K16ac, в то время как в группе БА распределение H4K16ac было снижено [47]. К настоящему моменту в отношении БА расшифровано большое количество эпигенетических механизмов, и некоторые из них могут служить мишенями для лекарственных средств. Установлено, что гипометилирование генов *APP*, *PSEN1* и *PSEN2* может влиять на память и внимание, а в экспериментальных исследованиях S-аденозил L-метионин, выступая как донор метильной группы, способствует гиперметилированию промоторных областей генов *APP* и *PSEN1* и снижает их экспрессию [48]. Существуют данные, что повышение уровней витамина B12, фолатов и других веществ — источников метионина в продуктах питания может повысить доступность метионина и препятствовать повышению экспрессии генов *APP*

и *PSEN1* [49]. Так как в регуляции метилирования заметную роль занимает фермент DNMT, логично предположить, что ингибирование активности фермента может влиять на уровень метилирования генов, повышающих риск БА. Ингибиторы DNMT в клинической медицине применяются для лечения злокачественных новообразований и лейкемии [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования эпигенетических механизмов в процессе старения в значительной степени обогатили современную биogerонтологию и, что немаловажно, наметили перспективные пути для поиска средств борьбы со старением. Например, в работе Осампо и соавт. еженедельное введение транскрипционных факторов OSKM прогерийным мышам привело к увеличению их продолжительности жизни на 33–50% в сравнении с контрольной группой [51]. Тем не менее процесс старения на эпигенетическом уровне не исчерпывается влиянием транскрипционных факторов, но представляет собой сложный многоуровневый механизм, затрагивающий все процессы, опосредующие экспрессию и регуляцию генов.

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

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения, всемирный доклад о старении и здоровье, 2015 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO\\_FWC\\_ALC\\_15.01\\_rus.pdf;jsessionid=55584A04FF0D7A5B02FABB96922C2097?sequence=3](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf;jsessionid=55584A04FF0D7A5B02FABB96922C2097?sequence=3)
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243–278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
3. Flavahan W.A., Gaskell E., Bernstein B.E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*. 2017; 357:eaal2380. PMID: 28729483
4. Lévesque M.L., Casey K.F., Szyf M. et al. Genome-wide DNA methylation variability in adolescent monozygotic twins followed since birth. *Epigenetics*. 2014;9(10):1410–21. PMID: 25437055
5. Martin G.M. Epigenetic drift in aging identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(30):10413–4. PMID: 16027353
6. Fraga M.F., Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 2007;23(8):413–8. doi: 10.1016/j.tig.2007.05.008.
7. Holliday R., Pugh J.E. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975;187:226–32. PMID: 1111098.
8. Bamman M.M., Brooks J.D., Myers R.M., Absher D. Differential DNA methylation with age displays both common and dynamic features across human tissues that are influenced by CpG landscape. *Genome Biol*. 2013;14(9):R102. doi: 10.1186/gb-2013-14-9-r102.
9. Li E., Beard C., Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature*. 1993;366:362–5. doi: 10.1038/366362a0. PMID: 8247133.
10. Ehrlich M., Gama-Sosa M.A., Huang L.-H., Midgett R.M., Kuo K.C., McCune R.A. et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells. *Nucleic Acids Res*. 1982;10:2709–21. doi: 10.1093/nar/10.8.2709

11. Vanyushin, B.F., Korotaev, G.K., Mazin, A.L. and Berdishev, G.D. Investigation of some characteristics of the primary and secondary structure of DNA from the liver of spawning humpback salmon. *Biochemistry (Mosc.)*. 1969; 34:191–198. PMID: 5801319.
12. Wilson V.L. and Jones P.A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*. 1983; 220:1055–105. doi: 10.1126/science.6844925
13. Heyn H., Li N., Ferreira H.J., Moran S., Pisano D.G., Gomez A. et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:10522–7. doi: 10.1073/pnas.1120658109.
14. Wilson V.L. and Jones P.A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*. 1983; 220: 1055–1057. doi: 10.1126/science.6844925. PMID: 6844925.
15. Issa J-PJ., Ottaviano Y.L., Celano P., Hamilton S.R., Davidson N.E., Baylin S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet*. 1994; 7:536–40. doi: 10.1038/ng0894-536.
16. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14:R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115
17. Hannum G., Guinney J., Zhao L., Zhang L., Hughes G., Sada S., Klotzle B., Bibikova M., Fan J.B., Gao Y. et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell*. 2013; 49:359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
18. El Khoury L.Y., Gorrie-Stone T., Smart M. et al. Systematic underestimation of the epigenetic clock and age acceleration in older subjects. *Genome Biol*. 2019;20:283 doi:10.1186/s13059-019-1810-4
19. 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
20. Levine M.E., Lu A.T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573– 591. doi: 10.18632/aging.101414
21. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. *Science*. 1987; 238:163–170. doi: 10.1126/science.3310230
22. Southworth L. K., Owen A. B. and Kim S. K. Aging mice show a decreasing correlation of gene expression within genetic modules. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000776. doi: 10.1371/journal.pgen.1000776
23. Gut P. and Verdin E. The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism. *Nature*. 2013; 502:489–498. doi: 10.1038/nature12752. PMID: 24153302.
24. Seong K. H., Li D., Shimizu H., Nakamura R., Ishii, S. Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell*. 2011;145:1049–1061. doi: 10.1016/j.cell.2011.05.029
25. Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A., Adam S.A., Bozovsky M.R., Erdos M.R., Eriksson M., Goldman A.E., Khuon S., Collins F.S. et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 8703–8708. doi: 10.1073/pnas.0602569103
26. Oberdoerffer P., Sinclair D.A. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2007; 8: 692–702. doi: 10.1038/nrm2238
27. Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006 May 19;312(5776):1059–63. doi: 10.1126/science.1127168. Epub 2006 Apr 27.
28. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007; 128(4): 693–705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005
29. Liu L., Cheung T.H., Charville G.W. et al. Chromatin modifications as determinants of muscle stem cell quiescence and chronological aging. *Cell Rep*. 2013;4(1):189–204. doi: 10.1016/j.celrep.2013.05.043
30. O'Sullivan R.J., Kubicek S., Schreiber S.L., Karlseder J. Reduced histone biosynthesis and chromatin changes arising from a damage signal at telomeres. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2010;17:1218–1225. doi: 10.1038/nsmb.189
31. Siebold A.P., Banerjee R., Tie F., Kiss D.L., Moskowitz J., Harte P.J. Polycomb Repressive Complex 2 and Trithorax modulate *Drosophila* longevity and stress resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(1): 169–74. doi: 10.1073/pnas.0907739107.
32. Alain L.F. Genetics, Epigenetics and Cancer. *Canc Therapy & Oncol Int J*. 2017; 4(2): 555634. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.04.555634
33. Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precis Oncol*. 2019;3:7. doi:10.1038/s41698-019-0079-0
34. Zheng Y., Joyce B.T., Liu L. et al. Prediction of genome-wide DNA methylation in repetitive elements. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(15):8697–8711. doi:10.1093/nar/gkx587
35. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene*. 2002; 21: 5427–5440 doi:10.1038/sj.onc.1205600
36. Zhao Z., Shilatifard A. Epigenetic modifications of histones in cancer. *Genome Biol*. 2019; 20: 245. doi: 10.1186/s13059-019-1870-5
37. Xu K, Wu ZJ, Groner AC, He HH, Cai C, Lis RT, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer is Polycomb-independent. *Science* 2012;338:1465–9. doi: 10.1126/science.12159-8290. CD-RW2012-233
38. Beca F., Kensler K., Glass B. et al. EZH2 protein expression in normal breast epithelium and risk of breast cancer: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res*. 2017; 19, 21 doi:10.1186/s13058-017-0817-6
39. Li H., Zhang R. Role of EZH2 in Epithelial Ovarian Cancer: From Biological Insights to Therapeutic Target. *Front Oncol*. 2013;3:47. doi:10.3389/fonc.2013.00047
40. Di Cerbo V., Schneider R. Cancers with wrong HATs: the impact of acetylation, Briefings in Functional Genomics. 2013; 12(3): 231–243. doi:10.1093/bfpg/els065
41. Kour S., Rath P.C. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2016;26:1–21. doi:10.1016/j.arr.2015.12.001
42. Jin L., Song Q., Zhang W., Geng B., Cai J. Roles of long noncoding RNAs in aging and aging complications. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1763–1771. doi:10.1016/j.bbdis.2018.09.021
43. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097–1108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876
44. Prasher D., Greenway S.C., Singh R.B. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem Cell Biol*. 2020;98(1):12–22. doi:10.1139/bcb-2019-0045
45. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):2031–2041. doi:10.1080/21691401.2019.1617724
46. Zhang W., Song M., Qu J., Liu G.H. Epigenetic Modifications in Cardiovascular Aging and Diseases. *Circ Res*. 2018;123(7):773–786. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312497
47. Nativio R., Donahue G., Berson A. et al. Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2018;21:497–505. doi:10.1038/s41593-018-0101-9
48. Scarpa S., Fusco A., D'Anselmi F., Cavallaro R. A. Presenilin 1 gene silencing by S-adenosylmethionine: a treatment for Alzheimer disease? *FEBS Lett*. 2003.541:145–148. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00277-1
49. Fusco A., Nicolai V., Cavallaro R.A., Ricceri L., D'Anselmi F., Coluccia P., Calamandrei G., Scarpa S. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain S-adenosylhomocysteine, depletes brain S-adenosylmethionine, and enhances PS1 and BACE expression and amyloid-beta deposition in mice. *Mol Cell Neurosci*. 2008; 37(4):731–46. doi: 10.1016/j.mcn.2007.12.018
50. Giri A.K., Aittokallio T. DNMT Inhibitors Increase Methylation in the Cancer Genome. *Front Pharmacol*. 2019;10:385. doi:10.3389/fphar.2019.00385
51. Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P. et al. In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell*. 2016;167(7):1719–1733.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.052

# МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОЙ АДАПТАЦИИ ПРИ СТАРЕНИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-94-101

УДК: 612.821.2

**Чердак М.А.**

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

## Резюме

Старение человека связано с повышенным риском формирования гериатрических синдромов, и когнитивные расстройства являются среди них одними из наиболее распространенных. Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, — одна из основных причин формирования зависимости у лиц пожилого и старческого возраста. Тем не менее показано, что структурные изменения головного мозга, возникающие при нормальном старении или ассоциированные с присоединением различных заболеваний, не всегда сопровождаются развитием клинической картины когнитивного дефицита, также нередко диссоциация выраженности морфологических и функциональных изменений головного мозга. В обзоре приведены актуальные данные об адаптивных механизмах, обеспечивающих сохранение когнитивной функции при старении. Помимо концепции мозгового и когнитивного резервов, обсуждаются отличные от них механизмы нейрокогнитивного поддержания и компенсации как в норме, так и при развитии болезни Альцгеймера. Обсуждается возможность их прижизненной оценки и практическая значимость.

