

*Павлова В. А.,
студент 5 курс, факультет "Педиатрический"*

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Россия, г. Москва

Пономаренко Ю. А.,

студент 5 курс, факультет "Педиатрический"

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Россия, г. Москва

Валяев А.В.

студент, 5 курс, Международный факультет, специалитет «Педиатрия»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Савченко Д.В.,

студент 5 курс, Международный факультет, специалитет «Лечебное

дело»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Аннотация: По прогнозам, в ближайшие десятилетия распространенность болезни Альцгеймера (БА), наиболее распространенной причины слабоумия у пожилых людей, удвоится. Современные методы лечения БА устраняют симптомы или замедляют прогрессирующее снижение мозговых функций, но сопряжены со значительными неудобствами, рисками и затратами. Таким образом, для разработки новых стратегий профилактики и лечения БА необходимо лучшее понимание факторов риска и патофизиологии БА. Старение является наиболее важным фактором риска

БА. Выяснение молекулярных механизмов старения может предложить новые терапевтические цели. Хотя старение неизбежно, оно может ускоряться из-за избытка калорий и замедляться из-за их ограничения (ОК) или периодического голодания.

Таким образом, ОК может замедлять старение и снижать риск всех возрастных заболеваний, включая деменцию, вызванную БА. Литература о периодическом голодании и лечении полифенолами, — подтверждает эту гипотезу, основываясь на клинических результатах, а также биомаркерах старения. Необходимы дополнительные исследования, изучающие регуляцию старения и прогрессировании БА у человека, чтобы заполнить пробелы в нашем понимании и разработать более безопасные и эффективные стратегии профилактики и лечения БА.

Ключевые слова: старение, амилоид-бета; деменция; болезнь Альцгеймера; ограничение калорийности; периодическое голодание.

Annotation: *Alzheimer's disease (AD), the most common etiology of dementia in older adults, is projected to double in prevalence over the next few decades. Current treatments for AD manage symptoms or slow progressive decline, but are accompanied by significant inconvenience, risk, and cost. Thus, a better understanding of the risk factors and pathophysiology of AD is needed to develop novel prevention and treatment strategies. Aging is the most important risk factor for AD. Elucidating molecular mechanisms of aging may suggest novel therapeutic targets. While aging is inevitable, it may be accelerated by caloric excess and slowed by caloric restriction (CR) or intermittent fasting.*

As such, CR may slow aging and reduce the risk of all diseases of aging, including dementia due to AD. The literature on CR, intermittent fasting, and treatment with polyphenols such as resveratrol—a pharmacologic CR-mimetic—supports this hypothesis based on clinical outcomes as well as biomarkers of aging and AD. More studies exploring the role of CR in regulating aging and AD

progression in man are needed to fill gaps in our understanding and develop safer and more effective strategies for the prevention and treatment of AD.

***Key words:** aging; amyloid; Alzheimer's disease; caloric restriction; intermittent fasting.*

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА), постепенно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, является наиболее распространенной причиной слабоумия у пожилых людей. Деменцией, вызванной БА, в настоящее время страдают 6,7 миллиона человек американцев старше 65 лет, а распространенность БА, по прогнозам, удвоится и достигнет 12,7 миллионов к 2050 году [1]. По мере увеличения числа пожилых людей с БА возрастает и потребность в безопасных и эффективных стратегиях ее профилактики и лечения. Традиционные методы лечения обеспечивают лишь временный, симптоматический и паллиативный эффект.

Крайне необходимы новые стратегии профилактики и лечения БА. Хотя старение является наиболее важным фактором риска развития БА, молекулярные механизмы, связанные с возрастом, приводящие к патологиям головного мозга при БА, остаются неясными. Таким образом, для выявления новых молекулярных мишеней и регуляторных путей необходимо лучшее понимание патофизиологии БА с помощью доклинических исследований и исследований на людях. Здесь мы рассматриваем модуляцию старения путем ограничения потребления калорий (ОК) или периодического голодания у человека как потенциальную стратегию предотвращения или замедления прогрессирования БА и предлагаем исследования, призванные заполнить пробелы в наших современных знаниях.

Патофизиология и классификация болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера классифицируется по континууму: от доклинической стадии (нормальное сознание) до легкого когнитивного

расстройства (ЛКР) и, наконец, деменции (легкой, умеренной и тяжелой). Пациенты на доклинической стадии не имеют когнитивных признаков и симптомов, но имеют положительные биомаркеры БА, в то время как пациенты с ЛКР демонстрируют сохраненные функции, но когнитивное снижение, выходящее за рамки нормального старения. Деменция определяется как когнитивными, так и функциональными нарушениями. Патология БА включает прогрессирующее накопление и отложение аномальных белков в мозге, включая амилоид А β (бляшки) и фосфорилированный тау (клубочки), а также воспалительные реакции (глиоз) и потерю синапсов, нейротрансмиттеров и нейронов (атрофия). Клинически БА проявляется прогрессирующей амнезией (особенно эпизодической памяти), паузами в поиске слов и трудностями в выполнении сложных видов повседневной жизни, а на более поздних стадиях - более тяжелыми когнитивными нарушениями, ухудшающими все основные виды повседневной жизни.

