

Оглавление

Авторский коллектив	10
Редакторы	14
Предисловие к изданию на русском языке	15
Предисловие к изданию на английском языке	16
Список сокращений и условных обозначений	17
Глава 1. Старение и долголетие: эволюционный подход (Джузеппина Кандоре, Калоджеро Карузо)	20
1.1. Вступление	20
1.2. Почему мы стареем?	22
1.3. Механизмы старения	25
1.4. Причинность и случайность в процессе старения и долголетия	27
1.5. Выводы и перспективы	29
Список литературы	30
Глава 2. Демографические аспекты старения (Анналиса Бузетта, Филиппа Боно)	31
2.1. Вступление	31
2.2. Понимание процесса: обзор теорий демографического перехода	37
2.3. Неравномерность процессов старения	39
2.4. Выводы и перспективы	50
Список литературы	51
Глава 3. Патобиология старения: введение в теорию возрастных заболеваний (Калоджеро Карузо, Джулия Аккарди, Маттия Эмануэла Лиготти, Соня Васто, Джузеппина Кандоре)	52
3.1. Вступление	52
3.2. Сложность устройства организма	54
3.3. Признаки старения	58
3.4. Геномная нестабильность	59
3.5. Эпигенетические альтерации	60
3.6. Нарушение регуляции путей передачи сигналов питательных веществ	63
3.7. Потеря протеостаза	72
3.8. Митохондриальная дисфункция	74
3.9. Истощение теломер	79
3.10. Клеточное старение	80
3.11. Истощение стволовых клеток	80
3.12. Изменение межклеточного взаимодействия	82
3.13. Рак и старение	83
3.14. Выводы и перспективы	85
Список литературы	86

Глава 4. Клеточное старение и секреторный фенотип, ассоциированный со старением (<i>Фабиола Оливьери, Антонио Доменико Прокопио, Мария Рита Руппо</i>)	87
4.1. Вступление	87
4.2. Сигнальный путь, стимулирующий формирование секреторного фенотипа, ассоциированного со старением	88
4.3. Компоненты секреторного фенотипа, ассоциированного со старением	90
4.4. Микрорибонуклеиновая кислота и внеклеточные везикулы как новые регуляторы и компоненты фенотипа, ассоциированного со старением	91
4.5. Профиль секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, в различных типах клеток	93
4.6. Клеточное старение, фенотип, ассоциированный со старением	95
4.7. Выводы и перспективы	96
Список литературы	97
Глава 5. Роль воспаления в развитии хронических заболеваний у пожилых людей (<i>Яцек М. Витковски, Ева Брыл, Тамас Фулоп</i>)	98
5.1. Вступление	98
5.2. Основные механизмы: клеточное старение, инфламмейджинг, молекулярное и возрастное воспаление	98
5.3. Какая связь между хроническим воспалением и возраст-ассоциированными заболеваниями?	103
5.4. COVID-19	107
5.5. Профилактика возраст-ассоциированных заболеваний	107
5.6. Выводы и перспективы	110
Список литературы	110
Глава 6. Новый взгляд на активные формы кислорода при старении с интегрированным подходом к изучению микробиоты кишечника (<i>Лу Ву, Сириако Карру</i>)	111
6.1. Вступление	111
6.2. Активные формы кислорода	111
6.3. Биологическая функция активных форм кислорода	113
6.4. Свободнорадикальная теория старения	113
6.5. Сигнальные функции активных форм кислорода в кишечнике, воспаление и дисбиоз кишечной микробиоты при старении	114
6.6. Выводы и перспективы	115
Список литературы	115
Глава 7. Старение иммунной системы (<i>Марчелло Пинти, Сара Де Биози, Лара Гибеллини, Доменико Ло Тартаро, Анна Де Газзано, Марко Маттиоли, Люсия Фиданза, Милена Наси, Андреа Коссарицца</i>)	116
7.1. Вступление	116
7.2. Изменения адаптационных возможностей	117
7.3. Изменения врожденного иммунитета	120
7.4. Инфламмейджинг	122
7.5. Выводы и перспективы	124
Список литературы	125

Глава 8. Вакцинация в пожилом возрасте: вызовы и возможности (<i>Калоджеро Карузо, Анна Айелло, Грэм Павелек, Маттия Эмануэла Лиготти</i>)	126
8.1. Вступление	126
8.2. Современное состояние проблемы	127
8.3. Вызовы и возможности	136
8.4. Выводы и перспективы	143
Список литературы	145
Глава 9. Передача сигналов резилентности и гормезис при здоровом состоянии и заболеваниях мозга (<i>Витторио Калабрезе, Анжела Тровато, Мария Скуто, Мария Лаура Онтарио, Марио Томаселло, Розарио Перротта, Эдвард Калабрезе</i>)	146
9.1. Вступление	146
9.2. Регионарная специфичность резилентности мозга и восприимчивости к стрессу	148
9.3. Сероводород — устойчивая сигнальная молекула при заболеваниях головного мозга	151
9.4. Полифенолы растений, улучшающие резилентность и здоровье мозга с помощью витагенов	157
9.5. Выводы и перспективы	161
Список литературы	162
Глава 10. Роль саркопении и различные компоненты астении у пожилых людей (<i>Паолина Крокко, Серена Дато, Франческа Янноне, Джузеппе Пассарино, Джузеппина Роуз</i>)	163
10.1. Определение и оценка старческой астении	163
10.2. Физическая астения и саркопении: две стороны одной медали	167
10.3. Клеточные и молекулярные механизмы саркопении	169
10.4. Генетические компоненты саркопении	176
10.5. Факторы риска возникновения саркопении, связанные с образом жизни	179
10.6. Лечение саркопении	181
10.7. Выводы и перспективы	184
Список литературы	184
Глава 11. Старение и гормоны (<i>Андреа Сансоне, Франческо Романелли</i>)	185
11.1. Вступление	185
11.2. Физиология эндокринной системы: роль гипофиза и гипоталамуса	185
11.3. Функция гонад при старении	186
11.4. Гормон роста и старение	188
11.5. Функция надпочечников при старении	189
11.6. Функция щитовидной железы при старении	190
11.7. Выводы и перспективы	192
Список литературы	192
Глава 12. Хронобиология и хронопитание: гериатрический подход (<i>Дамиано Галимберти, Джузеппе Маццола</i>)	193
12.1. Вступление	193
12.2. Биоритмы	194

12.3. Центральный осциллятор и периферийные генераторы	196
12.4. Clock-управляемые гены	200
12.5. Модуляция биологических часов и хрононарушения	203
12.6. Диета, циркадный ритм, старение и долголетие	209
12.7. Продукты питания для успешного старения	213
12.8. Выводы и перспективы	215
Список литературы	216
Глава 13. Нутрицевтический подход к возрастным заболеваниям — клинические данные о снижении когнитивных функций (Арриго Ф.Г. Цицero, Алессандро Колетти)	217
13.1. Вступление	217
13.2. Отбор данных	218
13.3. Современное состояние	218
13.4. Выводы и перспективы	228
Список литературы	229
Глава 14. Варианты старения: роль образа жизни в управлении факторами старения (Джулия Аккарди, Анна Айелло)	230
14.1. Вступление	230
14.2. Основные признаки и образ жизни	231
14.3. Антагонистические признаки и образ жизни	237
14.4. Интегративные признаки и образ жизни	241
14.5. Выводы и перспективы	243
Список литературы	244
Глава 15. Биомаркеры питания в исследованиях старения (Серджио Давинелли, Джованни Скапанини)	245
15.1. Вступление	245
15.2. Минералы цинк и селен	247
15.3. Витамины	249
15.4. Полиненасыщенные жирные кислоты	252
15.5. Каротиноиды	254
15.6. Полифенолы	255
15.7. Молекулярные биомаркеры старения и питания	258
15.8. Выводы и перспективы	261
Список литературы	261
Глава 16. Роль цитомегаловируса в старении организма и возрастных изменениях иммунной системы (Кристофер П. Коплен, Младен Йергович, Янко Николич-Жугич)	262
16.1. Вступление	262
16.2. Иммунный ответ организма на цитомегаловирус	263
16.3. Цитомегаловирус, долголетие и хронические заболевания	265
16.4. Цитомегаловирус и иммунное старение	267
16.5. Выводы и перспективы	267
Список литературы	268