**Ключевые слова:** старение; головной мозг; когнитивный резерв; мозговой резерв; компенсация; поддержание; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера.

**Для цитирования:** Чердак М.А. Механизмы нейрокогнитивной адаптации при старении. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 94–101. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-94-101

## MECHANISMS OF NEUROCOGNITIVE ADAPTATION DURING AGING PROCESS

**Maria A. Cherdak**

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

## Abstract

Human aging is associated with an increased risk of various geriatric syndromes, cognitive impairment being among the most frequent. The most prominent form

of the cognitive impairment — dementia — has become one of the major course of dependency in older and oldest old patients. Nevertheless, it has been shown that despite the fact that various parts of the brain change structurally over time due to natural aging or diseases, it does not necessarily manifest into clinical symptoms for some older people. Therefore, there is a dissociation of the severity of morphological and functional brain changes. The review presents current data on adaptive mechanisms that ensure the preservation of neurocognitive activity during aging process. In addition to the concept of brain and cognitive reserves, different mechanisms of neurocognitive maintenance and compensation are discussed, both in the norm and in the development of Alzheimer's disease. The possibility of their clinical and instrumental assessment and practical significance are discussed.

**Keywords:** aging; brain; cognitive reserve; brain reserve; compensation; maintenance; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease.

**For citation:** Maria A. Cherdak. Mechanisms of Neurocognitive Adaptation during Aging Process. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 94–101. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-94-101

## ВВЕДЕНИЕ

Старение головного мозга сопровождается постепенно нарастающими структурными и метаболическими изменениями, ассоциированными с последующей нейрофизиологической трансформацией центральной нервной системы [1]. В первую очередь происходящие при старении нейрофизиологические изменения накладывают отпечаток на состояние когнитивной сферы. Показано, что возраст — один из основных немодифицируемых факторов риска когнитивных расстройств и деменции, сопряженных с различными заболеваниями головного мозга, чаще нейродегенеративного или сосудистого характера [2]. Однако и в отсутствии явных признаков болезней когнитивная деятельность в пожилом и особенно старческом возрасте претерпевает изменения. Показано, что у большинства лиц отрицательное влияние старения проявляется в изменении показателей нейродинамических и исполнительных функций [3], что в первую очередь ассоциировано с морфологическими и функциональными изменениями белого вещества головного мозга и состоянием коннектома. Основные закономерности нормального когнитивного старения хорошо изучены как в поперечных, так и лонгитудинальных исследованиях [3].

Изучение старения головного мозга сопряжено с рядом сложностей, в первую очередь обуславливаемых широкой вариабельностью параметров головного мозга у отдельных лиц. Кроме того, несмотря на значимые корреляции структурных изменений головного мозга с клинической картиной различных болезней центральной нервной системы (ЦНС), нередки случаи, когда при существенных морфологических

отклонениях клиническая выраженность заболевания ничтожна или какие-либо проявления патологии отсутствуют вовсе. Например, в проспективном голландском исследовании лиц в возрасте старше 100 лет посмертный анализ тканей головного мозга скончавшихся испытуемых показал наличие различного количества амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений, то есть гистологических изменений, типичных для болезни Альцгеймера, что не мешало при жизни оставаться этим участникам когнитивно сохранными [4]. Это подтолкнуло ученых к разработке концепции, касающейся механизмов, благодаря которым головной мозг отдельных людей способен уклоняться от повреждающих эффектов болезней и старения. Настоящая статья представляет собой обзор научных данных отечественных и зарубежных источников, посвященных механизмам адаптации нервной системы и познавательной деятельности к пагубным проявлениям естественного или патологического старения.

## МОЗГОВОЙ РЕЗЕРВ

Одной из наиболее популярных гипотез, объясняющих индивидуальную функциональную устойчивость к нарастающей структурной патологии головного мозга, является концепция мозгового резерва.

Под мозговым резервом предложено понимать совокупность исходных анатомических особенностей, которые позволяют индивиду уклоняться от развития клинических проявлений патологии головного мозга. Наглядными примерами мозгового резерва являются более низкая частота клинических проявлений болезни Альцгеймера у пациентов с большей массой

головного мозга или меньшая выраженность клинической манифестации инсульта при схожем объеме поражения вещества головного мозга [5–7]. Мозговой резерв является пассивной формой противодействия повреждению, поскольку определяется исходным строением ЦНС с формированием большего объема мозгового субстрата (включая как размер самого головного мозга, так и число нейронов/синапсов в нем). Таким образом, при воздействии повреждающего фактора требуется больше времени для достижения степени поражения, нарушающей нормальную нейрофизиологию. В целом считается, что мозговой резерв фиксирован и практически не меняется на протяжении жизни, хотя для головного мозга человека свойственны определенные колебания морфологических параметров на отдельных этапах детских и взрослых лет [8]. Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что наибольшую роль в формировании мозгового резерва играют различные обстоятельства в первые три года жизни человека [9]. Так, 95% от максимального размера головного мозга достигается в дошкольном возрасте, подвергаясь воздействию различных факторов, провоцирующих адаптационные процессы, делающие нервную систему устойчивой к типичным воздействиям окружающей среды и обстоятельствам [10]. В Хельсинкском когортном исследовании (Helsinki Birth Cohort Study) было показано, что более низкая масса тела при рождении была ассоциирована с более плохими результатами когнитивного тестирования в 20 лет и большей частотой когнитивных нарушений в пожилом возрасте (средний возраст испытуемых, осмотренных в динамике, составил 68 лет) [11]. В различных исследованиях была показана связь более высокого риска деменции с более плохим питанием матери при беременности, неблагоприятными условиями родоразрешения, меньшей окружностью головы новорожденного, что подтверждает важность раннего периода созревания головного мозга в формировании мозгового резерва [9].

## КОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ

В клинической практике мозговому резерву противопоставляется когнитивный резерв, рассматриваемый как активная форма уклонения нейрокognитивных свойств ЦНС от ее патологических изменений, опосредованных как естественным старением, так и присоединением каких-либо заболеваний. В основе когнитивного резерва лежит свойство пластичности головного мозга с возможностью формирования дополнительных связей между нервными клетками при обучении и приобретении новых навыков. Отчасти способность к формированию когнитивного резерва определяется нейрогенезом, продолжающимся в отдельных областях головного мозга на протяжении всей жизни человека [12]. Одной из предпосылок к созданию гипотезы когнитивного резерва стали многочисленные наблюдения о влиянии уровня образования на риск деменции, в частности связанной

с болезнью Альцгеймера (БА), в пожилом возрасте; причем именно уровень образования называется одним из самых приоритетных модифицируемых факторов риска деменции [13]. В целом на эффективность когнитивного резерва оказывают влияние социальные, психические факторы и особенности образа жизни человека. Например, в Японском геронтологическом исследовании (Japan Gerontological Evaluation Study) было показано, что негативный психотравматический опыт раннего детства (особенно при сочетании нескольких факторов, таких как смерть или развод родителей, физическое или психологическое насилие, психическое заболевание у родителей) повышал вероятность деменции в возрасте старше 65 лет [14]. Конечно же, эффективность когнитивного резерва напрямую определяется особенностями морфологии головного мозга, что указывает на тесную взаимосвязь мозгового и функционального резервов. Так, морфологические показатели новорожденных коррелировали с качеством выполнения стандартных психометрических тестов с оценкой коэффициента интеллекта (IQ) у 18-летних [15].

Суть феномена когнитивного резерва заключается в способности достаточно длительно уклоняться от манифестации болезненных проявлений, несмотря на прогрессирующий процесс развития болезни, сопровождающийся повреждением тканей головного мозга. Достигается это уклонение путем усиления имеющихся нейронных путей за счет синаптогенеза, молекулярных и клеточных механизмов, а также за счет формирования альтернативных путей — функциональной реорганизации работы коннектома. Кроме того, исследования когнитивного резерва, оцениваемого по уровню образования и вовлеченности в различные виды дополнительной повседневной активности, показали, что при большем объеме когнитивного резерва решение когнитивных задач было связано с меньшим объемом активности головного мозга, что указывает на большую эффективность нейронных сетей [16]. Наиболее ярким морфологическим эффектом уровня образования являются микроструктурные изменения гиппокампа — основного отдела головного мозга, вовлеченного в когнитивную деятельность, одним из первых страдающего при развитии БА. Исследование с применением диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и волюметрии показало, что более высокий образовательный статус коррелировал с меньшими значениями коэффициента диффузии в области гиппокампов (чем выше данный коэффициент, тем больше внеклеточные пространства, что указывает на меньшую плотность нейронов и их отростков). Таким образом, было показано, что уровень образования приводит к микроструктурным изменениям гиппокампов (не влияя на их объем!) с формированием большего числа нейронов и межнейронных связей [17].

При старении для лиц с более высоким когнитивным резервом характерен более низкий уровень смертности, даже при развитии старческой астении

[18]. В то же время, исследователями подчеркивается, что формирование большого когнитивного резерва имеет и обратную сторону: при возникновении болезни ЦНС — она длительно маскируется и остается нераспознанной вплоть до истощения всего объема когнитивного резерва [19]. По мере превышения определенного лимита когнитивного резерва развивается клиническая манифестация заболевания, однако уровень структурных изменений головного мозга при этом обычно является значимым, а дальнейшее развитие клинических проявлений заболевания характеризуется лавинообразным течением с резкой декомпенсацией нервно-психического статуса.

В целом клиническая значимость когнитивного резерва определяется тем, что в отличие от мозгового резерва он не является константным и может рассматриваться в качестве мишени для профилактики и, возможно, лечения когнитивных расстройств. В частности, одним из способов профилактики деменции называется когнитивный тренинг и когнитивная стимуляция, нацеленные именно на укрепление когнитивного резерва, что нашло отражение в соответствующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [2, 20].

У разных людей способность к сохранению структуры и нейрофизиологических свойств головного мозга при естественном старении существенно варьирует, что определяется многочисленными факторами [6]. Помимо анатомического и функционального резерва, в актуальной литературе дополнительно рассматриваются такие понятия, как механизм поддержания когнитивной деятельности и механизм нейрокогнитивной компенсации [21].

## МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ПОДДЕРЖАНИЯ И КОМПЕНСАЦИИ

Под *механизмом поддержания* понимают постоянное восполнение ресурсов нервной системы с целью поддержания структурной и функциональной целостности головного мозга. Механизм поддержания мозговой деятельности работает на протяжении всей жизни человека, но наибольшее значение приобретает в пожилом возрасте по мере накопления возрастных изменений и повышения риска возраст-ассоциированных заболеваний ЦНС. Механизм поддержания реализуется на различных уровнях — молекулярном, клеточном, органном, что определяет скорость развития некоторых эффектов [21]. Очень важно, что механизм поддержания является двусторонним, то есть его эффективность определяется, с одной стороны, выраженностью повреждающего момента, а с другой стороны — эффективностью репаративных процессов. При идеальном сценарии первое должно полностью компенсироваться вторым, что приводит к константности нейрокогнитивной деятельности во времени. Однако в реальной жизни способность к репарации рано или поздно начинает отставать от темпов повреждения нервной системы (даже при естественном

старении головного мозга), что будет проявляться возраст-ассоциированным когнитивным снижением.