Традиционно диагноз БА ставился на основании клинических признаков и симптомов и/или патологии при посмертном исследовании мозга. Однако недавно исследования показали отсутствие корреляции между клиническими проявлениями и ранними нейropатологическими изменениями (в частности, амилоидом) у людей с БА [2]. Это побудило изменить определение БА, включив в него более длительный клинико-биологический континуум, приводящий к деменции. Помимо традиционных клинико-патологических признаков, БА можно классифицировать по системе, которая включает биомаркеры БА, легко обнаруживаемые у живых людей: 1) бляшки, состоящие из А β /амилоида, 2) нейрофибриллярные клубки, состоящие из фосфорилированного тау, 3) новые биомаркеры, включая иммунную дисрегуляцию и синаптическую дисфункцию, и 4) нейродегенерацию. Эти биомаркеры могут быть использованы для скрининга, диагностики, прогноза, стадирования заболевания, оценки эффективности и поиска целей для новых методов лечения.

Факторы риска развития болезни Альцгеймера

Основными факторами риска развития БА являются: 1) старение, 2) генетика и семейный анамнез деменции или БА, и 3) сахарный диабет/ожирение/метаболический синдром (особенно в середине жизни). Старение и семейная история/генетика считаются немодифицируемыми факторами риска. Однако мы предполагаем, что старение (и БА) можно замедлить путем модуляции потребления калорий/метаболизма глюкозы через эпигенетическую регуляцию, что в конечном итоге изменит метаболизм Аβ и его последующие последствия. Таким образом, старение и генетика могут, по сути, быть модифицируемыми факторами риска. Старение, определяемое как изменение биологического параметра в зависимости от времени, несомненно, является наиболее важным фактором риска развития БА, возможно, из-за замедления клиренса Аβ в ЦНС (особенно при спорадической форме БА). Генетика и семейный анамнез деменции/ БА составляют второй по значимости фактор риска. Вариант АР0Е4 гена АроЕ является самым сильным генетическим фактором риска спорадической формы БА - формы, на которую приходится >95% случаев [3]. Хотя роль этого гена и белка в мозге до конца не выяснена, варианты АР0Е связаны с изменениями в экспрессии генов, в частности, с гомеостазом холестерина и транспортными сигнальными путями. Это приводит к аберрантным отложениям холестерина в олигодендроцитах и снижению миелинизации - что было обнаружено в посмертном мозге человека [4]. Что касается раннего семейного БА, то мутации в гене белка-предшественника амилоида (АРР) связаны с 10-15 % семейных случаев [5]. В астроцитах человека АРР участвует в эндоцитозе лигандов рецепторов липопротеинов низкой плотности, а также в гомеостазе холестерина [6]. Мутации в АРР могут приводить к нарушению метаболизма холестерина, что, возможно, способствует патогенезу БА.

Сахарный диабет и ожирение/метаболический синдром, особенно в среднем возрасте, являются третьими по значимости факторами риска

развития БА. На животных моделях постоянная гипергликемия приводит к хроническому воспалению и нейровоспалению [7]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих противодиабетические препараты, такие как метформин и глюкагоноподобный пептид-1, снижается риск сопутствующей БА, а также деменции [8]. Кроме того, диабет и ожирение связаны с провоспалительным состоянием из-за влияния диеты с высоким содержанием жиров. В мышинных моделях такая диета вызывает резистентность к инсулину, а также накопление в мозге агрегатов Аβ и гиперфосфорилированного тау [9].

Теории и механизмы старения

Старение происходит во всех живых организмах и обычно характеризуется снижением клеточных или тканевых функций с течением времени [10]. Хотя старение как таковое не очень хорошо изучено, исследования на животных и людях описывают несколько взаимосвязанных молекулярных, клеточных и системных механизмов старения, которые могут быть вовлечены в патогенез возрастных заболеваний, включая БА. На молекулярном уровне к старению причастны геномная нестабильность, эпигенетические изменения и окислительное повреждение [4, 10]. Геномная нестабильность, вызванная мутациями ДНК и нарушениями в репарации ДНК, также может способствовать развитию БА. В частности, повреждения ДНК превышают возможности репарации, что приводит к неправильной транслокации ДНК [4, 11]. По мере накопления повреждений ДНК в нейронах повышенный окислительный стресс и воспаление способствуют нейродегенерации, старению и развитию БА. Кроме того, старение влияет на эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, что приводит к повреждению ДНК и нейродегенерации, обе из которых способствуют прогрессированию БА [12].