Глава 17. Этические вопросы пожилого возраста (<i>Люсия Кракси</i>)	269
17.1. Старение населения: вызовы и проблемы	269
17.2. Моральные и социальные аспекты пожилого возраста	270
17.3. Этические вопросы пожилого возраста	272
17.4. Целесообразное использование медицинских ресурсов	273
17.5. Выводы и перспективы	277
Список литературы	278
Глава 18. Выводы. Замедление старения и борьба с возраст-ассоциированными заболеваниями с рождения? (<i>Калоджеро Карузо, Джузеппина Кандоре</i>)	279
18.1. Вступление	279
18.2. Старение и гендерная медицина	281
18.3. Роль иммуновоспалительных реакций в старении и возрастных заболеваниях, терапевтические вмешательства	284
18.4. Замедление старения и борьба с возраст-ассоциированными заболеваниями	286
18.5. Выводы и перспективы	290
Список литературы	290
Предметный указатель	291

Предисловие к изданию на русском языке

Старение населения является одним из глобальных вызовов современности. Задача геронтологии на сегодняшний день — не только увеличение продолжительности жизни, но и повышение качества жизни в пожилом возрасте. Таким образом, актуальность изучения механизмов старения и развития возрастных заболеваний для решения проблем биологии старения и прикладных задач геронтологии не вызывает сомнений.

Издание русского перевода книги «Старение человека: от процессов на клеточном уровне до стратегий продления жизни» своевременно. Коллектив авторов в лице ученых, занимающихся изучением различных аспектов старения, предлагает читателю разобраться в этой довольно сложной и одновременно интересной теме, начиная от теорий и механизмов старения и заканчивая перспективами борьбы с ним. В книге читатели найдут информацию о том, как старение влияет на наш организм на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях, как с возрастом меняются иммунная и эндокринная системы. Авторы также поднимают этические вопросы геронтологии и обсуждают, как с помощью питания и регулирования образа жизни можно достичь здорового долголетия.

В руководстве много интересного и важного найдут для себя не только студенты и аспиранты, но и практикующие гериатры и научные сотрудники. Издание может помочь сориентироваться в новых областях исследований, связанных с изучением различных аспектов старения, и сформировать свой взгляд на один из неизбежных этапов человеческой жизни.

Предисловие к изданию на английском языке

Рекордное увеличение количества пожилых людей заставляет обратить внимание на важность исследований самого процесса старения, а также на необходимость оперативного распространения знаний о старении, чтобы достичь успехов в решении медицинских, экономических и социальных проблем, связанных с преклонным возрастом, — проблем, вызванных постоянным ростом числа пожилых людей. Необходимо сформировать стратегии работы с большим количеством пожилых людей, которые находятся в группе риска возникновения синдрома старческой астении и заболеваний, ассоциированных с возрастом. Следовательно, улучшение качества жизни пожилых людей становится приоритетной задачей. Это придает большое значение изучению процессов старения.

Книга «Старение человека: от процессов на клеточном уровне до стратегий продления жизни», написанная опытными исследователями в области биogerонтологии, активно участвующими в различных областях исследования старения, предлагает исчерпывающую информацию обо всех биологических аспектах старения человека, в том числе ключевых механизмах, связанных с этим процессом. Каждая глава включает краткое изложение затронутых вопросов и перспектив на будущее. Читатели познакомятся с информацией, необходимой для приобретения или оттачивания навыков оценки механизмов старения и возрастных заболеваний, а также мониторинга эффективности методов лечения, направленных на замедление старения. Работа с данной книгой может вдохновить докторов и аспирантов, исследователей, медицинских работников и всех специалистов, интересующихся биологией старения, на изучение увлекательных и сложных вопросов о том, почему и как мы стареем, что можно и чего нельзя с этим сделать.

Долгая жизнь в здоровом, молодом и полном энергии теле всегда была одной из недостижимых целей человечества. В книге обсуждаются стратегии предупреждения преждевременного старения, направленные не на омолаживание, а на замедление процесса старения и отсрочку или предотвращение возникновения заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом. Цель исследований аспектов старения не в том, чтобы увеличить продолжительность жизни человека, несмотря ни на что, а в том, чтобы найти пути увеличения активной жизни без инвалидизации и функциональной зависимости.

*Калоджеро Карузо,
Джузеппина Кандоре*

Глава 9

Передача сигналов резилентности и гормезис при здоровом состоянии и заболеваниях мозга

Витторио Калабрезе, Анжела Тровато, Мария Скуто,
Мария Лаура Онтаро, Марио Томаселло, Розарио Перротта,
Эдвард Калабрезе

9.1. Вступление

Общепризнано, что множество факторов, таких как тяжесть и количество травмирующих событий во время пренатального развития нервной системы и подросткового возраста, воздействие неблагоприятных факторов, история развития, когнитивные функции и изменения окружающей среды (например, влияние токсичных веществ) действуют на здоровье и благосостояние на протяжении всей жизни, включая старение. Функционирование на клеточном уровне — резилентность¹ описывает способность клетки справляться с пагубными метаболическими и сигнальными факторами, при которых клеточный метаболизм не разрушается сразу после травмирующего события или не приводит к гибели клетки. Он, скорее, включает программу клеточной жизни посредством активации путей передачи сигналов, запускаемых факторами стресса, что способствует установлению нового гомеостаза в условиях стресса. Однако, несмотря на возросшие усилия исследователей, процесс «возврата к нормальному состоянию» остается открытым вопросом, не так широко изученным на клеточном уровне. Программы защиты и резилентности подразумевают ряд реакций стресс-ответа клетки, таких как перестройка энергетического метаболизма, реакции на окислительный стресс, в том числе ответ на гипоксию через HIF 1α, реакцию на тепловой шок через фактор транскрипции теплового шока-1 и антиоксидантный ответ через Nrf-2 (сеть витагенов), передачу стрессовых сигналов через JNK и активаторный белок 1, ответы на повреждение через p21 или внутриклеточный белок В-клеточной лимфомы-2 и ответ на несвернутый белок/реакции на аминокислотное голодание посредством активации факторов транскрипции-4, -6, активацию антиапоптотиче-

¹ Резилентность (от англ. resilience — упругость, эластичность) — понятие, пришедшее из физики, означающее способность твердых тел восстанавливать свою форму после механического давления. Этим термином авторы обозначают широко понимаемую способность сохранять в неблагоприятных ситуациях стабильный уровень функционирования и успешную адаптацию к этим изменениям, то есть устойчивость к стрессу и способность к восстановлению. В психологии резилентность — это врожденное динамическое свойство личности, лежащее в основе способности преодолевать стрессы и трудные периоды конструктивным путем. Для удобства научного редактирования и сохранения полноты смысла в тексте оставлен данный термин.

ских путей и механизмов репарации ДНК. Процессы резилентности, усиливающие эндогенные клеточные гомеостатические механизмы поддержания редокс-баланса, интегрируют адаптивные стрессовые ответы через пути, связанные с белками теплового шока, Nrf-2, SIRT посредством пути PKB /mTOR, представляя сложную операционную сеть под контролем генов, называемых витагенами (Calabrese et al., 2010) (рис. 9.1, см. цв. вклейку), а также эпигенетические изменения, которые сохраняются в виде молекулярной памяти (зеркальные изменения, происходящие вследствие стресса, испытанного клеткой). Мозг постоянно сталкивается с изменениями в системном гомеостазе, в резилентном мозге адаптивные реакции, которые охватывают области поведения, связанные с самообладанием, страхом, вниманием, когнитивной гибкостью и эмоциональной регуляцией, интегрируются. Таким образом, люди с высокой резилентностью отличаются более эффективной модуляцией мозговых цепей, ассоциированных с эмоциями и страхом.