Во многом механизм поддержания комплементарен процессам когнитивного резерва, но в отличие от когнитивного резерва, который имеет вектор, направленный в будущее, поддержание соответствует процессам, протекающим в настоящем. Накопление когнитивного резерва определяет эффективность механизма поддержания в будущем, с другой стороны, сам по себе накопленный резерв также должен постоянно поддерживаться. Ввиду отсутствия единого гармонизированного понимания сути механизма поддержания, в различных статьях его приписывают отдельным компонентам ЦНС (серому веществу, белому веществу, процессам нейротрансмиссии) или отдельным регионам головного мозга (гиппокамп, префронтальная кора), однако учеными делаются допущения о возможности экстраполяции данных по поддержанию отдельных компонентов и зон на головной мозг в целом [21].

В отличие от мозгового резерва, который во многом предопределен генетически и закладывается на раннем этапе жизни, механизм поддержания может быть эффективным независимо от исходных характеристик. Обязательность эффективности репаративных процессов в нервной системе, лежащих в основе механизма поддержания, хорошо иллюстрируется данными исследований, согласно которым для лиц с лучшей сохранностью когнитивных функций в пожилом возрасте характерно меньшее число структурных изменений по данным нейровизуализации [22].

Изучение механизмов поддержания ограничивается необходимостью проведения тщательно спланированных лонгитудинальных исследований, поскольку лишь интраиндивидуальные долгосрочные наблюдения обеспечивают наибольшую достоверность данных по динамике структурных и функциональных изменений головного мозга с возрастом [3, 23].

Понятие *нейрокогнитивной компенсации* было введено для обозначения процессов острой активации нейрональных ресурсов для обеспечения эффективности когнитивной деятельности в ответ на внезапное повышение когнитивной нагрузки [6]. В отличие от общего механизма поддержания, развивающегося относительно длительно, компенсация наступает чрезвычайно быстро, в течение нескольких секунд. В научной литературе не существует общепринятого использования термина «компенсация», поэтому в ряде работ под ним понимают любое усиление мозговой активности, функциональной взаимосвязанности или вовлечение в активность большего числа отделов коры головного мозга в ответ на сопоставимую когнитивную нагрузку у испытуемых пожилого возраста по сравнению с более молодыми лицами. Cabeza R. и соавт. предупреждают, что о механизме компенсации при этом можно говорить только в случае, если такая активация головного мозга выражается в повышении эффективности когнитивных процессов (таким образом, механизм компенсации позволяет закрыть

пробел между исходным когнитивным функционированием и возросшей когнитивной потребностью) [21]. У лиц пожилого возраста компенсация может достигаться за счет нескольких путей: повышения нейрональной активности, использования нейрональных связей, которые обычно неактивны в более молодом возрасте, и реорганизации когнитивных процессов с вовлечением в решение когнитивной задачи областей головного мозга, обычно не принимающих участия в подобных процессах (например, участие в реализации речевой функции передних отделов правого полушария у лиц, перенесших инфаркт левой лобной доли) [21].

Подытоживая, можно сделать вывод о взаимосвязанности и комплементарности описанных адаптивных механизмов, нацеленных на поддержание когнитивной деятельности при старении головного мозга. *Мозговой резерв* создает субстрат для функционирования в условиях накапливающейся структурной патологии, *когнитивный резерв* обозначает запас возможностей, которым располагает человек, *поддержание* отвечает за сохранность этого запаса, а *компенсация* за то, как и когда его использовать. Y. Stern, основоположник теории когнитивного резерва, в 2019 году для обозначения всей совокупности адаптивных нейрокогнитивных механизмов предложил новый термин «*cognitiveresilience*» («когнитивная устойчивость») [6].

## ОЦЕНКА КОГНИТИВНОГО РЕЗЕРВА И ДРУГИХ АДАПТИВНЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Разработка способов измерения емкости когнитивного резерва, а также оценки результативности работы других адаптивных механизмов, обеспечивающих эффективность познавательной активности при старении головного мозга, представляет собой безусловный интерес как с клинической, так и с научной точки зрения. Конечно, существенные затруднения к созданию таких инструментов создает отсутствие единой согласованной научной позиции по определению таких механизмов и их биологических основ. Большинство исследователей сходятся на необходимости количественно учитывать продолжительность образования, род и продолжительность профессиональной деятельности, а также характер занятости в нерабочее время [19]. Другой подход в большей степени исходит из оценки анатомических показателей мозгового резерва и базируется на определении объема головы, морфометрических и волюметрических нейровизуализационных показателей, данных о числе синаптических контактов [7].

За последние годы было выполнено несколько мета-анализов доступных исследований, нацеленных на изучение когнитивного резерва. Большим шагом на пути к унификации подходов к определению когнитивного резерва и методов его оценки стало создание особой рабочей группы «Collaboratory on Research

Definitions for Cognitive Reserve and Resilience» [24]. Согласно заключению специалистов этой группы, идеальный метод оценки когнитивного резерва должен включать показатели, способные отразить взаимосвязь между изменениями головного мозга, накопленными за жизнь человека, и изменением его познавательной сферы [19]. Причем точность оценки когнитивного резерва становится выше, если производится с учетом следующих показателей:

1) морфологических изменений головного мозга (оцениваемых методами нейровизуализации);

2) данных нейропсихологического статуса (включая оценку результатов психометрических шкал и тестов, а также показателей различных видов повседневной активности с анализом функционального статуса человека);

3) условных коррелятов когнитивного резерва, в роли которых выступают показатели, способные продемонстрировать взаимосвязь между морфологическим и функциональным состоянием ЦНС.

В качестве коэффициентов, влияющих на величину подобных показателей, выступают различные социальные и поведенческие факторы, наиболее распространенными из которых являются количество лет образования, коэффициент интеллекта (IQ), род профессиональной деятельности и вовлеченность человека в различные виды досуга. Отдельно обсуждаются такие факторы, как чтение книг и участие в видах деятельности с высоким уровнем когнитивной нагрузки, что является важным, учитывая их динамическую роль в формировании когнитивного резерва на протяжении жизни человека после завершения формального периода получения образования [19]. Современные технологии позволяют не только выполнить прижизненную оценку морфологического состояния головного мозга, но и оценить функциональную активность нейрональных сетей, что представляется крайне интересным с позиции изучения адаптивных механизмов поддержания когнитивной деятельности. Как бы то ни было, любые методики оценки когнитивного резерва должны базироваться на анализе совокупности различных переменных, что делает такой подход наиболее информативным [18].

Наибольшее распространение в научной среде получили следующие шкалы и опросники, нацеленные на измерение когнитивного резерва: Опросник индекса когнитивного резерва (англ. Cognitive Reserve Index questionnaire, CRIq [25]), Опросник по когнитивному резерву (англ. Cognitive Reserve Questionnaire, CRQ [26]), Опросник жизненного опыта (англ. Lifetime of Experiences Questionnaire, LEQ [27]), модифицированная Шкала когнитивного резерва (англ. modified Cognitive Reserve Scale, mCRS [28]) и Шкала оценки когнитивного резерва в период здоровья (англ. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health, CRASH [29]). Указанные шкалы и опросники различаются подходами к оценке информации (одномоментно или по отдельным

периодам жизни), часть является номинальными шкалами, другая — ранговыми. Самый удобный с клинической точки зрения опросник CRQ содержит всего 8 вопросов, и время его заполнения составляет около 3 минут [26].

## АДАПТИВНЫЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обсуждаемые выше адаптивные нейрокогнитивные механизмы наиболее полноценно функционируют при естественном старении. Присоединение различных заболеваний головного мозга (в том числе нейродегенеративных, сосудистых) приводит к срыву адаптивных механизмов с декомпенсацией состояния и развитием нейрокогнитивных расстройств.

Наиболее ярким примером такой декомпенсации является болезнь Альцгеймера (БА) — самое частое нейродегенеративное заболевание пожилого и старческого возраста [2]. Известно, что к первым морфологическим признакам БА относится накопление в тканях головного мозга внеклеточных скоплений патологического  $\beta$ -амилоида. В последующем амилоидоз дополняется появлением внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из фосфорилированного тау-белка, что сопровождается гибелью нервных клеток с появлением и нарастанием атрофии головного мозга. Характерно, что длительное время наблюдающиеся микро- и, в последующем, макроструктурные изменения остаются клинически асимптомными, что отражает эффективность механизма нейрокогнитивного поддержания и определяется величиной мозгового и когнитивного резервов. По данным различных исследователей, асимптомная фаза может достигать 15-20 лет [7]. Появление клинических проявлений БА свидетельствует о срыве механизмов поддержания и знаменует появлением сперва недементных когнитивных нарушений (субъективного когнитивного снижения, умеренного когнитивного расстройства), а затем деменции. Открытие биомаркеров БА позволило по-новому взглянуть на изучение данного заболевания [30]. С одной стороны, оценка отложений  $\beta$ -амилоида по данным нейровизуализационных исследований, а также анализа уровня  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости установила, что изменения, типичные для БА, выявляются у многих когнитивно сохранных лиц пожилого возраста. Примечательно, что у пожилых лиц с более высоким когнитивным резервом (с более высоким уровнем образования или более высоким уровнем когнитивной нагрузки на протяжении жизни) встречаемость амилоидных бляшек

ниже, чем в остальной популяции сопоставимого возраста [21].

Исследования доклинической и додементной стадии БА (наличие БА подтверждалось ПЕТ со специфическими лигандами к  $\beta$ -амилоиду) показали, что на доклинической стадии когнитивный резерв способствовал меньшему риску когнитивных нарушений, однако по мере формирования когнитивного дефекта он характеризовался более быстрыми темпами прогрессирования [31]. С другой стороны, мета-анализ влияния когнитивного резерва на риск клинической манифестации умеренных когнитивных нарушений и деменции при БА и их прогрессирование показал, что более высокий когнитивный резерв в целом снижал указанный риск на 47% [32]. В то же время в ряде исследований, включенных в мета-анализ, более высокий когнитивный резерв был ассоциирован с более высокими темпами прогрессирования деменции, что, по мнению авторов мета-анализа, связано с рядом ограничений, включая недостаточно продолжительный период наблюдения, особенности определения когнитивного резерва, малое число испытуемых. Общие закономерности развития морфологических и функциональных изменений при БА с учетом различных адаптивных механизмов поддержания когнитивной деятельности изображены на рисунке 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последние десятилетия наше понимание организации когнитивной деятельности, ее естественных изменений при старении человека и различных, в том числе возраст-ассоциированных заболеваний существенно изменилось. Концепция когнитивного резерва, трансформировавшаяся в концепцию «когнитивной устойчивости», позволяет по-новому взглянуть на принципы обследования лиц без признаков нейрокогнитивных расстройств, более четко сформулировать критерии включения в исследование, включая эпидемиологические исследования, нацеленные как на изучение распространенности различных гериатрических синдромов, так и на испытания лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики нейрокогнитивных расстройств.