Клеточные и системные механизмы также могут лежать в основе роли старения в развитии и прогрессировании БА. На клеточном уровне старение

может быть обусловлено истощением стволовых клеток и изменением межклеточной коммуникации [4, 13]. Олигомеризация А β также влияет на ключевые пути старения; эти нейротоксичные внеклеточные агрегаты нарушают передачу сигналов и синаптическую пластичность [15]. Наконец, на системном уровне старение может быть вызвано нарушением восприятия питательных веществ и хроническим воспалительным состоянием [4, 14].

Регулирование старения

Хотя старение может быть неизбежным, определенные факторы регулируют его течение. Старение может ускоряться при избытке калорий - эту идею подтверждает исследование, проведенное на людях и показавшее связь между ожирением и экспрессией 21 гена, связанного с БА [16]. Если состояния избытка калорий, включая диабет, ожирение и метаболический синдром, ускоряют старение, то его обратная сторона - ограничение калорийности (ОК) - может замедлить старение и предотвратить или отсрочить болезни старения. В то время как исследований, посвященных изучению влияния ОК на БА, на людях мало, доклинические исследования на животных моделях подтверждают эту гипотезу. У мышей длительное ОК оказывает нейропротекторное действие, вызывая аутофагию, что приводит к деградации А β и других агрегированных белков [17]. Более того, маркеры аутофагической активности одновременно повышаются, а перекисное окисление липидов и апоптоз снижаются в областях мозга, связанных с БА, когда мыши получают режим ОК через длительное прерывистое голодание [18].

Роль ограничения калорийности и ограниченного по времени приема пищи при болезни Альцгеймера.

Мы предполагаем, что ОК может быть безопасным и эффективным методом как для профилактики, так и для лечения людей, страдающих БА. Это предположение подтверждается следующими исследованиями на людях.

Ограничение калорийности

В специальном анализе изучался эффект снижения калорийности рациона на 25 % у здоровых взрослых людей, не страдающих ожирением, в течение двух лет [19]. Исследователи изучали изменения эпигенетических модификаций, связанных со старением. В анализе использовались известные алгоритмы для оценки биологического возраста и скорости старения на основе метилирования ДНК (DNAm) в образцах крови. ДНК-часы, которые оценивают биологический возраст на основе референтной популяции. Исследователи продемонстрировали, что значения существенно не отличаются между группами снижения калорийности и контрольной группой. В то время как ДНК часы оценивают биологический возраст, как количество лет биологического старения в течение одного календарного года. Анализ показал, что снижение калорийности на 25 % значительно уменьшило скорость старения [20]. Замедляя темпы старения посредством эпигенетических модификаций, ОК может снизить риск развития возрастных заболеваний, включая БА.

Прерывистое голодание

Из-за сложности соблюдения строгого протокола ОК у людей в некоторых исследованиях используется прерывистое голодание (ПГ) как более приемлемая альтернатива [20]. В продольном исследовании взрослых (60+) регулярное ПГ привело к улучшению средних показателей в тестах, оценивающих ментальные функции [19]. Хотя конкретные биомаркеры БА не оценивались, ПГ было связано с изменениями в окислительном стрессе, воспалении и целостности ДНК, которые имеют отношение к старению. В частности, у участников, которые регулярно занимались ПГ, наблюдалось повышение активности супероксиддисмутазы и снижение массы тела, уровня инсулина, С-реактивного белка и повреждений ДНК [20]. Таким образом, регулярные занятия ПГ у пожилых людей улучшили когнитивные функции, а также изменили маркеры старения.

Заключение

Если продолжительность жизни мухи составляет один день, то продолжительность жизни слона может превышать 100 лет. Очевидно, что продолжительность жизни и старение являются биологическими характеристиками, регулируемые генетикой и молекулярными сигнальными путями, которые могут быть использованы в качестве терапевтической мишени. Однако старение не признано болезнью. Таким образом, не существует одобренных методов лечения старения. Тем не менее, старение является важнейшим фактором риска развития множества заболеваний, включая деменцию и БА. По мере выявления молекулярных механизмов, регулирующих старение, и раскрытия сигнальных путей новые терапевтические мишени представляют собой альтернативный подход: вместо того чтобы бороться с одним заболеванием за раз, что приводит к неудобствам, затратам и риску полифармации, непосредственное влияние на старение может предотвратить или замедлить развитие нескольких, связанных с возрастом, заболеваний. ОК может стать многообещающим профилактическим или терапевтическим средством для людей, подверженных риску развития БА или уже находящихся в спектре БА. Однако современные данные ограничены, а исследования на людях малочисленны (отсюда и этот мини-обзор). В настоящее время необходимы дополнительные доклинические исследования и исследования на людях для выявления путей, регулируемых ОК, и имитирующих благоприятные эффекты ОК.