Недавний сдвиг парадигмы в операционализации устойчивости сместился с фокусирования на отсутствие патологии или симптомов после воздействия неблагоприятных факторов, на то, чтобы включить в него «устойчиво проводящие» факторы, такие как индивидуальные черты характера, уверенность, гибкость, оптимизм или эмоциональная ответственность, которые помогают продвигать позитивную субъективную оценку, преодолеть затруднения, адаптироваться либо управлять неблагоприятными ситуациями с усилением навыков борьбы со стрессом (Kalisch et al., 2015). Хотя точная информация о нейробиологических коррелятах сложных психосоциальных и духовных факторов отсутствует, проявляются индивидуальные черты, такие как субъективное благополучие (как гедоническое, так и эвдемоническое), которое оказывается защитным фактором от невзгод. Гедоническое благополучие относится к когнитивной оценке удовлетворенности жизнью и положительным эмоциям, тогда как эвдемоническое — к определению смысла жизни, а самоактуализация связана с обоими типами благополучия (Di Fabio, Palazzeschi, 2015).

Положительный аффект способствует резилентности за счет расширения внимания и способности справляться со стрессом, а также за счет снижения восприимчивости к болезням в результате усиления контроля над блуждающим нервом. Частичное совпадение показателей положительного аффекта и резилентности наблюдалось при различных состояниях, например хронической боли или травме головного мозга. Эндофенотипы — это измеримые маркеры генетической уязвимости к текущему или будущему заболеванию, поэтому идентификация нейробиологических коррелятов, связанных с эндофенотипом резилентности, может представлять собой важный первый шаг в идентификации людей с повышенной уязвимостью к развитию заболеваний, помогая идентифицировать мозговые сигнатуры резилентности в качестве биомаркеров уязвимости к заболеваниям, связанным со стрессом, с последующей разработкой интервенций, таких как прекондиционирующие или посткондиционирующие эффекты, ассоциированные с гормезисом, которые повышают эффективность контроля и борьбы со стрессом. В головном мозге резилентная нервная клетка не обязательно здоровая, как в случае злокачественного фенотипа, который устойчив к химиотерапии. В некоторых опухолевых клетках механизмы устойчивости приводят к развитию резистентности к лекарствам,

несмотря на то что они подвергаются воздействию тех же концентраций, что и соседние клетки. Такие изменения могут носить долгосрочный или даже постоянный характер, составляя клеточную биологическую память, отражающую благоприятные результаты, как и в случае клеточного гормезиса, где концепция благоприятного стресса, особенно в отношении ишемии—реперфузии, когда исходный фактор стресса делает клетки более устойчивыми к последующему стрессу (так называемое предварительное кондиционирование) или, альтернативно, когда повышение устойчивости достигается за счет последующего после неблагоприятного воздействия стрессорного «посткондиционирования», используется и развивается как экспериментально, так и в клинической практике (Smirnova et al., 2015).

Долгосрочные эффекты также могут быть пагубными и приводить к неблагоприятным исходам, особенно когда воздействие ограничено по продолжительности, как в случае токсичности смеси. Основная стратегия гормезиса — активация адаптивных механизмов, которая приводит к развитию биологической резилентности. Новый устойчивый фенотип будет соответствовать количественным и временным характеристикам зависимости горметической дозы от времени реакции, часто в контексте предварительного кондиционирования. Несмотря на то что амплитуда индуцированной резилентности умеренная (примерно на 30–60% больше, чем в контрольной группе или при исходном состоянии) и продолжительность резилентности ограничена, в некоторых моделях значительное увеличение продолжительности резилентности в зависимости от методов прекодиционирования и стимуляции кажется вполне вероятным (Gidday, 2015). В настоящем обзоре мы стремились представить доказательства возможных профилактических подходов и ранних вмешательств, нацеленных на людей и животных, и их взаимосвязь со стрессовыми факторами окружающей среды для снижения риска развития заболеваний головного мозга (то есть нейродегенеративных и психоневрологических расстройств), стимулирующие механизмы резилентности для поддержания клеточного гомеостаза в ответ на стрессоры или неблагоприятный жизненный опыт.

9.2. Регионарная специфичность резилентности мозга и восприимчивости к стрессу

В последние годы методы нейровизуализации становятся все более важным инструментом для изучения нейронных коррелятов адаптивного и неадаптивного поведения. Исследования с использованием методов нейровизуализации, таких как функциональная магнитно-резонансная томография и электроэнцефалография, предоставили существенные данные как о структуре, так и о функциях мозга, поддерживающих восприимчивость или устойчивость к стрессу при различных неврологических расстройствах.

Резилентность связана с морфологическими изменениями областей мозга, участвующих в когнитивных и аффективных процессах, связанных с кортико-лимбической системой, и играет важную роль в сохранении психической функции и физиологических траекторий сети мозга. В этом контексте более высокие уровни резилентности связаны с отчетливыми морфологическими изменения-

ми в областях мозга, участвующих в исполнительных функциях и эмоциональном возбуждении; это позволяет предположить, что люди с низкой резилентностью могут иметь нарушения в торможении лимбической системы, делающие их более восприимчивыми к стрессу или травмам (Gupta et al., 2017).

Интересно, что нейронные связи этих областей мозга модулируют процессы резилентности и восприимчивости во время стресса или травм мозга (например, при травмах в раннем возрасте либо жестоком обращении в детстве). Соответственно эти области мозга участвуют в сохранении когнитивного контроля, консолидации памяти, нейрогенеза, а также в регуляции эмоций. Структурные изменения областей мозга, вызванные хроническим стрессом, играют решающую роль в патофизиологии нейродегенеративных и психоневрологических расстройств у животных и людей. Кроме того, наблюдались изменения в цитоархитектуре гиппокампа и миндалевидного тела, связанные с резилентностью и восприимчивостью к стрессу на животных моделях посттравматического стрессового расстройства.

Несколько исследований на людях продемонстрировали, что хронический стресс или травматический опыт жестокого обращения в детстве (например, пренебрежение со стороны родителей, ранняя депривация, физическое, сексуальное и эмоциональное насилие) связаны с морфологическими изменениями в определенных областях мозга, такими как усиление атрофии нейронов в гиппокампе, префронтальной и теменной коре, нейронов, вовлеченных в память, избирательное внимание и исполнительные функции (Gupta et al., 2017). Точно так же эти негативные события вызывают гипертрофию нейронов миндалевидного тела, участвующих в обработке эмоций и возбуждении, условно-рефлекторном замирании, тревоге и агрессии. Подобные события также снижают реакцию полосатого тела на ожидаемое вознаграждение, что приводит к повышенной восприимчивости и развитию нервно-психических и нейродегенеративных заболеваний. Более того, исследования на животных показали, что меньшие объемы миндалевидного тела связаны с низким уровнем резилентности. Эти данные согласуются с результатами нейровизуализации, демонстрирующими, что объем миндалевидного тела уменьшается у людей, которые подвергались ранним неблагоприятным событиям в жизни или жестокому обращению. К примеру, миндалевидные тела меньшего размера наблюдались у людей, которые в детстве жили в условиях бедности, а также у подростков, переживших жестокое обращение в детстве. У людей, подвергавшихся неблагоприятным воздействиям в детстве, таким как физическое насилие, отсутствие заботы, или выросших в бедных семьях и с людьми с посттравматическим стрессовым расстройством, объемы миндалевидного тела были меньше по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Эти исследования показывают, что ослабленный исполнительный контроль и эмоциональное возбуждение в критических кортико-лимбических структурах, таких как дорсолатеральная префронтальная кора, задняя теменная и соответственно передняя поясная кора, передняя часть средней поясной коры, субгенуальная передняя поясная кора, миндалевидное тело и гиппокамп, которые проявляют торможение в ответ на травму, могут играть решающую роль в снижении резилентности или восприимчивости к болезням (рис. 9.2, см. цв. вклейку).