Понимание когнитивного резерва и вспомогательных механизмов как динамического явления, разработка методов его четкой оценки и воздействия на него — перспективный путь профилактики и снижения бремени деменции. В то же время только четкая согласованность ученых, разработка единой терминологии и принципов изучения подобных механизмов являются залогом успеха подобных вмешательств.

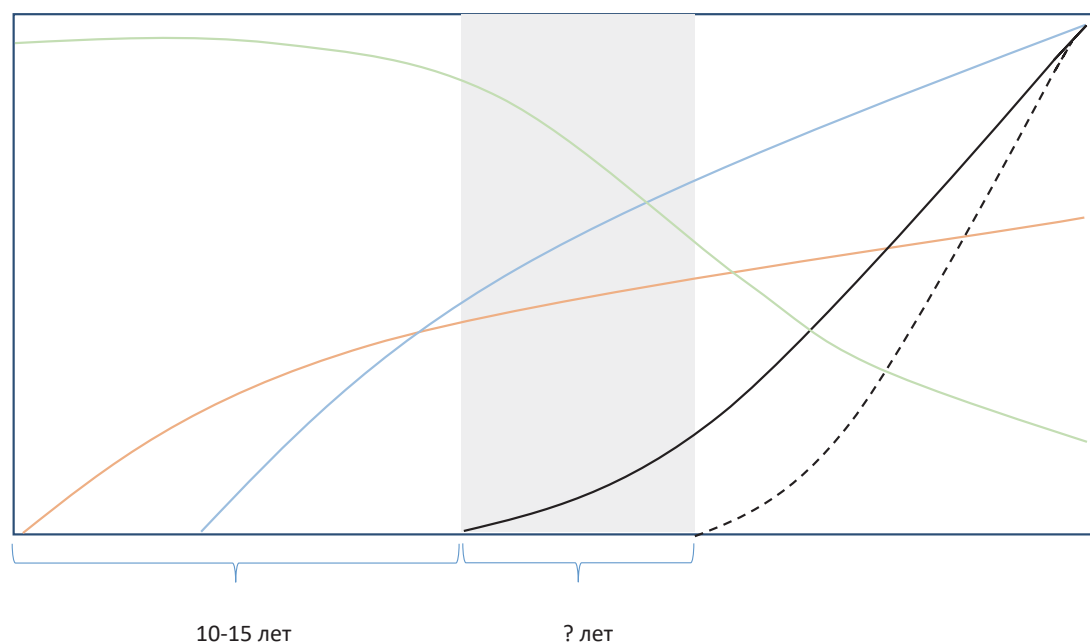


Рисунок 1. Модель влияния адаптивных нейрокогнитивных механизмов на клинические проявления болезни Альцгеймера

Красная линия — амилоидная патология (отложение амилоидных бляшек, снижение уровня  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости); синяя линия — тау-патология (образование внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений, повышение уровней фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости); зеленая линия — нейродегенерация (нарастание атрофии головного мозга, повышение общего тау-белка в спинномозговой жидкости). Сплошная черная линия — дебют клинических проявлений у лиц с низким когнитивным резервом; прерывистая черная линия — у лиц с высоким когнитивным резервом. Серая область соответствует периоду эффективного поддержания и компенсации структурной патологии у лиц с более высоким мозговым и когнитивным резервом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, Jalalian S, Weickenmeier J. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021 Dec;200:111575. doi: 10.1016/j.mad.2021.111575.
2. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю., Залуцкая Н.М., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Левин О.С., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Мартынов М.Ю., Мхитарян Э.А., Незнанов Н.Г., Пальчикова Е.И., Ткачева О.Н., Чердак М.А., Чимагомедова А.Ш., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6-137. (Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, Gusev EI, Dudchenko NG, Emelin AYU, Zalutskaya NM, Isaev RI, Kotovskaya YuV, Levin OS, Litvinenko IV, Lobzin VYu, Martynov MYu, Mkhitarayan EA, Neznanov NG, Palchikova EI, Tkacheva ON, Cherdak MA, Chimagomedova AS, Yakhno NN. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurna lNevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10-3):6-137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
3. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging.* 2019 Feb;34(1):17-24. doi: 10.1037/pag0000288.
4. Beker N, Ganz A, Hulsman M, Klausch T, Schmand BA, Scheltens P, Sikkes SAM, Holstege H. Association of Cognitive Function Trajectories in Centenarians With Postmortem Neuropathology, Physical Health, and Other Risk Factors for Cognitive Decline. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 4;4(1):e2031654. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.31654.
5. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology.* 1993;7(3):273
6. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging.* 2019 Nov;83:124-129. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022.
7. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):96-102. (Koberskaya NN, Tabeeva GR. The modern concept of cognitive reserve. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):96-102. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102)
8. Caspi Y, Brouwer RM, Schnack HG, van de Nieuwenhuijzen ME, Cahn W, Kahn RS, Niessen WJ, van der Lugt A, Pol HH. Changes in the intracranial volume from early adulthood to the sixth decade of life: A longitudinal study. *Neuroimage.* 2020 Oct 15;220:116842. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116842.
9. de Rooij SR. Are Brain and Cognitive Reserve Shaped by Early Life Circumstances? *Front Neurosci.* 2022 Jun 16;16:825811. doi: 10.3389/fnins.2022.825811.
10. Gluckman PD, Hanson MA, Morton SM, Pinal CS. Life-long echoes—a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol Neonate.* 2005;87(2):127-39. doi: 10.1159/000082311.
11. Raikonen K, Kajantie E, Pesonen AK, Heinonen K, Alastalo H, Leskinen JT, Nyman K, Henriksson M, Lahti J, Lahti M, Pyhälä R, Tuovinen S, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8(1):e54707. doi: 10.1371/journal.pone.0054707.
12. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science.* 1999 Oct 15;286(5439):548-52. doi: 10.1126/science.286.5439.548.
13. Maccora J, Peters R, Anstey KJ. What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM Popul Health.* 2020 Aug 29;12:100654. doi: 10.1016/j.ssmph.2020.100654.
14. Tani Y, Fujiwara T, Kondo K. Association Between Adverse Childhood Experiences and Dementia in Older Japanese Adults. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e1920740. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20740.

15. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;22(3):477–88. doi: 10.1016/j.beem.2008.01.014.
16. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, Bosch B, Villar A, Bargalló N, Jurado MA, Barrios M, Molinuevo JL. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009 Jul;30(7):1114–24. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008.
17. Piras F, Cherubini A, Caltaigione C, Spalletta G. Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus. *Hum Brain Mapp.* 2011 Feb;32(2):282–9. doi: 10.1002/hbm.21018.
18. Zijlmans JL, Lamballais S, Lahousse L, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, Luik AI. The interaction of cognitive and brain reserve with frailty in the association with mortality: an observational cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2021 Apr;2(4):e194–e201. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00028-3.
19. Nogueira J, Gerardo B, Santana I, Simões MR, Freitas S. The Assessment of Cognitive Reserve: A Systematic Review of the Most Used Quantitative Measurement Methods of Cognitive Reserve for Aging. *Front Psychol.* 2022 Mar 31;13:847186. doi: 10.3389/fpsyg.2022.847186.
20. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Jan 16;90(3):126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
21. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, Lindenberger U, Nyberg L, Park DC, Reuter-Lorenz PA, Rugg MD, Steffener J, Rajah MN. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Nov;19(11):701–710. doi: 10.1038/s41583-018-0068-2.
22. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci.* 2012 May;16(5):292–305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005.
23. Raz N, Lindenberger U. Only time will tell: cross-sectional studies offer no solution to the age-brain-cognition triangle: comment on Salthouse (2011). *Psychol Bull.* 2011 Sep;137(5):790–5. doi: 10.1037/a0024503.
24. Collaboratory on Research Definitions for Cognitive Reserve and Resilience. Reserve and Resilience. Доступно по ссылке: <https://reserveandresilience.com/> (по состоянию на 24.06.2023).
25. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):218–26. doi: 10.3275/7800.
26. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, Olives J, Bosch B, Molinuevo JL. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2011 Feb 16;52(4):195–201. <https://doi.org/10.33588/rn.5204.2010478>
27. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med.* 2007 Jul;37(7):1015–25. doi: 10.1017/S003329170600938X.
28. Relander K., Mäki K., Soinne L., García-García J., Hietanen M. Active lifestyle as a reflection of cognitive reserve: The Modified Cognitive Reserve Scale. *Nordic Psychology.* 2021; 73(3): 242–252, DOI: 10.1080/19012276.2021.1902846
29. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnín CDM, Mezquida G, Garriga M, Jiménez E, Martínez-Arán A, Solé B, Reinas M, Varo C, Penadés R, Grande I, Salagre E, Parellada E, Bioque M, Garcia-Rizo C, Meseguer A, Anmella G, Rosa AR, Contreras F, Safont G, Vieta E, Bernardo M. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability. *J Clin Med.* 2019 Apr 28;8(5):586. doi: 10.3390/jcm8050586.
30. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, 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.
31. Lee DH, Seo SW, Roh JH, Oh M, Oh JS, Oh SJ, Kim JS, Jeong Y. Effects of Cognitive Reserve in Alzheimer's Disease and Cognitively Unimpaired Individuals. *Front Aging Neurosci.* 2022 Feb 7;13:784054. doi: 10.3389/fnagi.2021.784054.
32. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Andel R. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021 Jun;31(2):233–250. doi: 10.1007/s11065-021-09478-4.

# АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР И ГЕРИАТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ У ЛИЦ 95 ЛЕТ И СТАРШЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-102-107

УДК: 57.017.67

Ерусланова К.А.<sup>1</sup>, Жикривицкая С.О.<sup>2,3</sup>, Котовская Ю.В.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия

<sup>3</sup> Публичное акционерное общество «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценить взаимосвязь между длиной теломер и старческой астенией и отдельными гериатрическими синдромами.

**Материалы и методы.** Проанализирована база данных столетних граждан города Москвы. Для анализа использовались данные комплексной гериатрической оценки, в частности шкал «Возраст не помеха», индекса Бартел, индекса инструментальной активности, краткой шкалы оценки питания, краткой шкалы оценки когнитивных функций и гериатрической шкалы депрессии. Из замороженной крови была выделена ДНК, и выполнено исследование длины теломер. Проведено сравнение длины теломер в группах пациентов со старческой астенией и отдельными гериатрическими синдромами.