Гипотезы, связывающие ОК и потерю веса с изменениями биомаркеров старения и БА, могут предложить новые цели и стратегии лечения - и не только БА. Вновь открытые методы лечения могут быть безопасными и эффективными для профилактики и/или в качестве дополнения к утвержденным методам лечения лиц, страдающих БА. Стратегии профилактики и лечения, направленные на борьбу со старением, могут быть более безопасными и эффективными, чем существующие в настоящее время методы лечения, направленные на более низкие пути развития.

Библиографический список

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement. J Alzheimer Rep.* 19:1598–5. doi: 10.1002/alz.13016
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* (2018) 14:535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
3. Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* (2022) 7:391. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0
4. Blanchard JW, Akay LA, Davila-Velderrain J, von Maydell D, Mathys H, Davidson SM, et al. APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. *Nature.* (2022) 611:769–79. doi: 10.1038/s41586-022-05439-w
5. Bi C, Bi S, Li B. Processing of mutant β -amyloid precursor protein and the Clinicopathological features of familial Alzheimer's disease. *Aging Dis.* (2019) 10:383–03. doi:10.14336/AD.2018.0425
6. Fong LK, Yang MM, dos Santos CR, Reyna SM, Langness VF, Woodruff G, et al. Full-length amyloid precursor protein regulates lipoprotein metabolism and amyloid- β clearance in human astrocytes. *J Biol Chem.* (2018) 293:11341–57. doi: 10.1074/jbc.RA117.000441
7. Cummings J, Ortiz A, Castellino J, Kinney J. Diabetes: risk factor and translational therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* (2022) 56:5727–57. doi: 10.1111/ejn.15619
8. Liu P, Wang ZH, Kang SS, Liu X, Xia Y, Chan CB, et al. High-fat diet-induced diabetes couples to Alzheimer's disease through inflammation-activated C/EBP β /AEP pathway. *Mol Psychiatry.* (2022) 27:3396–09. doi: 10.1038/s41380-022-01600-z

9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*. (2023) 186:243–78. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001
10. Leandro GS, Sykora P, Bohr VA. The impact of base excision DNA repair in age-related neurodegenerative diseases. *Mutat Res*. (2015) 776:31–9. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.12.011
11. Ntsapi CM, Loos B. Neurons die with heightened but functional macro- and chaperone mediated autophagy upon increased amyloid- β induced toxicity with region- Yap et al. 10.3389/fneur.2024.1376104 *Frontiers in Neurology* 07 frontiersin.org specific protection in prolonged intermittent fasting. *Exp Cell Res*. (2021) 408:112840. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112840
12. Yamashima T, Seike T, Mochly-Rosen D, Chen C-H, Kikuchi M, Mizukoshi E. Implication of the cooking oil-preoxidation product hydroxynonenal for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. (2023) 15:1211141. doi: 10.3389/fnagi.2023.1211141
13. Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH. Review on Alzheimer's disease: inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *Int J Biol Macromol*. (2021) 167:382–94. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.192
14. Müller L, Power Guerra N, Stenzel J, Rühlmann C, Lindner T, Krause BJ, et al. Long-term caloric restriction attenuates β -amyloid neuropathology and is accompanied by autophagy in APP^{swe}/PS1^{delta9} mice. *Nutrients*. (2021) 13:985. doi: 10.3390/nu13030985
15. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. (2015) 85:1383–91. doi: 10.1212/WNL.0000000000002035
16. Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. (2017) 1403:142–9. doi: 10.1111/nyas.13431

17. Waziry R, Ryan CP, Corcoran DL, Huffman KM, Kobor MS, Kothari M, et al. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. *Nat Aging*. (2023) 3:248–57. doi: 10.1038/s43587-022-00357-y
18. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen P, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer’s disease. *J Neuroinflammation*. (2017) 14:1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0
19. Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, Shahar S, Ismail IS, Azam AA, et al. Intermittent fasting enhanced the cognitive function in older adults with mild cognitive impairment by inducing biochemical and metabolic changes: a 3-year progressive study. *Nutrients*. (2020) 12:2644. doi: 10.3390/nu12092644
20. Hernandez AR, Watson C, Federico QP, Fletcher R, Brotgandel A, Buford TW, et al. Twelve months of time-restricted feeding improves cognition and alters microbiome composition independent of macronutrient composition. *Nutrients*. (2022) 14:3977. doi: 10.3390/nu14193977