Более того, недавнее исследование продемонстрировало, что стимуляция глюкокортикоидных рецепторов при раннем пренатальном материнском стрессе и продолжительные изменения экспрессии генов вызывают aberrантное метилирование ДНК в префронтальной коре головного мозга крыс. В нескольких исследованиях с помощью нейровизуализации изучили реакцию на стрессоры как «показатель резилентности» и сообщили о весьма важных, связанных с резилентностью различиях в структуре мозга. Поиск эмоционально значимых слов у женщин с историей раннего жестокого обращения был связан со снижением кровотока в нижней теменной коре. В эмоциональной задаче Stroop (https://en.wikipedia.org/wiki/Stroop_effect) у женщин с наличием в анамнезе посттравматического стрессового расстройства и насилия теменная кора служит ключевой областью сети исполнительного контроля и связана с тормозящим контролем, вниманием, рабочей памятью, планированием и реакцией (Uddin et al., 2011). Таким образом, полученные данные согласуются с гипотезой о том, что люди с высокой резилентностью лучше задействуют сеть исполнительного контроля, включая ее роль в тормозных функциях по отношению к реальным или предполагаемым вызовам гомеостазу.

Зарождающаяся концепция о связи между нейрогенезом и психическим здоровьем поддерживает идею о том, что повышение резилентности представляет нейрогенную стратегию лечения пациентов, страдающих от глубокой депрессии, шизофрении и нейродегенерации. Нейрогенез играет решающую роль в синаптической пластичности мозга и развитии обонятельной функции, а также в формировании памяти и исчезновении страха. В этой связи сообщалось о том, что стрессовые или травматические события вызывают высвобождение глюкокортикоидов и снижают нейрогенез в гиппокампе у взрослых. У мышей, подвергавшихся стрессу в раннем возрасте, происходило снижение зависимой от миндалевидного тела или гиппокампа памяти о страхе, так как у них была усилена резилентность для того, чтобы справляться с будущими стрессорами и поддерживать нормальный гомеостаз. Кроме того, дисфункциональный нейрогенез у взрослых повышает уязвимость гиппокампа и усиливает развитие возрастных нейродегенеративных заболеваний, а также нервно-психических расстройств. Данные визуализации гиппокампа пациентов и животных моделей с депрессией или тревожными расстройствами, индуцированными стрессом, показали заметное уменьшение объема этой области и количества дендритных шипов. Напротив, большие объемы гиппокампа могут быть биологическим маркером резилентности, тогда как потеря нейрональной пластичности гиппокампа (например, потеря глиальных клеток и меньших ядер нейронных клеток) после хронического стресса — определяющий фактор патофизиологии депрессии у уязвимых людей и животных (Park, 2019).

Недавно в нескольких исследованиях было установлено, что повышенная реактивность миндалевидного тела представляет защитный фактор, который способствует устойчивости к депрессии после стресса в раннем возрасте. Так, более слабые симптомы депрессии были связаны с более высокой коннективностью между миндалевидным телом и дорсальной лобной сетью у пожилых людей. В соответствии с этим представлением повторяющийся хронически действующий стресс вызывает провоспалительное состояние за счет увеличения нейрональной и микроглиальной активации миндалевидного тела, что

становится причиной тревожного поведения у грызунов (Munshi et al., 2020). Взяты вместе, эти данные показывают, что коннективность сетей мозга возникает в основных областях мозга, таких как гиппокамп, миндалевидное тело, префронтальная и теменная кора, в ответ на стресс или травму и нейронные факторы участвуют в повышении резилентности или восприимчивости после стрессовых событий на протяжении всей жизни. Стрессовые воздействия могут оказывать долгосрочное влияние на стресс-реактивность в разных областях мозга в будущем. Наконец, изучение изменений в областях мозга, несомненно, приведет к разработке более эффективных и лучше переносимых подходов для повышения резилентности и их использованию в качестве потенциальных биомаркеров более здоровой адаптации взрослых к травмам, полученным в детстве.

9.3. Сероводород — устойчивая сигнальная молекула при заболеваниях головного мозга

В последнее время появился большой интерес к биологическому значению сероводорода (H_2S) как сигнального посредника резилентности для модулирования различных антиоксидантных путей и обеспечения психического здоровья при заболеваниях головного мозга, в частности нейродегенеративных и нервно-психических расстройствах. Резилентность к стрессу с помощью редокс-чувствительных молекул обеспечивает необходимую нейрозащиту и репарацию систем и представляет собой первую линию защиты (например, в форме антиоксидантных ферментов и серосодержащих детоксицирующих молекул) в качестве системы, которая может идентифицировать, восстанавливать или устранять повреждения биомолекул или тканей, вызванные эндогенными реактивными частицами или экзогенными токсинами, и, наконец, восстанавливать клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз. Таким образом, редокс-молекулы, устойчивые к потенциально вредным условиям и/или угрозам окружающей среды, требуют систем восприятия, адаптации, защиты и репарации, работающих согласованно, чтобы обеспечить защиту, стабильность и компенсировать ущерб. В этом отношении H_2S действует как сигнальный медиатор резилентности, вызванной модуляцией путей стрессового ответа клеток, активируемых окислительным стрессом и воспалительными процессами. Окислительный стресс и воспаление могут вызывать накопление в ядре Nrf-2 — главного регулятора, который способен активировать нижестоящие гены редокс-гомеостаза, тем самым благоприятствуя экспрессии ферментов антиоксидантной защиты, включая каталазу, СОД, HO-1 и глутатион-S-трансферазу, тиоредоксин (Trx) и SIRT-1 (Calabrese et al., 2010). Сообщали, что H_2S активирует экспрессию Nrf-2, усиливая адаптивные процессы (Liu et al., 2012). H_2S — газообразный биологический медиатор, который синтезируется у млекопитающих с помощью цистатионин- β -синтазы, цистатионин- γ -лиазы, глутамат-цистеинлигазы и 3-меркаптопируватсульфаттрансферазы. В головном мозге цистатионин- β -синтаза — основной фермент, продуцирующий H_2S , который присутствует как в клетках микроглии, так и в астроцитах. В периферических тканях H_2S генерирует цистатионин- γ -лиаза, хотя оба фермента присутствуют как в ЦНС, так и в периферических тканях. В последнее время H_2S

считают третьим эндогенным газотрансмиттером (газовый медиатор) после оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO) (Nagpure, Bian, 2015).