**Результаты.** В исследовании участвовали 60 человек ( $98 \pm 1,8$  лет, 86,7% женщины). При анализе не было обнаружено различий в длине теломер у участников исследования с синдромом старческой астении или без него, а также при анализе отдельных гериатрических синдромов. Не было выявлено корреляции между длиной теломер и результатами шкал комплексной гериатрической оценки. Не было обнаружено различия в длине теломер у выживших и умерших в течение 3 лет наблюдения пациентов.

**Заключение.** Не было обнаружено взаимосвязи между длиной теломер и старческой астенией. Таким образом, длина теломер не может рассматриваться как надежный биомаркер функционального старения.

**Ключевые слова:** теломеры; долгожители; биомаркеры старения; старческая астения.

**Для цитирования:** Ерусланова К.А., Жикривицкая С.О., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Ассоциация между длиной теломер и гериатрическим статусом у лиц 95 лет и старше. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 102–107. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-102-107

## ASSOCIATION BETWEEN TELOMERE LENGTH AND GERIATRIC STATUS IN CENTENARIANS

Eruslanova K.A.<sup>1</sup>, Zhikrivetskaya S.O.<sup>2,3</sup>, Kotovskaya Yu.V.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> The «GENETICO» Center of Genetics and Reproductive Medicine, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the association between telomere length and frailty and individual geriatric syndromes in older adults

**Materials and methods.** The database of a hundred-year-old citizen of the city of Moscow was analyzed. The analysis was carried out using the data driven from the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), in particular, Age is not a Hindrance Scale, the Barthel index, Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Mini Nutritional Assessment (MNA), Mini-Mental State Examination (MMSE), and Geriatric Depression Scale (GDS-15). DNA was isolated from frozen blood and a study of telomere length was performed. The comparison of telomere length in groups of patients with frailty and individual geriatric syndromes was carried out.

**Results.** The study involved 60 people ( $98 \pm 1.8$  years, 86.7% women). The analysis found no differences in telomere length in study participants with and without frailty, as well as in the analysis of individual geriatric syndromes. No correlation was found between telomere length and the results of comprehensive geriatric assessment scales. There was no difference in telomere length in patients who died within 3 years of follow-up and no.

**Conclusion.** No relationship was found between telomere length and frailty. Thus, telomere length cannot be considered as a reliable biomarker of functional aging.

**Keywords:** telomeres; centenarians; aging biomarkers; frailty.

**For citation:** Eruslanova K.A., Zhikrivetskaya S.O., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Association between Telomere Length and Geriatric Status in Centenarians. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 102–107. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-102-107

### ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни в России и мире практически удвоилась за последнее столетие. По расчетам Организации Объединенных Наций, к 2050 году в мире будет порядка 1,5 млрд человек в возрасте 60 лет и старше, что составит около трети населения земного шара [1]. Увеличение числа пожилых людей потребует решения таких задач, как улучшение качества и продуктивности жизни пожилых людей, увеличение продолжительности активной жизни,

уменьшение зависимости пожилых людей от посторонней помощи. Одним из путей решения проблемы может стать профилактика или раннее выявление и коррекция как старческой астении, так и отдельных гериатрических синдромов.

Считается, что увеличение частоты старческой астении является проявлением увеличения продолжительности жизни [2].

Старческая астения — это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций

многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [3,4]. Старческая астения является результатом сочетания возраст-ассоциированных изменений, происходящих в организме человека, с сопутствующими заболеваниями. Иногда старческую астению называют маркером биологического возраста на клиническом уровне [5].

Широко известным биомаркером на биологическом уровне считается длина теломер. Однако в последние годы этот маркер считается достаточно противоречивым. Теломеры — это повторяющаяся последовательность нуклеотидов, находящихся на конце хромосом и играющих важную роль в поддержании целостности хромосом. Укорочение теломер ассоциировано с риском развития ряда возраст-ассоциированных состояний и смерти [6,7,8]. Укорочение теломер происходит при каждом делении клетки, а также при инфекциях и оксидативном стрессе — двух процессах, которые лежат в основе механизмов старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний [9].

В настоящее время из-за противоречивых результатов исследований нет однозначного понимания связи между длиной теломер и синдромом старческой астении у пожилых людей. Мета-анализ 2019 года продемонстрировал, что у людей со старческой астенией длина теломер более короткая, но ассоциация, несмотря на свою статистическую достоверность, слабая и клинически малозначимая. Кроме того, было обнаружено, что у людей разной расы ассоциация между длиной теломер и синдромом старческой астении сильно варьируется. Авторы работы делают выводы о том, что, возможно, длина теломер не является достоверным маркером старческой астении и требуются дополнительные исследования для понимания взаимосвязи между клиническими и биологическими маркерами старения [10].

В соответствии с вышесказанным был проведен анализ базы данных «Столетний гражданин города Москвы» для оценки наличия взаимосвязи между длиной теломер и гериатрическим статусом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участниками исследования стали независимо проживающие жители города Москва в возрасте 95 лет и старше. Через социальные центры Москвы долгожители и/или их родственники получили информационное письмо о проводимом исследовании. При получении согласия на участие в исследовании к долгожителю выезжали сотрудники Российского геронтологического научно-клинического центра (врач гериатр и медицинская сестра). В присутствии социального работника и/или родственника пожилого человека подписывалось информированное согласие на участие в исследовании. Критерием включения было достижение возраста 95 лет и старше. Критерием невключения — отказ от участия в исследовании.

Во время первого этапа пациентам выполнялась комплексная гериатрическая оценка с использованием шкалы Бартел, индекса инструментальной активности (IADL), гериатрической шкалы оценки депрессии (GDS-15), краткой шкалы оценки питания (MNA), краткой шкалы оценки когнитивных функций (MMSE). Старческая астения диагностировалась на основании результатов опросника «Возраст не помеха» при получении 5 и более баллов [3,4].

На втором этапе у пациентов проводился забор крови, в том числе с целью заморозки для проведения лабораторных тестов, включая определение длины теломер.

Время наблюдения за участниками исследования составило 36 месяцев, данные о статусе жизни были получены через социальные центры Москвы.

Длину теломер определяли по методике Cawthon [23, 24, 25]. В качестве детектора использовали PowerUp SYBR green Master Mix (Applied Biosystems). Количественную оценку ПЦР проводили в системе быстрой ПЦР в реальном времени StepOnePlus (ThermoFisher Scientific).

Последовательности праймеров:

Тел1

GGT TTTT T GAG GGT GAG GGT GAG GGT GAG GGT G A G G G T

Тел2

36B4u CAAGTGGGAAGGTGTAATCC

36B4d CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA

В каждую лунку для образца добавляли 16 мкл мастер-микса и добавляли 4 мкл анализируемой геномной ДНК с концентрацией 10 нг/мкл. Для теломерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) образцы нагревали при 95°C в течение 5 минут и проводили 35 циклов при 95°C в течение 20 секунд, 54°C в течение 2 минут с последующим плавлением. Для контроля ПЦР также проводился нагрев контрольных образцов до 95°C в течение 5 минут. Затем сделали 35 циклов 95°C по 20 секунд, 58°C по 1 минуте с последующим плавлением. Амплификация соответствующих теломерных и контрольных смесей занимает одну клеточную единицу. Для каждого образца проводили три повторяющиеся теломерные реакции и три контрольные реакции. В каждый 96-луночный планшет также помещали контрольные образцы без матрицы и реплики эталонных образцов ДНК (объединенные геномные ДНК, созданные в лаборатории).

Программное обеспечение StepOnePlus использовалось для получения значений Ct. Концентрация (нг/мкл) была интерполирована из экспоненциальной регрессии стандартной кривой для конкретного планшета [среднее значение Ct и log2 (концентрация)]. Любые образцы с концентрациями 36B4, выпадающими за пределы диапазона стандартной кривой, исключаются из дальнейшего анализа, поскольку отношение T/S не может быть точно рассчитано. Концентрацию теломер (T) делили на концентрацию 36B4 (S) для получения исходного отношения T/S.

Результаты для непрерывных переменных выражаются как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, а для дихотомических или категориальных переменных — в процентах. Различия между группами оценивались с использованием t-теста и критерия хи-квадрат Пирсона для непрерывных и категориальных значений соответственно. Для оценки связи между длиной теломер и результатами шкал комплексной гериатрической оценки использовался корреляционный анализ Spearman. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Анализы выполнялись с помощью Prism 9 для macOS (версия 9.5.1 (528)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 60 долгожителей, 40 — с синдромом старческой астении и 20 без него. Средний возраст участников исследования составил  $98 \pm 1,8$  года, 86,7% были женщины. Длина теломер была сопоставима в группе пациентов со старческой астенией и без нее. Основные данные о частоте основных гериатрических синдромов представлены в таблице 1.

Не было обнаружено значимого различия в длине теломер у пациентов с и без зависимости в повседневной жизни, депрессией и без нее, мальнотрицией или риском мальнотриции (рисунок 1). С учетом высокой частоты встречаемости снижения инструментальной активности и снижения когнитивных функций сравнительный анализ по этим параметрам не проводился.

Длина теломер достоверно не различалась в группе умерших в течение 36 месяцев и выживших ( $0,74 \pm 0,31$  и  $0,70 \pm 0,25$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа не было обнаружено взаимосвязи между длиной теломер и результатами комплексной гериатрической оценки. Результаты представлены в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования не продемонстрировали различия в длине теломер у лиц 95 лет и старше со старческой астенией или без нее, а также при отдельных гериатрических синдромах. Кроме того, не было обнаружено различия у умерших и выживших в течение трех лет.

Таблица 1.