Ранее научное сообщество считало H_2S токсичным и потенциально смертельным газом. Однако новые исследования продемонстрировали его важную физиологическую и патофизиологическую роль в качестве газотрансмиттера в ЦНС. Он играет физиологическую роль в широком спектре функций клеток и органов, а также защитную роль при множественных патологических состояниях, проявляя вазоактивную, цитопротекторную, противовоспалительную, антиапоптотическую, антиоксидантную активности и модулируя синаптическую передачу. Синаптическая пластичность имеет решающее значение для поддержания гомеостаза нейронов в ЦНС. С одной стороны, пластичность нейронов снижается со временем или в стрессовых условиях из-за чрезмерного количества реактивных окислительных частиц, что может привести к прогрессированию психоневрологических состояний (например, шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, болезней Альцгеймера и Паркинсона), с другой стороны, H_2S играет решающую роль в поддержании синаптической пластичности для регуляции устойчивости к внешним воздействиям и гомеостаза нейронов. Революционное открытие было сделано Kimura в 1996 г., когда он показал роль сероводорода как эндогенного нейромодулятора посредством активации N-метил-D-аспартат-связывающих рецепторов. Последние модулируют долгосрочную потенцию и синаптическую пластичность, которая отвечает за обучение и функцию памяти и, следовательно, поддерживает функцию синапса. Более того, N-метил-D-аспартат-связывающие рецепторы приводят к устойчивому повышению концентрации ионов кальция в цитозоле нейронов, и, что интересно, они очень чувствительны к окислительному стрессу. В частности, в ЦНС H_2S усиливает долгосрочную потенцию в гиппокампе, модулируя активность N-метил-D-аспартат-связывающих рецепторов, таким образом регулируя внутриклеточную концентрацию кальция в клетках мозга (то есть в клетках микроглии, астроцитах и нейронах). Кроме того, обнаружено, что H_2S высоко экспрессируется в гиппокампе и мозжечке по сравнению с корой головного мозга и стволом головного мозга. Недавние исследования показали, что H_2S вовлечен в окислительный стресс и нейропластичность в моделях деменции, депрессии и тревоги, а также ишемического инсульта *in vivo* (Chen et al., 2020). Примечательно, что нейротрофические факторы, такие как нейротрофический фактор головного мозга, — ключевые модуляторы, участвующие в синаптической пластичности, они формируют воспоминания и поведенческую консолидацию.

Согласно нескольким исследованиям H_2S может улучшить депрессивное и связанное с тревогой поведение у нестрессированных животных, но его специфические эффекты и молекулярные механизмы у моделей большого депрессивного расстройства пока не очень понятны. Чтобы лучше изучить потенциальные молекулярные механизмы действия H_2S , связанные с депрессивным поведением, провели исследования *in vitro* и *in vivo* и установили, что внутрибрюшинная инъекция донора H_2S NaHS или вдыхаемый H_2S оказывают нейрозащитное действие, обращая вспять снижение уровня AMPA-рецепторов (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты),

рецепторов TrkB (рецепторы тропомиозина B) и mTOR сигнального каскада, вызываемого хроническим непредсказуемым легким стрессом. Эти данные согласуются с выводом о том, что H_2S играет ключевую роль в передаче нейротрофических сигналов как антидепрессант, косвенно связанный с синтезом синаптических белков или восстановлением синаптической пластичности при депрессивно подобном поведении.

Индукцированные H_2S горметические ответы зарегистрированы во многих типах клеток, включая астроциты (200–400 мкМ — оптимальная горметическая концентрация), эндотелиальные клетки (10–50 мкМ — горметический диапазон), эпителиальные клетки молочной железы (10–200 мкМ — горметический диапазон), стволовые клетки костного мозга (1 мкМ — оптимальная горметическая концентрация), кардиомиоциты (10–50 мкМ — горметический диапазон), лимфоциты человека (250–500 мкМ — горметический диапазон), гепатоциты человека (50 мкМ — оптимальная горметическая концентрация) (Shao et al., 2019) и раковые клетки толстой кишки человека (50–200 мкМ — диапазон горметических концентраций). Оптимальный диапазон концентраций для горметического эффекта в упомянутых исследованиях колеблется от 1 мкМ (стволовые клетки костного мозга) до 500 мкМ (лимфоциты). В целом эти концентрации соответствуют концентрациям H_2S (50–160 мкМ), зарегистрированным в мозге человека, крысы и крупного рогатого скота (Wang et al., 2013), что предполагает, что горметические реакции обычно возникают у людей и других видов млекопитающих. Кроме того, H_2S снижает стресс эндоплазматической сети и апоптоз нейронов в гиппокампе гомоцистеин-инъектированных крыс посредством активации нейротрофического фактора головного мозга пути TrkB (рецепторы тропомиозина B). H_2S значительно влияет на синаптическую передачу, взаимодействуя с нейрональными рецепторами и, таким образом, поддерживает функцию нейронов, возбудимость и психическое здоровье. При патологическом состоянии H_2S оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие в зависимости от эндогенной концентрации. Концепция гормезиса описывает способность легких стрессов обеспечивать защиту через активацию путей клеточного ответа на стресс, универсальную защитную окислительно-восстановительную реакцию клеток на повреждение клеточных макромолекул, таких как ДНК, белки и липиды. Соответственно H_2S вызывает защитные эффекты при более низких концентрациях и различные вредные или цитотоксические эффекты при более высоких концентрациях, согласно U-образной кривой зависимости доза—эффект. Поскольку концентрация H_2S может значительно варьировать как внутри, так и между тканями и в разных условиях, вполне вероятно, что H_2S влияет на сложный набор биологических реакций, которые могут поставить под сомнение способность делать окончательные биомедицинские и/или клинические интерпретации или прогнозы. Помимо этого, Li и Moore (Li, 2008) тщательно исследовали роль H_2S в нормальных условиях (здоровье) и в болезнях и заявили, что изучали биологическую загадку, как молекулы проявляют столь разные эффекты на клетках и почему могут быть вызваны разные эффекты при разных концентрациях. Ответ на этот фундаментальный вопрос заключен в действии зависимости доза—ответ, которая не зависит от биологической модели, ткани и конечной точки.

В мозге физиологические уровни H_2S связаны с нейропротекцией и нейротрансмиссией. Недавно несколько исследований продемонстрировали, что новые сигнальные молекулы, связанные с полисульфидом (H_2S_n), такие как персульфид и трисульфид водорода (H_2S_2 и H_2S_3), поддерживают нормальную нейрональную трансмиссию, тонус сосудов, защиту, регуляцию воспаления и кислородное зондирование. В этом контексте накопленные данные подтверждают важность роли H_2S_n и других молекул, образующихся в результате S-сульфирования (S-сульфогидратация) специфических остатков цистеина белков-мишеней для модификации их активности в ЦНС (Kimura, 2019). Более того, в головном мозге полисульфиды (H_2S_n) активируют транзиторийный канал рецептора анкирина-1 (TRPA1), способствуют транслокации в ядро Nrf-2, и подавляют активность гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) путем сульфирования (сульфогидратации) целевого остатка цистеина. Кроме того, H_2S_2 вместе с H_2S_3 защищает нервные клетки от окислительного, а также карбонильного стресса за счет снижения синтеза глутатиона, который зависит от сигналинга Nrf-2. Влияние H_2S на окислительно-восстановительный гомеостаз и митохондриальный биогенез посредством модуляции активности Nrf-2 через персульфидирование Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка-1 может быть также предложено в качестве объяснения лечебных свойств H_2S при болезни Альцгеймера, так как NaHS усиливает экспрессию Nrf-2.

В здоровом взрослом организме для поддержания оптимального содержания серы соблюдается баланс между потреблением, транссульфурацией и выделением. Превращение метионина в цистеин через гомоцистеин — единственный катаболический путь метионина. В частности, сера выводится через почки в основном в виде свободного сульфата, этерифицированного сульфата, таурина, цистеина и незначительных количеств метионина, гомоцистеина, цистатионина, N-ацетилцистеина, меркаптолактата, тиосульфата и тиоцианата. Однако aberrантная эндогенная продукция и метаболизм H_2S вовлечены в патогенез нейродегенеративных расстройств, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также нервно-психические расстройства, например депрессию и тревогу (Paul, Snyder, 2018). Появляется все больше данных о том, что S-сульфогидратация, недавно обнаруженная посттрансляционная модификация, ответственна за многие биологические эффекты, опосредованные H_2S при нейродегенерации. В соответствии с этой точкой зрения сульфогидратация H_2S играет критическую роль в болезни Паркинсона, активируя нейрозащитную E3-убиквитинлигазу, контролирующую удаление токсичных, неправильно свернутых белков. Кроме того, сульфогидратация белка паркина значительно снижается в мозге пациентов с болезнью Паркинсона, что позволяет предположить, что эта потеря может быть патологической и доноры H_2S могут иметь терапевтическое значение. Например, H_2S подавляет NF-κB-опосредованное воспаление, а также увеличивает зависимую от D-серина синаптическую пластичность в гиппокампе посредством S-сульфогидратации. H_2S сульфогидратирует тиоловые группы белков, перенося сульфгидрильную группу на остаток цистеина целевых белков (Mikami et al., 2011). Напротив, полисульфиды (H_2S_n) способствуют высвобождению Nrf-2 из комплекса Keap-1/Nrf-2 путем сульфирования остатков цистеина Keap-1, что приводит к его диссоциации от Nrf-2, который перемещается в ядро и связывается с ARE (элементами антиок-

сидантного ответа), способствующими транскрипции генов антиоксидантных ферментов, включая γ -GCS (*GCL*), *GSH*, *HSP-70*, *SIRT-1* и *HO-1*. Посредством этих интегрированных механизмов H_2S и H_2S_n защищают нейроны от окислительного стресса. Соответственно, нейропротекторы H_2S и H_2S_n защищают нейроны от окислительного стресса путем увеличения внутриклеточного уровня GSH посредством усиления активности цистеин-глутаматного антипортера, переносчика цистеина, а также γ -глутамилцистеинсинтетазы или глутамат-цистеинлигазы, лимитирующей скорость фермента, который контролирует производство GSH для усиления антиоксидантной защиты (Kimura et al., 2019).

GSH представляет распространенный трипептид, содержащий цистеин, глутамат и глицин и образующий пептидную связь между аминокислотной группой цистеина и карбоксильной группой боковой цепи глутамата. Он может существовать отдельно в восстановленных формах, таких как глутатион, или в форме окисленного димера, также известной как дисульфид глутатиона. Биосинтез глутатиона катализируется ферментом γ -глутамилцистеинсинтетазой и глутатионсинтазой, в то время как восстановление глутатиона из дисульфида глутатиона катализируется глутатионредуктазой. Большинство исследований продемонстрировало, что H_2S может противодействовать апоптозу за счет ингибирования образования АФК и таким образом способствует устойчивости нейронов *in vitro* и *in vivo*. Глутатион равномерно распределен по всему мозгу, но его уровень в нейронах гораздо ниже, по сравнению с уровнем в астроцитах и олигодендроцитах. Это указывает на то, что эти глиальные клетки могут быть основным источником глутатиона, генерируемого из H_2S и служить показателем присутствия H_2S в астроцитах и клетках микроглии.

Нейровоспаление связано с нервным и иммунным перекрестным воздействием, которое активирует иммунные клетки, глиальные клетки и нейроны. В нескольких исследованиях сообщают о возможной роли H_2S в качестве противовоспалительного агента, улучшающего пространственную память и когнитивные функции у животных моделей болезни Альцгеймера. Различные экзогенные доноры H_2S (например, NaHS, GYY4137 и FW1256) оказывают терапевтический эффект на моделях нейродегенеративных заболеваний, воздействуя на характерные патологические события, например продукцию бета-амилоида (A β) при болезни Альцгеймера и нейровоспаление при болезни Паркинсона (He et al., 2019). Недавние исследования также показали, что NaHS проявляет антиноцицептивные и противовоспалительные эффекты, связанные с активацией пути Nrf-2/HO-1 в спинном мозге крыс с невропатической болью. Более того, в исследованиях на мышинных моделях болезни Альцгеймера было установлено, что обработка NaHS снижает окислительный стресс через активацию Nrf-2 и обеспечивает защиту от гомоцистеин-индуцированной когнитивной дисфункции. Неопровержимые данные свидетельствуют о том, что NaHS ослабляет индуцированное липополисахаридом воспаление путем ингибирования сигнального пути p38 MAPK и NF- κ B сигнального каскада у грызунов и в микроглии крыс. Новые исследования продемонстрировали важную физиологическую и патофизиологическую роль H_2S как газотрансмиттера для NLRP-3-инфламماسомы, связанного с нейровоспалением в ЦНС. NLRP3-инфламماسома (содержащая домены NACHT, LRR и PYD белок 3) представляет собой мультибелковый комплекс, служащий платформой для

активации каспазы-1 и созревания ИЛ-1 β . NLRP-3 опосредует воспалительный ответ на различные экзогенные и эндогенные сигналы, включая бактериальные токсины, АТФ и АФК. Недавно данные исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что эндогенный синтез H₂S вызывает противовоспалительные и антиоксидантные эффекты при вызванной окислительным стрессом продукции АФК, опосредованного NLRP-3-инфламмасомой воспалительного повреждения путем подавления сигнальных путей NF- κ B, пуринергического рецептора P2X7, STAT-3 и катепсина S, а также Nox4 (Lin et al., 2018). Кроме того, вдыхание H₂S защищает от вызванной болезнью Паркинсона двигательной дисфункции и предотвращает апоптоз нейронов и активацию микроглии в nigro-стриатальной области. Более того, сверхэкспрессия цистатионин- β -синтазы также защищает от индуцированного 6-гидроксидофамином паркинсонизма. H₂S защищает нейроны от апоптоза и дегенерации, оказывая противовоспалительное действие и активируя антиоксидантные ферменты. Сообщали, что обработка H₂S ослабляет когнитивные нарушения и снижает окислительный стресс у трансгенных мышей APP/PS1 (APP — белок-предшественник A β) — модель болезни Альцгеймера. Недавнее исследование продемонстрировало, что внутрибрюшинное введение H₂S (NaHS) подавляет синтез β -секретазы-1 (BACE1). β -Секретазы расщепляет предшественник A β (APP) и отвечает за образование A β . Вместе с тем NaHS приостанавливал ухудшение пространственной памяти посредством регуляции пути PI3K/PKB у мышей APP/PS1 (He et al., 2016). Аналогично уровни H₂S были снижены в плазме пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой, а уровни H₂S отрицательно коррелировали с тяжестью заболевания.

Истощение H₂S и сопутствующее повышение уровня гомоцистеина при болезни Альцгеймера связано с недостатком S-аденозилметионина — аллостерического активатора цистатионин- β -синтазы. Недавние открытия показали, что H₂S оказывает значительное нейропротекторное действие против нейротоксичности метамфетамина благодаря антиоксидантной и противовоспалительной активности в нейронах гиппокампа. Старение, прогрессирующее структурное и функциональное ухудшение, считается основным фактором риска нейровоспаления, связанного с деменцией. Старение влияет на действие и/или эффективность многих сигнальных молекул, включая H₂S. В ряде экспериментальных данных сообщают, что воздействие низких концентраций экзогенных доноров H₂S увеличивает продолжительность жизни и отсрочивает неблагоприятные последствия старения для здоровья у *Caenorhabditis elegans* за счет антиоксидантного эффекта, что предполагает тесную связь между H₂S и старением. Более того, в недавней статье описано функциональное перекрестное взаимодействие между передачей сигналов mTORC1 и H₂S — двумя консервативными сигнальными путями, которые играют фундаментальную регуляторную роль в старении эукариотических организмов. В контексте связи старения и нейровоспаления H₂S оказывает нейропротекторное влияние за счет активации резилентных редокс-белков, что способствует поддержанию клеточного редокс-гомеостаза в стрессовых условиях. Все больше данных подтверждает, что SIRT-1, НАД-зависимая деацетилаза улучшают состояние при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, и это показывает, что SIRT-1 может замедлить сенесцентность в го-

ловном мозге. Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что H_2S проявляет нейропротективное действие против индуцированной гомоцистеином нейротоксичности и сенесцентности благодаря активации пути SIRT-1 (Wang et al., 2017).