Характеристика участников исследования

Характеристика	Все (60)	Без синдрома старческой астении (40)	С синдромом старческой астении (20)	Значение p
Возраст, лет	$98 \pm 1,8$	$98 \pm 2,1$	$98 \pm 1,3$	$> 0,05$
Мужской пол, n (%)	8 (13,3%)	6 (15%)	2 (10%)	$> 0,05$
Длина теломер	$0,71 \pm 0,29$	$0,73 \pm 0,28$	$0,66 \pm 0,3$	$> 0,05$
Зависимость в повседневной жизни, n (%)	50 (83,3%)	30 (75%)	20 (100%)	$< 0,05$
Снижение инструментальной активности, n (%)	58 (96,7%)	38 (95%)	20 (100%)	$> 0,05$
Депрессия, n (%)	41 (68,3%)	27 (67,5%)	14 (70%)	$> 0,05$
Снижение когнитивных функций, n (%)	53 (88,3%)	35 (87,5%)	(90%)	$> 0,05$
Риск мальнотриции и мальнотриция, n (%)	41 (68,3%)	25 (62,5%)	16 (80%)	$> 0,05$

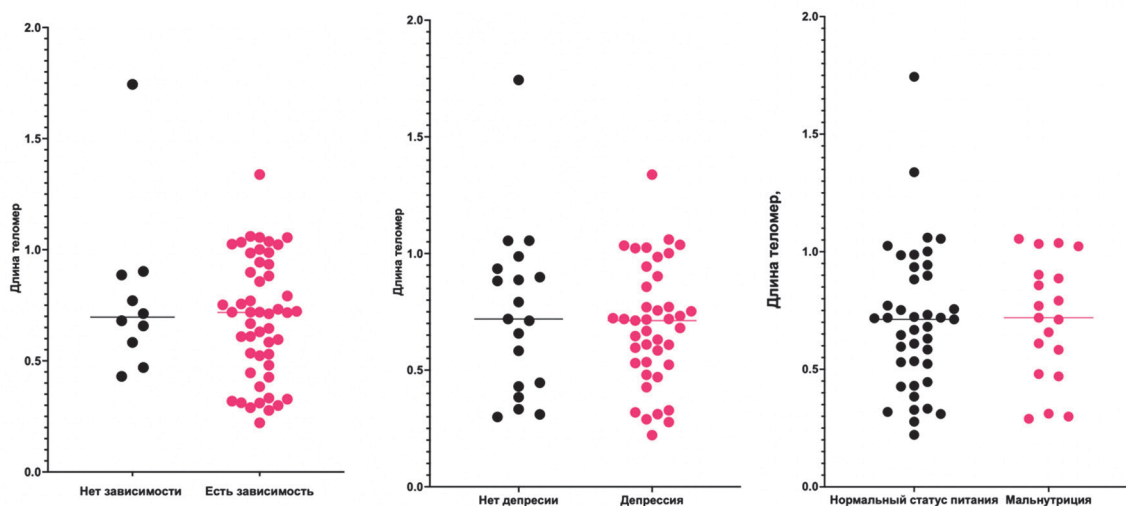


Рисунок 1. Сравнение длины теломер у долгожителей с или без зависимости в повседневной жизни (А), депрессией и без нее (Б), риском мальнотриции и мальнотрицией (В)

Таблица 2.

**Результаты корреляционного анализа Spearmana между длиной теломер и результатами шкал комплексной гериатрической оценки**

Ассоциация длины теломер с:	r	95% ДИ	Значение p
Индексом Бартел	0,22	-0,44 to 0,072	> 0,05
Индексом инструментальной активности	0,05	-0,22 to 0,31	> 0,05
Гериатрической шкалой депрессии	-0,20	-0,44 to 0,072	> 0,05
Краткой шкалой оценки питания	0,05	-0,22 to 0,31	> 0,05
Краткой шкалой оценки когнитивных функций	0,19	-0,14 to 0,48	> 0,05

Длина теломер широко используется в качестве биомаркера старения [7]. Неоднократно в исследованиях было показано, что скорость укорочения теломер связана с уменьшением продолжительности жизни и увеличением частоты возрастных заболеваний у людей [12,13], взаимосвязь между длиной теломер и смертностью противоречива и зависит от таких факторов, как этническая принадлежность, пол и тип заболевания [14,15,16].

Старческая астения представляет собой многофакторный синдром, связанный со снижением функциональной способности и повышенной уязвимостью к незначительным внешним стрессорам, а также с повышенным риском неблагоприятных исходов [3,4]. Старческая астения рассматривается как биомаркер биологического старения [6], что предполагает возможную связь между старческой астенией и длиной теломер.

В отдельных исследованиях демонстрировали взаимосвязь между длиной теломер и гериатрическими синдромами. Так, в китайском исследовании было показано, что длина теломер прямо пропорциональна результатам динамометрии [17]. В то же время испанское исследование не обнаружило связи между длиной теломер и старческой астенией [18].

Кроме того, в нашей работе не было продемонстрировано различие в длине теломер у умерших и выживших пациентов во время трехлетнего наблюдения. Несмотря на то что в исследованиях неоднократно демонстрировалось, что короткие теломеры связаны с повышенным риском смерти от всех причин в общей популяции [19], величина этой связи, по видимому, уменьшается с возрастом [20]. Было показано, что у лиц старше 80 лет связь утрачивается [21].

В то же время роль старческой астении как маркера негативного прогноза на выживаемость является неоспоримой [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе долгожителей не было обнаружено взаимосвязи между биомаркером старения — длиной теломер и клиническим маркером старения — старческой астенией. Таким образом, длина теломер не может рассматриваться как надежный биомаркер функционального возраста. Необходимы дополнительные

исследования для понимания взаимосвязи биомаркеров и функционального статуса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations. World population ageing (2019). <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>.
2. Dzau VJ, Inouye SK, Rowe JW, Finkelman E, Yamada T. Enabling healthful aging for all — the National Academy of Medicine Grand Challenge in Healthy Longevity. *N Engl J Med*. 2019;381:1699–1701. — DOI: 10.1056/NEJMp1912298
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46
4. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):115–130. — DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
5. Lorenzi M, Bonassi S, Lorenzi T, Giovannini S, Bernabei R, Onder G. A review of telomere length in sarcopenia and frailty. *Biogerontology*. 2018;19:209–221. — DOI: 10.1007/s10522-018-9749-5
6. Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55:443–465. — DOI: 10.1080/10408363.2018.1504274
7. Rossiello F, Jurk D, Passos J.F., et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol* 24, 135–147 (2022). — DOI: 10.1038/s41556-022-00842-x
8. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361:393–395. — DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7
9. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2020;149:72–77. — DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.011
10. Araújo Carvalho AC, Tavares Mendes ML, da Silva Reis MC, Santos VS, Tanajura DM, Martins-Filho PRS. Telomere length and frailty in older adults—A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;54:100914. — DOI:10.1016/j.arr.2019.100914
11. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Арефьева М.С., Ерусланова К.А., Остапенко В.С., Котовская Ю.В. Комплексная гериатрическая оценка — основной инструмент работы врача-гериатра. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(4):210–227. — DOI: 10.37586/2686-8636-4-2022-210-227
12. Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H.A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev*. 2013;12:509–519. — DOI: 10.1016/j.arr.2013.01.003
13. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risk, and protection. *Science*. 2015;350:1193–1198. — DOI: 10.1126/science.aab3389

14. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361:393–395. — DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7
15. Svensson J, Karlsson MK, Ljunggren O, Tivesten A, Mellstrom D, Moverare-Skrtic S. Leukocyte telomere length is not associated with mortality in older men. *Exp Gerontol*. 2014;57:6–12. — DOI: 10.1016/j.exger.2014.04.013
16. Needham BL, Rehkopf D, Adler N, Gregorich S, Lin J, Blackburn EH, Epel ES. Leukocyte telomere length and mortality in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Epidemiology*. 2015;26:528–535. — DOI: 10.1097/EDE.0000000000000299
17. Woo J, Yu R, Tang N, Leung J. Telomere length is associated with decline in grip strength in older persons aged 65 years and over. *Age (Dordr)* 2014;36:9711. — DOI: 10.1007/s11357-014-9711-7
18. El Assar M, Angulo J, Carnicero JA, et al. Association between telomere length, frailty and death in older adults. *Geroscience*. 2021;43(2):1015–1027. — DOI:10.1007/s11357-020-00291-0
19. Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL, Fang F, Hagg 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
20. Zhan Y, Liu XR, Reynolds CA, Pedersen NL, Hagg S, Clements MS. Leukocyte telomere length and all-cause mortality: a between-within twin study with time-dependent effects using generalized survival models. *Am J Epidemiol*. 2018;187:2186–2191. — DOI: 10.1093/aje/kwy128
21. Martin-Ruiz CM, Gussekloo J, van Heemst D, von Zglinicki T, Westendorp RG. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study. *Aging Cell*. 2005;4:287–290. — DOI: 10.1111/j.1474-9726.2005.00171.x
22. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, Gonzalez-Colaço Harmand M, Bergman H, Carcaillon L, Nicholson C, Scuteri A, Sinclair A, Pelaez M, van der Cammen T, Beland F, Bickenbach J, Delamarche P, Ferrucci L, Fried LP, Gutiérrez-Robledo LM, Rockwood K, Rodríguez Artalejo F, Serviddio G, Vega E, FOD-CC group (Appendix 1) Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62–67. — DOI: 10.1093/gerona/gls119
23. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002 May 15;30(10):e47.
24. Strazhesko I, Tkacheva O, Boytsov S, et al. Association of Insulin Resistance, Arterial Stiffness and Telomere Length in Adults Free of Cardiovascular Diseases. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136676.
25. Dagnall CL, Hicks B, Teshome K, Hutchinson AA, Gadalla SM, Khincha PP, Yeager M, Savage SA. Effect of pre-analytic variables on the reproducibility of qPCR relative telomere length measurement. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0184098.

# СЛОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ ЭКОНОМИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-108-113

УДК: 616.8-00

**Арбатский М.С.**

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

## Резюме

**Обоснование.** Возрастные изменения, связанные с ухудшением здоровья и потерей автономности, значительно увеличивают расходы на медицинскую помощь, обслуживание и лечение. Основной причиной отягощения экономического бремени от возраст-ассоциированных заболеваний является позднее выявление заболеваний, в связи с чем значительно возрастают расходы на реабилитацию, лечение и уход за больными, нуждающимися в посторонней помощи. Одним из возраст-ассоциированных заболеваний является болезнь Альцгеймера — одно из множества проявлений возрастных дементных состояний, сопровождающихся нарушением когнитивных способностей человека. Особенностью этой группы заболеваний является то, что все остальные системы (сердечно-сосудистая, опорно-двигательная, пищеварительная) могут функционировать нормально. Важным следствием этого заболевания для общества является невозможность ведения полноценной рабочей деятельности, так как нарушаются память, внимание и т.д. То есть при абсолютно нормально функционирующих системах организма человек не может выполнять простейшие операции. Еще одной важной особенностью является отсутствие эффективного способа лечения болезни Альцгеймера. Патогенез заболевания настолько сложен, что на сегодняшний день не существует метода лечения, направленного на все его звенья. Также большое значение имеет своевременность выявления данного заболевания. В связи с тем, что в последнее время появились тест-системы и экспресс-диагностика для раннего выявления болезни Альцгеймера, стало возможным более раннее начало лечения, что повысило шансы на снижение расходов на лечение в случае диагностирования болезни Альцгеймера в средней и тяжелой степени тяжести.

**Цель.** Выявление сложностей оценки экономического бремени болезни Альцгеймера.

**Материалы и методы.** Для выявления сложностей оценки экономического бремени использованы свободные источники, публикации, посвященные болезни Альцгеймера, данные из клинических рекомендаций, стандарта оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах, информация о предельных отпускных ценах, зарегистрированных и внесенных в Государственный реестр цен на ЖНВЛП, статистические данные, тарифы ОМС.