АФК постоянно генерируются при нейродегенерации. Среди различных окислительно-восстановительных сигналов, запускаемых АФК, активация Trx — один из широко исследуемых сигнальных каскадов, которые опосредуют редокс-зависимую модуляцию пролиферации клеток, воспаление, сенесцентность и выживание. Он содержит два редокс-активных остатка цистеина, которые защищают белок от неоправданного оксидант-опосредованного образования межмолекулярных или внутримолекулярных дисульфидных связей. Активность Trx восстанавливается Trx-редуктазой с использованием НАДФН в качестве донора электронов, в свою очередь снижение или потеря активности происходит после образования дисульфидных связей вследствие воздействия окислителей. Одним из хорошо известных эндогенных ингибиторов Trx является Trx-взаимодействующий белок (TXNIP), который вступает в реакцию с Trx посредством образования смешанных дисульфидных связей. Активность Trx и его взаимодействие с TXNIP или ASK1 определяются тиоловой функцией и предполагает динамический тиол-дисульфидный обмен. Поскольку H_2S модифицирует остатки цистеина и обладает потенциалом восстановления дисульфидных связей, разумно предположить, что H_2S может регулировать путь передачи сигналов Trx путем модификации его редокс-статуса. Более того, согласно недавнему исследованию, H_2S защищает клетки от окислительного повреждения с помощью механизмов, включающих регуляцию редокс-статуса Trx, и влияет на сигнальный путь ASK1/P38 (Mao et al., 2019).

Взятые вместе данные, упомянутые выше, проливают свет на молекулярные механизмы действия H_2S , сигнализирующего о том, что при низких концентрациях, в соответствии с концепцией гормезиса, он оказывает нейропротекторное действие за счет модуляции нескольких антиоксидантных путей и может представлять собой многообещающий подход к улучшению психического здоровья и резилентности в клинических условиях при нейродегенеративных и нервно-психических расстройствах у человека.

9.4. Полифенолы растений, улучшающие резилентность и здоровье мозга с помощью витагенов

В последние годы большая часть исследований была сосредоточена на изучении резилентности головного мозга, нейропротекции, вызываемой растительными полифенолами посредством регуляции активности витагенов (рис. 9.1, 9.2, см. цв. вклейку). Последние участвуют в сохранении здоровья мозга и редокс-гомеостаза в ответ на стресс или травму при основных психоневрологических и нейродегенеративных расстройствах (Trovato et al., 2016).

Программы резилентности включают эффективное функционирование процессов поддержания и репарации, так называемые процессы обеспечения долголетия, которые за счет усиления эндогенных клеточных окислительно-восстановительных гомеостатических механизмов интегрируют адаптивные стрессовые реакции через Nrf-2-зависимые витагены, такие как SIRT, HO-1,

HSP-70 и Tg α . Витажены, обеспечивающие устойчивость к стрессам, представляют сложную сеть взаимосвязанных генов, направленных на восстановление окислительно-восстановительного гомеостаза (Calabrese et al., 2010), а также эпигенетических изменений, оставляющих «память или шрам» в виде последствия стресса, который пережила клетка. Эта память может иметь долгосрочные последствия, как положительные (резилентность), так и отрицательные (восприимчивость), которые способствуют хроническим и отсроченным проявлениям вреда и в итоге болезням. Эпигенетические изменения в ацетилировании гистонов и экспрессии гистон-модифицирующих защитных ферментов, таких как SIRT-1 и SIRT-2, в гиппокампе, префронтальной коре и миндалевидном теле коррелируют с поведенческой реакцией и меньшей устойчивостью к хроническому стрессу у крыс. Кроме того, другое недавнее исследование показало, что уровень метилирования промотора HSP-70 может отражать эпигенетическую память, связанную с тепловым стрессом, и быть полезным при выявлении людей резилентных, к стрессу, или же, наоборот, восприимчивых к нему.

Новые данные свидетельствуют о том, что пищевые полифенолы участвуют в улучшении когнитивной функции и общего состояния мозга, а также содействуют нейрогенезу и нейропластичности, эффективно противодействуют неблагоприятным механизмам, таким как окислительный стресс, нейровоспаление и эпигенетические изменения (Blaze et al., 2018). Интересно, что полифенолы растений способны влиять на метилирование ДНК в тканях человека и мышей после воспаления, повышая резилентность и модулируя синаптическую пластичность против стресса, хотя это только начальный шаг в раскрытии их терапевтического потенциала в области психического здоровья. Более того, полифенолы могут напрямую модулировать определенные клеточные сигнальные пути путем индукции белка, связывающего цАМФ-зависимый элемент, с последующей активацией нейротрофического фактора головного мозга, способствуя психическому здоровью при психических расстройствах. Модуляция витаженов растительными полифенолами имеет большое значение для сохранения клеточного редокс-гомеостаза и повышения резилентности мозга при нейродегенерации. В этом контексте и HO-1 и HSP-70 привлекли большое внимание из-за их хорошо известной антиоксидантной активности, необходимой для поддержания клеточного гомеостаза, устойчивости к стрессам и долголетия. Согласно недавнему исследованию стресс негативно влияет на шапероны HSP-70/HSP-90 и резилентность нейронов у млекопитающих и может вызывать возрастную нейродегенерацию гиппокампа у грызунов (Lackie et al., 2020). Несколько исследований показали важность индукции HO-1 против окислительного и нитрозативного стресса. Чрезмерная активация HO-1 может быть вредной для клеток из-за накопления побочных продуктов монооксида углерода, железа и предшественника билирубина — биливердина.

Учитывая концепцию гормезиса, можно рассмотреть три продукта активности HO-1 с цитопротекторным эффектом, достигаемым при очень низких концентрациях. Горметический ответ индуцируется, когда физические, химические или биологические угрозы превышают способность клетки сохранять гомеостаз. Новые данные свидетельствуют, что большинство хронических заболеваний вызвано не первоначальным повреждением, а биологической ре-

акцией на данное событие. Начальные компоненты этого каскада вызывают высвобождение АТФ, АДФ, промежуточных продуктов цикла Кребса, кислорода и АФК (Naviaux, 2019). Активность растительных полифенолов против нейровоспаления, по-видимому, нацелена на резилентность активированной микроглии и приводит к снижению активности провоспалительных факторов, индуцируемых NLRP3-инфламмасомой. В частности, некоторые данные подчеркивают роль фенольных компонентов оливкового масла первого отжима в противодействии агрегации амилоидов и протеотоксичности, особо подчеркивая их влияние на пути, участвующие в возникновении и прогрессировании болезней Альцгеймера и Паркинсона, включая процессинг APP — белка-предшественника Аβ, агрегацию Аβ и τ-белка, нарушение аутофагии, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза, нейротоксичность α-синуклеина и нейровоспаление. Например, обширные данные указывают на то, что олеuropeин препятствует процессингу белка-предшественника Аβ (Dacache et al., 2011). Кроме того, недавно обсуждали, что полифенолы олеuropeин и гидрокситирозол вызывают легкий стресс, который увеличивает продолжительность жизни, повышает стрессоустойчивость и качество жизни у *C. elegans*. С этими данными согласуются результаты недавнего исследования о том, что диета, дополненная олеuropeином, обеспечивает сильную защиту от когнитивного ухудшения, снижает уровни апоптоза и окислительного стресса и предотвращает нарушения пространственного обучения и памяти у крыс при морфин-индуцированной нейротоксичности в гиппокампе (Shibani et al., 2019). Примечательно, что гидрокситирозол в норме присутствует в головном мозге, так как он является метаболитом дофамина.