**Результаты.** Выявлены основные проблемные вопросы оценки экономического бремени болезни Альцгеймера.

**Заключение.** Заболевания нервной системы являются особо значимыми для здоровья пациента, так как нарушения, затрагивающие эту систему, не позволяют пациенту полноценно и в полном объеме выполнять свои трудовые обязанности. В связи с этим разработка метода фармакоэкономической оценки болезни Альцгеймера как одного из распространенных нарушений когнитивных функций является крайне важной социальной задачей, направленной на оптимизацию процесса лечения, раннее выявление и эффективное лечение, направленное на уменьшение симптомов и предупреждение прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** деменция; болезнь Альцгеймера; экономическое бремя; экономический эффект.

**Для цитирования:** Арбатский М.С. Сложности в оценке экономического бремени болезни Альцгеймера. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 108–113. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-108-113

## DIFFICULTIES IN ASSESSING THE ECONOMIC BURDEN OF ALZHEIMER'S DISEASE

Arbatskiy Mikhail

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

### Abstract

**Background.** Age-related changes associated with the decrease in health and autonomy drastically increase the cost of medical care, maintenance and treatment. Late detection of illnesses is the root cause of escalating the economic weight from age-related diseases, causing a surge in costs for the recovery, treatment and care of those needing outside assistance. One of the age-associated diseases is Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is one of the many manifestations of age-related dementia, accompanied by a violation of human cognitive abilities. This cluster of diseases does not affect other systems (cardiovascular, musculoskeletal, digestive), and they can operate normally. An important effect of this disease for society is the impossibility of conducting a full-fledged work activity, as memory, attention, etc. are disturbed. That is, with absolutely normally functioning body systems, a person cannot perform the simplest operations. Another important feature is the lack of an effective way to treat this disease. The pathogenesis is so complex that today there is no method of treatment aimed at all links. Also of great importance is the timeliness of detection of this disease. Due to the fact that recently there were test systems and express diagnostics for the early detection of Alzheimer's disease, it became possible to start treatment earlier, which increased the chances of recovery and reduced treatment costs in case of diagnosing moderate and severe Alzheimer's disease gravity.

**Aim.** Revealing the difficulties of assessing the economic burden of Alzheimer's Disease.

**Materials and methods.** To identify the difficulties of assessing the economic burden, free sources, publications on Alzheimer's disease, data from clinical guidelines, the standard for providing medical care to elderly and senile patients with cognitive disorders, information on maximum selling prices registered and included in the State Register of Vital and Essential Drugs Prices, statistical data, compulsory health insurance tariffs.

**Results.** The main problematic issues of the difficulty of assessing the economic burden of Alzheimer's disease are identified.

**Conclusion.** Diseases of the nervous system are of particular importance for the health of the patient, since disorders affecting this system do not allow the patient to fully and fully fulfill their labor duties. In this regard, the development of a method for assessing the cost-effectiveness of Alzheimer's disease, as one of the most common disorders of cognitive functions, is an extremely important social task aimed at optimizing the treatment process, early detection and effective treatment aimed at recovery.

**Keywords:** dementia; Alzheimer's disease; economic burden; economic effect.

**For citation:** Arbatskiy Mikhail. Difficulties in Assessing the Economic Burden of Alzheimer's Disease. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 108–113. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-108-113

## ВВЕДЕНИЕ

Возрастные изменения, связанные с ухудшением здоровья и потерей автономности, значительно увеличивают расходы на медицинскую помощь, обслуживание и лечение. Основной причиной отягощения экономического бремени от возраст-ассоциированных заболеваний является позднее выявление заболеваний, в связи с чем значительно возрастают расходы на реабилитацию, лечение и уход за больными, нуждающимися в посторонней помощи.

Одним из возраст-ассоциированных заболеваний является болезнь Альцгеймера — одно из множества проявлений возрастных дементных состояний, сопровождающихся нарушением когнитивных способностей человека. Особенностью этой группы заболеваний является то, что все остальные системы (сердечно-сосудистая, опорно-двигательная, пищеварительная) могут функционировать нормально. Важным следствием этого заболевания для общества является невозможность ведения полноценной рабочей деятельности, так как нарушаются память, внимание и т.д. То есть при абсолютно нормально функционирующих системах организма человек не может выполнять простейшие операции.

Еще одной важной особенностью является отсутствие эффективного способа лечения этого заболевания. Патогенез настолько сложен, что на сегодняшний день не существует эффективного метода лечения. Также большое значение имеет своевременность выявления данного заболевания. В связи с тем что в

последнее время появились тест-системы для выявления болезни Альцгеймера, стало возможным более раннее начало лечения заболевания.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление сложностей оценки экономического бремени болезни Альцгеймера.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления сложностей оценки экономического бремени использованы свободные источники, публикации, посвященные болезни Альцгеймера, данные из клинических рекомендаций, стандарта оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах, информация о предельных отпускных ценах, зарегистрированных и внесенных в Государственный реестр цен на ЖНВЛП, статистические данные, тарифы ОМС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Затраты

Понимание значимости дементных возрастных нарушений отражается в создаваемых в последнее время документах стратегического планирования. Количество больных с когнитивными нарушениями растет от года к году и на сегодняшний день составляет уже около 100 тыс. человек в Москве (таблица 1) [1].

Таблица.1.

**Количество дементных больных в связи с болезнью Альцгеймера в Москве [2]**

Возрастная группа (лет)	Численность (чел.)	Распространенность умеренно выраженной и тяжелой деменции при болезни Альцгеймера (%)	Количество больных умеренно выраженной и тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера
60–69	1 642 349	0,2	3 285
70–79	913 175	1,5	13 697
80–89	664 398	7,6	50 494
90 и более	298 152	9,1	27 131
Итого (чел.) 94 607			

В большинстве случаев болезнь Альцгеймера диагностируется у пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше. Гериатрическая медицинская помощь, предназначенная пожилым пациентам, теперь включена в программу обязательного медицинского страхования. С 2018 года установлены тарифы в Фонде обязательного медицинского страхования (ФОМС) для оказания такой помощи. Оплата по этой клинико-статистической группе будет проводиться в лечебных учреждениях, имеющих лицензию по профилю «гериатрия» [2].

Экономические причины нередко препятствуют проведению качественной терапии, так как негативно влияют на структуру расходов семьи, в которой живет больной человек. Это приводит к более быстрому прогрессированию заболевания и глубокой инвалидизации пациента.

Исследование 2019 года, проведенное на основе данных из пяти стран Западной Европы и США, показало, что при болезни Альцгеймера легкой степени средний годовой уровень расходов всех видов находится в диапазоне 14–19 тыс. евро. На тяжелой стадии средний уровень расходов поднимается до 30 тыс. евро [3].

Помимо прямых медицинских затрат, существуют немедицинские расходы: транспортировка пациента, домашняя сиделка, оборудование дома системой безопасности и т.п. Например, во Франции расходы на пациента с легкой степенью болезни Альцгеймера составляют 2 тыс. евро. При переходе болезни из легкой стадии в тяжелую они увеличиваются в среднем в три раза.

Затраты на покупку лекарств, назначаемых при болезни Альцгеймера, составляют значительную долю расходов на первой стадии болезни, когда больной сохраняет самостоятельность и доля непрямых расходов еще невелика. При ухудшении состояния затраты на лекарства увеличиваются, но не так значительно, как непрямые расходы. Поэтому наиболее экономически выгодно проведение качественной терапии, направленной на замедление прогрессирования заболевания.

Семьи пациентов с болезнью Альцгеймера несут огромные расходы, как прямые, так и непрямые, когда нанимается сиделка или привлекается к уходу кто-либо из родственников, и в наших силах помочь

им снизить экономическую нагрузку, что положительно сказывается на приверженности к лечению, а значит, и его эффективности.

**Лекарственная терапия**

Большую часть стоимости лечения составляет фармакотерапия. Существуют стандартные препараты, использующиеся при лечении когнитивных расстройств. Для каждого препарата известна схема приема, длительность курса, доза, стоимость упаковки и т.д. (таблица 2). Стоимость препаратов, входящих в курс лечения, можно узнать в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Как правило, ориентируются на максимальную разрешенную отпускную стоимость препарата в аптеках.

Наиболее часто назначаемыми препаратами при болезни Альцгеймера в России являются антагонист NMDA-рецепторов (МНН — мемантин). Обычно назначают препарат Акатинол Мемантин (упаковка 90 таблеток, доза 20 мг). Так, согласно данным Comcon Prindex, мемантин составил 39% всех назначений в 4-м квартале 2020 года по диагнозу «деменция при болезни Альцгеймера» (F00.0).

Мемантин замедляет ухудшение памяти и других когнитивных функций и рекомендован ВОЗ для терапии болезни Альцгеймера от умеренной степени тяжести до тяжелой формы [4].

Для того чтобы определить экономическое бремя лечения болезни Альцгеймера, мы провели ценовой анализ препаратов, перечисленных в стандарте медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах. Учитывая длительный характер терапии, для анализа использовали наиболее экономически выгодные формы выпуска по каждому из представленных производителей в пересчете на день терапии.

Согласно проведенному анализу, наиболее экономически выгодным препаратом среди мемантинов является препарат Мемантал от производителя «Синтон», Испания. Согласно данным на май 2021 года, его стоимость позволяет сэкономить 69% бюджета в сравнении с назначением оригинального препарата и является более экономически выгодной по сравнению с дженериками российского производства.

Таблица 2.

**Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз [1, 5]**

Препарат	ССД/СКД (мг)	Стоимость по ЖВНЛП (руб.)
Ницерголин	30/900	Нет в списке
Тиоридазин	60/1800	От 81 до 504 (10 мг)
Галоперидол	1/7	От 62 до 450 (10 мг)
Кветиапин	200/6000	От 370 до 2050 (100 мг)
Оланзапин	5/150	От 272 до 1460 (10 мг)
Рisperидон	1/30	От 166 до 1443 (2 мг)
Зопиклон	3,75/112,5	От 64 до 176 (7,5 мг)
Винпоцетин	15/450	От 58 до 452 (10 мг)
Церебролизин	215,2/2152	1750 (10 мл)
Донепезил	10/300	Нет в списке
Галантамин	24/720	От 670 до 3917 (10 мг)
Ривастигмин	12/360	1740 (50 мл)
Мемантин	30/900	От 490 до 6700 (10 мг)
Холина Альфосцерат	1200/36000	Нет в списке

### Стоимость лечения болезни Альцгеймера состоит из нескольких статей

Согласно стандарту медицинской помощи, пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах в стандартный набор медицинских услуг входит прием-консультация врача-специалиста, лабораторные и инструментальные методы исследования, немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации, лекарственные препараты и лечебное питание.