Окислительное дезаминирование дофамина, катализируемое моноаминоксидазами, дает L-диоксифенилаланин (3,4-диоксифенилаланин), который может быть окислен альдегиддегидрогеназой до 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты. Хотя 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота — основной метаболит дофамина в головном мозге, небольшая ее часть может быть восстановлена до гидрокситирозола альдегидредуктазой, а гидрокситирозол преобразован в 3,4-дигидроксифенилуксусную кислоту алкогольдегидрогеназой. В то же время 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота может быть преобразована в гидрокситирозол с помощью редуктазы. 3,4-Дигидроксифенилуксусная кислота — высокореактивный метаболит, что позволяет предположить, что она может быть нейротоксичным метаболитом дофамина, играющим роль в патогенезе болезни Паркинсона. Гидрокситирозол улучшает состояние мышечной с нейроповеденческой дисфункцией, вызванной совместным интрацеребровентрикулярным введением растворимых олигомеров Аβ1-42 и иботеновой кислоты (Goldstein et al., 2016). Дезориентация в пространстве и ухудшение рабочей памяти, спровоцированные Аβ, в значительной степени купировались гидрокситирозолом — эффектом, который связан со снижением активности киназ, ассоциированных с апоптозом, таких как JNK и p38-MAPK, и одновременной активацией сигнальных путей выживания, таких как ERK-MAPK/RSK2, PI3K/Akt1 и JAK-2/STAT-3, как было обнаружено в нейронах гиппокампа. Недавно было показано, что олеuropeин защищает гипоталамус от окислительного стресса за счет улучшения функции митохондрий, активации Nrf-2-опосредованного сигнального пути. Гидрокситирозол с интересом рассматривается для возможного использования

при фармакологическом смягчении нейродегенеративных процессов в качестве мощного антиоксиданта и новой небольшой молекулы, которая может индуцировать сигнальный путь Nrf-2-ARE (ARE — элементы антиоксидантного ответа).

Интересно, что полифенолы растений активируют витагены, которые представляют потенциальную терапевтическую мишень на стыке воспалительной реакции и окислительного стресса при нейродегенерации. Так, по данным недавних исследований *in vitro* и *in vivo*, гидрокситирозол снижает активность NLRP3-инфламмосомы в результате ингибирования провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, снижения окислительного стресса, апоптоза нейронов посредством активации сигнального пути Nrf-2/HO-1 и подавления образования NF- κ B (Zrelli et al., 2015). Предыдущие исследования показали, что гидрокситирозол и олеуропеин активируют передачу сигналов SIRT-1, представителя семейства витагенов, который использует НАД⁺ в качестве субстрата для катализирования реакции деацетилирования различных субстратов с целью восстановления адаптивного гомеостаза в стрессовых условиях. Регулируя клеточный редокс-гомеостаз, SIRT-1 играет решающую роль в выживании нейронов, чувствительности к инсулину, митохондриальном биогенезе, нейрогенезе и воспалении. В мозге SIRT-1 необходим для синаптической пластичности, когнитивных функций, модуляции обучения и сохранения памяти, которые ухудшаются во время старения. Согласно недавним исследованиям *in vitro* и *in vivo*, гидрокситирозол и олеуропеин подавляют воспалительную реакцию различными путями, регулируемые несколькими членами семейства SIRT (например, SIRT-1, SIRT-2, SIRT-6).

Все больше исследований раскрывают механизмы, с помощью которых малоподвижный образ жизни ускоряет старение мозга, тогда как образ жизни, предполагающий периодические биоэнергетические стрессы (например, ОК, физические упражнения, голодание и интеллектуальные занятия, природные полифенолы), увеличивает продолжительность жизни и способствует здоровому старению за счет повышения резилентности мозга. К примеру, в недавних лонгитюдных исследованиях с участием большого числа испытуемых обнаружена сильная связь между физическими упражнениями и здоровьем мозга. Модели грызунов представляют полезный инструмент для изучения особенностей и механизмов, лежащих в основе устойчивости к стрессу, вызванному физической нагрузкой (Arnold et al., 2020). Недавнее исследование показало, что у мужчин среднего возраста длительные физические упражнения положительно влияют на нейропротекцию и противодействуют возрастным ухудшениям резилентности мозга путем активации оси SIRT-1—SIRT-3. Кроме того, SIRT-1 может также активировать нейрозащитные каскады, включающие протеостатические функции и нейротрофические механизмы резилентности против болезни Альцгеймера на мышиных моделях. Тиоредоксиновая система (Trx/TrxR) — важный регулятор состояния редокс-пары тиол—дисульфид, обеспечивающий клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз. Помимо регуляции экспрессии, активность TrxR также регулируется посттрансляционно с помощью TxNIP. Тем не менее недавно установили, что гидрокситирозол индуцирует нейрозащиту и клеточную антиоксидантную защиту посредством активации каскада Keap-1—Nrf-2—TrxR1.

Полифенолы растений (например, ресвератрол, гидрокситирозол, олеуропеин, сульфорафан, куркумин, а также гинкго билоба) за счет активации адаптивных ответов вызывают резилентность мозга и обеспечивают нейрозащиту против нейродегенерации. Все больше данных свидетельствует о том, что растительные полифенолы могут положительно влиять на здоровье, действуя горметинподобным образом за счет модуляции путей адаптивного ответа на стресс, таких как витагены, что делает концепцию гормезиса полностью применимой к области питания в целях противодействия болезням, ассоциированным с возрастом (Calabrese et al., 2018).

9.5. Выводы и перспективы

Резилентность — многофакторная система, которая включает физиологические параметры, эпигенетические модуляторы и нейробиологические маркеры. В этом разделе мы представили краткий обзор биологических механизмов, лежащих в основе устойчивости к стрессу, и изучили, как резилентность изменяется с возрастом. Последние исследования сосредоточены на биологической резилентности, вызываемой фитонутриентами, особенно витаминами и полифенолами растений. Активация механизмов стресс-ответа при умеренном и постоянном употреблении низких доз растительных полифенолов, в том числе передача сигналов H_2S , индуцируют витагены, запускающие механизмы резилентности мозга, эффективные для предотвращения нейровоспаления и связанного со старением когнитивного снижения, а также патогенеза нервно-психических расстройств, таким образом улучшая здоровье мозга и увеличивая продолжительность жизни животных и людей. Эпигенетические механизмы — ключ к пониманию последствий стресса в раннем детстве, таких как бедность, жестокое обращение, материнская, социальная и пищевая депривация, генетика, а также сексуальное насилие. Соответственно эпигеном — это маркер резилентности и здоровья мозга, способный сделать людей более устойчивыми к психическим заболеваниям из поколения в поколение. Таким образом, медицина будущего должна отстаивать важность клинического вмешательства на ранних этапах жизни для предотвращения неблагоприятных переживаний в раннем возрасте, которые имеют пожизненные последствия для физического и психического здоровья, посредством вмешательств, направленных не на изменение состояния, а на «перепрограммирование» мозга для более здорового функционирования и повышения резилентности.

Упомянутые выше данные подчеркнули важность превентивных стратегий, помогающих реализовать резилентность как многофакторную детерминанту здоровья мозга для перевода в клинические условия:

- психобиологические задачи, призванные вызвать устойчивую поведенческую реакцию;
- антиоксидантная терапия, повышающая резилентность;
- стратегии нейромодуляции, эффекты которых возможно увидеть посредством нейровизуализации цепей, обеспечивающих резилентность.

Старение — одна из самых серьезных проблем общественного здравоохранения, и его считают «опасной клеточной реакцией» на факторы окружающей среды или травмы, ведущие к развитию нейродегенеративных расстройств.

Определение индивидуальных биомаркеров резилентности может помочь охарактеризовать биологически уязвимых людей (например, детей, подвергшихся жестокому обращению) и устойчивых к стрессу людей, таких как долгожители, которые представляют лучшую модель долголетия и здорового старения.

Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить реальную важность нейробиологических механизмов, влияющих на гены-мишени, а также на эпигенетические и митохондриальные пути в определенных областях мозга, чтобы выяснить факторы резилентности, которые поддерживают здоровье мозга в ответ на стресс, раскрывают потенциал терапевтических вмешательств, способных эффективно повысить резилентность и таким образом управлять стрессом у уязвимой группы населения.

Список литературы