При поступлении пациента в стационар текущее состояние оценивается согласно клинко-статистическим группам (таблица 3), в которых указаны услуги, входящие в стандарт оказания помощи для группы подобных заболеваний. Стоимость клинко-статистических групп и услуг, входящих в них, можно рассчитать, используя приложения к тарифному соглашению ОМС, обновляемому каждый год. Как правило, таких пациентов классифицируют по тарифу st36.002 (нейродегенерация), и стоимость лечения составляет около 200 тыс рублей. Стоимость услуг, указанная в тарифных соглашениях, актуальна, как правило, только для бюджетных организаций, где возмещение оказанных услуг происходит за счет бюджетных средств. В данной статье мы будем ориентироваться именно на эти тарифы, так как, если ориентироваться на стоимость платных услуг в различных клиниках (таблица 4), мы не сможем получить общего представления из-за большой разницы между клиниками.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Таблица 3.

### Расшифровки КСГ (ДС и КС) из нормативных документов ОМС

КСГ	Диагноз	Код по МКБ 10
ds36.003 st36.005	Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-+)	F00
	Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом (G30.0+)	F00.0
	Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом (G30.1+)	F00.1
	Деменция при болезни Альцгеймера атипичная или смешанного типа (G30.8+)	F00.2
	Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная (G30.9+)	F00.9
ds15.001 st15.009 st15.010	Болезнь Альцгеймера	G30
	Ранняя болезнь Альцгеймера	G30.0
	Поздняя болезнь Альцгеймера	G30.1
	Другие формы болезни Альцгеймера	G30.8
	Болезнь Альцгеймера неуточненная	G30.9

Таблица 4.

**Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния и контроля за лечением [6]**

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста		
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Стоимость медицинской услуги
1301	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	111,70
1001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	108,22
Лабораторные методы исследования		
Неизвестно	Исследование тиреотропина сыворотки крови	Неизвестно
Инструментальные методы исследования		
Неизвестно	Магнитно-резонансная томография головного мозга	Неизвестно
Иные методы исследования		
Неизвестно	Тестологическое психодиагностическое обследование	Неизвестно

**ОБСУЖДЕНИЕ**

На сегодняшний день не существует актуальной оценки экономического бремени болезни Альцгеймера. В имеющихся расчетах используются устаревшие данные. Из-за отсутствия рекомендуемой стоимости лечебных мероприятий для больных с болезнью Альцгеймера расчет экономического бремени для нее невозможен.

Опираясь на утвержденный стандарт специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера, стандарт медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах, список лечебных мероприятий, рекомендуемые лекарственные препараты и имеющиеся схемы лечения, можно предположить приблизительную стоимость лечения одного пациента с болезнью Альцгеймера.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Значимость болезни Альцгеймера в последнее время растет в связи с ежегодным увеличением пациентов, страдающих этим заболеванием. К сожалению, когнитивные нарушения встречаются не только у возрастных пациентов, нарушение имеет тенденцию к уменьшению возраста манифестации. В связи с особенностью поражений при болезни Альцгеймера необходимо обратить особое внимание на раннюю диагностику, поиск патогенетического лечения и возможность реабилитации.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение по поводу стандарта оказания медицинской помощи при болезни Альцгеймера и ее классификации в системе ОМС. Часть медицинских мероприятий может быть оплачена за счет средств обязательного

медицинского страхования, оставшиеся расходы вынуждены брать на себя сами пациенты и их близкие родственники.

Необходимо провести оценку экономического бремени болезни Альцгеймера, исходя из знаний о текущем стандарте оказания медицинской помощи, и предложить пути оптимизации для снижения расходов на лечение. Такими предложениями могут быть перевод некоторых медицинских мероприятий в дневной стационар, отслеживание новых лекарственных препаратов, предназначенных для борьбы с причиной заболевания и т.д.

**Источники финансирования.** Источник финансирования отсутствует.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Приказ от 17 февраля 2022 года N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)»
2. Еналиев, И. Р., & Крюченкова, Т. П. (2010). Клинико-эпидемиологические, фармакоэпидемиологические и экономические аспекты старческих деменций. Социальная и клиническая психиатрия, 20(2), 33-38.
3. Petra Marešová, Josef Dolejš, Hana Mohelska and Laura K. Bryan, "Cost of Treatment and Care for People with Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis", Current Alzheimer Research (2019) 16: 1245
4. <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/treatment-care/mental-health-gap-action-programme/evidence-centre/dementia/cholinesterase-inhibitors-and-memantine-for-treatment-of-dementia>
5. Информация о предельных отпускных ценах, зарегистрированных и внесенных в Государственный Реестр цен на ЖНВЛП (по состоянию на 20.12.2022)
6. Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению в сфере ОМС Московского городского фонда обязательного медицинского страхования на 2022 год от 30 декабря 2021 года.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Акопян Анна Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Akopyan Anna A.**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: a.alexandrova18@gmail.com

Телефон: +7(903)745-57-88

ORCID ID: 0000-0002-2362-9798

**Арбатский Михаил Спартакович**, канд. экон. наук, заведующий лабораторией искусственного интеллекта и биоинформатики Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Arbatskiy Mikhail S.**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Artificial Intelligence and Bioinformatics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: arbatsky\_ms@rgnkc.ru

телефон: +7(926)479-01-88

ORCID ID: 0000-0003-4188-1898

**Ерусланова Ксения Алексеевна**, канд. мед. наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

E-mail: Eruslanova\_KA@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0003-0048-268X

**Есакова Антонина Павловна**, ассистент кафедры медицинской генетики ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

**Yesakova A.P.**, MD, Assistant Professor, The Department of Medical Genetics, Moscow State University of Medicine and Dentistry.

E-mail: a.yesakova@gmail.com

Телефон: +7(906)702-07-13

ORCID ID: 0000-0002-4756-0342

**Жикривицкая Светлана Олеговна**, канд. биологических наук, научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель научного отдела Публичного

акционерного общества «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО».

**Zhikrivetskaya Svetlana Olegovna**, PhD in Biology, Researcher, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Research Department, The «GENETICO» Center for Genetics and Reproductive Medicine.

**Котовская Юлия Викторовна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Kotovskaya Yulia V.**, MD, PhD, professor, Deputy Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0002-1628-5093

**Сергеева Светлана Павловна**, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией старения мозга Института изучения старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Sergeeva Svetlana P.**, MD, PhD, Associate professor, Leading Researcher, Head of Brain Aging Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University

E-mail: sergeeva\_sp@rgnkc.ru

Телефон: +7(917)552-33-48

ORCID ID: 0000-0002-0083-1213

**Стражеско Ирина Дмитриевна**, д-р мед. наук, заместитель директора по трансляционной медицине Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Strazhesko Irina D.**, MD, PhD, Deputy Director for Translational Medicine, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University; Leading Researcher at the Department of Age-Related Diseases, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

E-mail: istrazhesko@gmail.com

Телефон: +7(903)520-41-54

ORCID ID: 0000-0002-3657-0676

**Ткачева Ольга Николаевна**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**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.

E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-64-67

ORCID ID: 0000-0002-4193-688X

**Фомин Александр Сергеевич**, студент 4-го курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), факультет «Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского», группа 701-42.

**Fomin Alexander S.**, 4th year student, The N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: sasha-fomin-2002@mail.ru

Телефон: +7(980)724-78-48

ORCID ID: 0009-0003-6833-295X

**Чердак Мария Алексеевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Maria A. Cherdak**, MD, PhD, Associate Professor, The Department of Aging Diseases, The Faculty of Additional Professional Education, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University

E-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Телефон: +7(926)560-42-89

ORCID ID: 0000-0002-9054-0881

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

**Внимание! При несоответствии рукописи стать нижеприведенным правилам рукопись не будет принята в редакцию и будет отправлена авторам на доработку!**

## 1. РУКОПИСЬ И ОБЩИЕ ПРАВИЛА ЕЕ ОФОРМЛЕНИЯ

Направляется в редакцию в электронном варианте через онлайн-форму (<https://www.geriatr-news.com>). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**1.1. Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), включая таблицы и список литературы, не должен превышать:

- обзоры — до 4500 слов, до 35 ссылок;
- оригинальные — до 3500 слов, до 10 ссылок.

Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 4000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов.

**1.2. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 14 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

**1.3. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

## 2. ШАБЛОН СТРУКТУРЫ РУКОПИСИ

### 2.1. Русскоязычная аннотация

*Название статьи.*

*Авторы* (e.g. Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

*Учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны и адрес местонахождения организации. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

*Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию ра-

боты. Объем текста резюме должен быть в пределах 100–300 слов. Для обзорных статей и клинических случаев допустима неструктурированная аннотация. Объем аннотации остается не более 300 слов.

*Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке и быть разделены точкой с запятой (;).

### 2.2. Англоязычная аннотация

*Title.* Англоязычное название должно быть верным с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

*Authors.* ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в статьях, ранее опубликованных в зарубежных журналах. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

*Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

*Abstract.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть верной с точки зрения английского языка.

*Keywords.* Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH). <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

### 2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках)

Должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

### 2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

*Информация о конфликте интересов.* Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес

к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

**Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

**Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами. Информация о вкладе каждого автора и лиц, указанных в разделе «Благодарности» (анализ полученных данных, написание текста, проверка окончательного варианта статьи и так далее).

## 2.5. Список литературы

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае если у публикации более 4 авторов, после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...» или «...», et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице.

**Англоязычные источники** следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>)

Пример оформления:

Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol*

*Metab.* 2015;100(8):2849-2852. doi: 10.1210/jc.2015-1884.

**Русскоязычные источники** необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008;

После указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Пример оформления:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2011. — №1 — С.23-31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planirovanie beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации — так же, как и транслитерацию, в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru.

Пример оформления:

Дудинская Е.Н. и др. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — № 4. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Machekhina L.V., Ostapenko V.S., Brailova N.V. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):80-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet10052>

## 2.6. Контактная информация

Последовательно указываются все авторы рукописи: ФИО (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Для каждого автора необходимо также указать ORCID и e-library SPIN. Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный email. Адреса и телефоны, а также email других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

## 3. ВИЗУАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СТАТЬИ

### 3.1. Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представлен-

ную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

### 3.2. Рисунки

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

### 3.3. Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации

Данный вид иллюстраций необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Илья Ильич Мечников).

### 4. СОКРАЩЕНИЯ

Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т.п.

### 5. СООТВЕТСТВИЕ НОРМАМ ЭТИКИ

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

### 6. СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf или \*.jpg).

В число обязательных документов входит *сопроводительное письмо*, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащих подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно:

- быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя;
- содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи ВСЕХ АВТОРОВ рукописи);
- *быть заверено у руководителя подразделения и учреждения (не обязательно, на усмотрение учреждения).*

Статьи можно загрузить в личном кабинете на сайте журнала <https://www.geronauka.com>.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК