

Обзорение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2024, Т. 58, № 4-2, с. 20-28,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1041>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2024, Vol. 58, no 4-2, pp. 20-28,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1041>

Окислительный стресс и метаболический синдром при болезни Альцгеймера: поиски взаимосвязи

Залуцкая Н.М.¹, Дубинина Е.Е.¹, Гомзякова Н.А.¹, Ющин К.В.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия

Обзорная статья

Резюме. Статья рассматривает проблему болезни Альцгеймера (БА) с точки зрения взаимодействия двух важных патологических процессов: окислительного стресса и метаболических нарушений. Хотя гистопатологические изменения при ранней и старческой деменции однотипны, и оба варианта отнесены к БА, лица с ранним началом БА (РНБА) демонстрируют более агрессивное течение заболевания с быстрым нарастанием когнитивного дефицита и меньшим количеством сопутствующих морфологических изменений. Развитие БА с поздним началом БА (ПНБА) зависит от множества факторов окружающей среды, образа жизни и, в том числе, от функционирования общих механизмов адаптации, включая окислительно-восстановительную, иммунологическую и гормональную системы.

Особое внимание в статье уделяется роли метаболического синдрома (МС) как важного фактора риска не только сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, но и БА. Наличие МС у лиц старше 60 лет повышает риск развития деменции на 13% в возрасте до 60 лет, на 8% в возрасте 60-70 лет. Статья подчеркивает важность окислительного стресса (ОС), вызывающего окисление биомолекул и повреждение тканей, в патогенезе метаболических нарушений и развитии МС. Описаны возможные механизмы взаимосвязи процессов окислительного стресса и метаболических нарушений. Понимание механизмов развития БА и МС, а также их взаимосвязи, является ключевым для разработки эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные функции, окислительный стресс, метаболический синдром, системное воспаление, патогенез.

Информация об авторах:

Залуцкая Наталья Михайловна* — e-mail: nzalutskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5929-1437>

Дубинина Елена Ефимовна — e-mail: eedubinina@rambler.ru

Гомзякова Наталья Александровна — e-mail: astragothic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0300-0861>

Ющин Константин Владимирович — e-mail: ukvukv@mail.ru

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Как цитировать: Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Гомзякова Н.А., Ющин К.В., Незнанов Н.Г. Окислительный стресс и метаболический синдром при болезни Альцгеймера: поиски взаимосвязи. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:20-28. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1041>.

Конфликт интересов: Незнанов Н.Г. является главным редактором журнала.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Автор, ответственный за переписку: Залуцкая Наталья Михайловна — e-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Corresponding author: Natalia M. Zalutskaya — e-mail: nzalutskaya@yandex.ru

© Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Гомзякова Н.А., Ющин К.В., Незнанов Н.Г.



Oxidative stress and metabolic syndrome in Alzheimer's disease: the search for a relationship

Natalia M. Zalutskaya¹, Elena E. Dubinina¹, Natalia A. Gomzyakova¹, Konstantin V. Yushchin¹,
Nikolai G. Neznanov^{1,2}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Review article

Summary. The article addresses the problem of Alzheimer's disease (AD) from the perspective of the interaction between two important pathological processes: oxidative stress and metabolic disorders. Although histopathological changes in early and senile dementia are similar, and both variants are attributed to AD, individuals with early-onset AD (EOAD) demonstrate a more aggressive course of the disease with rapid cognitive decline and fewer concomitant morphological changes. The development of late-onset AD (LOAD) depends on multiple environmental factors, lifestyle, and, among other things, the functioning of general adaptation mechanisms, including redox, immunological, and hormonal systems.

The article pays special attention to the role of metabolic syndrome (MS) as an important risk factor not only for cardiovascular and cerebrovascular diseases but also for AD. The presence of MS in individuals over 60 years of age increases the risk of developing dementia by 13% under the age of 60 and by 8% between the ages of 60 and 70. The article emphasizes the importance of oxidative stress (OS), which causes oxidation of biomolecules and tissue damage, in the pathogenesis of metabolic disorders and the development of MS. Possible mechanisms of the relationship between oxidative stress processes and metabolic disorders are described. Understanding the mechanisms of AD and MS development, as well as their interrelation, is key to developing effective methods for preventing and treating these diseases.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, cognitive functions, oxidative stress, metabolic syndrome, systemic inflammation, pathogenesis.

Information about the authors

Natalia M. Zalutskaya* — e-mail: nzalutskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5929-1437>

Elena E. Dubinina — e-mail: eedubinina@rambler.ru

Natalia A. Gomzyakova — e-mail: astragothic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0300-0861>

Konstantin V. Yushchin — e-mail: ukvukv@mail.ru

Nikolai G. Neznanov — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

To cite this article: Zalutskaya NM, Dubinina EE, Gomzyakova NA, Yushchin KV, Neznanov NG. Oxidative stress and metabolic syndrome in Alzheimer's disease: the search for a relationship. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:20-28. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1041>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Nikolai G. Neznanov — Editor in Chief.

The study was performed within the framework of the state task of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

Драматический рост числа больных и отсутствие излечивающих терапевтических подходов возвело деменцию (ДМ) в ранг первоочередной проблемы общественного здравоохранения, поставив трудноразрешимые задачи перед социально-экономическими системами большинства стран мира [37]. Одной из важных детерминант прогнозируемого увеличения общемировой распространенности БА до 132 миллионов человек к 2050 году считается непропорциональный рост числа лиц пожилого возраста [27, 55]. Подобного рода тенденция характерна и для нашей страны [11].

Болезнь Альцгеймера (БА) в настоящее время считается причиной значимого повреждения когнитивного здоровья у почти 50 миллионов человек в мире [38]. Точная численность жителей РФ, страдающих деменцией, не известна, однако,

согласно оценкам, в 2020 г. количество больных БА составило примерно 1 % от общего числа жителей России, еще 0,8 % общей популяции занимали лица, страдающие деменцией сосудистой этиологии [1, 10].

В течение многих лет считалось, что болезнь Альцгеймера — это заболевание с началом деменции в пресенильном, «раннем» возрасте, и в этом состоит его отличие от старческой (сенильной) деменции, для которой свойственно позднее начало с доминированием симптомов нарушений памяти в клинической картине. Развитие сенильного варианта тяжелых когнитивных нарушений во многом ассоциировалось с процессом старения. Однако проведенные в 1960-х и 1970-х годах исследования показали, что гистопатологические изменения, обнаруживаемые при ранней и старческой деменции, однотипны, а потому оба

клинических варианта вероятно вызваны одним и тем же заболеванием — болезнью Альцгеймера [14, 29, 43]. Так два варианта деменции были объединены в одну нозологическую категорию с установленными клиническими критериями для диагностики БА.

И все же важным фактором риска развития БА считается возраст, распространенность и заболеваемость деменцией в когорте населения старше 60 лет по сравнению с группой младше 60 лет выше в 31 и 25,86 раз соответственно [9], причем заболеваемость увеличивается с 2/1000 в возрасте 65-74 лет до 37/1000 в возрасте 85+ [54] и удваивается каждые пять лет после 65 лет, с пиками в десятом десятилетии и небольшим снижением впоследствии [25].

Следует отметить, что именно возраст используется в МКБ-10 в качестве категориального маркера [12, 50], в соответствии с которым выделяют случаи с ранним (РНБА) и поздним (ПНБА) началом заболевания. Это деление условно и основано на пороговом значении возраста появления симптоматики, который обычно составляет 65 лет [12, 50].

В целом, лица, у которых БА развивается в более молодом возрасте, часто демонстрируют более агрессивное течение заболевания с быстрым нарастанием дефицита и более короткое относительное время выживания [13], имеют патогистологический профиль, характеризующийся «более чистой» картиной болезни Альцгеймера (бляшки и клубки) с меньшим количеством сосуществующих морфологических изменений по сравнению с пациентами с БА старшего возраста, что вероятно, можно объяснить большим значением генетических факторов при РНБА, оказывающих более сильное влияние или являющихся основными причинами заболевания у молодых больных [40].

Развитие же ПНБА зависит от широкого спектра факторов окружающей среды и во многом от образа жизни. Существует множество гипотез, предпринимающих попытки объяснения механизмов патогенеза БА, однако причины ее возникновения и пути развития остаются неясными. Тщательные исследования значения Аβ и тау-протеинов, проведенные в последние несколько десятилетий, полной уверенности в их ведущей роли не дали [46]. С повышенным риском развития БА с поздним началом ассоциировано хроническое повышение артериального давления [52]. Диабет 2 типа считается потенциальным фактором риска ПНБА. Инсулинорезистентность и нарушение регуляции обмена глюкозы могут отрицательно влиять на функцию мозга и способствовать развитию патологии БА [22]. Курение является значительным фактором риска БА с поздним началом. Считается, что оно способствует окислительному стрессу и воспалению, процессам, которые могут усугубить нейродегенерацию [23]. Повышенный уровень холестерина в среднем возрасте связан с повышенным риском БА в более позднем возрасте. Высокий уровень холестерина может способствовать накоплению бляшек Аβ в

мозге [47]. Регулярная физическая активность и соблюдение здоровой для сердца диеты могут помочь снизить риск БА с поздним началом [21]. Существует предположение, что различные комбинации факторов риска по-разному активируют патологический процесс при болезни Альцгеймера у разных пациентов, однако все они сходятся, в конце концов, на общем пути нейродегенеративного процесса [46].

Роль ОС в формировании МС у БА с когнитивными нарушениями

Жизнедеятельность организма, его связь с окружающей средой осуществляется за счет включения общих механизмов адаптации, таких как функционирование окислительно-восстановительной, иммунологической и гормональной систем, обладающих разной степенью активности в каждой ткани при общей направленности процессов в организме. Фактически любая клетка имеет свою сбалансированную защитную систему, позволяющую сохранить способность к выживанию организма в различных, меняющихся условиях существования. Любые изменения во внешней и внутренней средах организма сопровождаются поэтапной передачей сигналов за счет взаимодействия ряда посредников.

На первом этапе включаются первичные посредники, которые связываются с определенными рецепторами клеточных мембран. К первичным мессенджерам относятся факторы роста, гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры, нейротрофины и др. При поступлении сигнала рецептор функционирует как транспортный передатчик информации через различные вторичные мессенджеры. Вторичные посредники, в свою очередь, передают информацию на ключевые звенья метаболических процессов, которые можно охарактеризовать как третичное звено передачи сигнала в клетку. В целом, весь этот каскад клеточных сигнальных путей взаимодействий приводит к определенному физиологическому ответу, связанному с процессами пролиферации, дифференцировки, апоптоза, клеточной адгезии, свертывания крови и т. д. [5].

Для каждого человека характерен свой определенный уровень активности адаптационных систем, при этом определяющими факторами являются генетическая предрасположенность, условия жизни, возраст, характер питания и т. д. Это касается и свободно-окислительных процессов, обеспечивающих приспособление и выживание организма в экстремальных условиях. Развитие окислительного стресса (ОС) сопровождается окислением поврежденных биомолекул (белков, липидов, углеводов) с последующим их обновлением и поддержанием соответствующего метаболического уровня, необходимого для сохранения функциональной активности тканей [5]. Однако в процессе жизнедеятельности организма и его старения происходит истощение защитных механизмов и нарастание окислительных повреждений ткани, ОС приобретает прогрессирующий

и нарастающий характер независимо от условий окружающей среды и эффектов антиоксидантной терапии, нарастают повреждения за счет активных форм кислорода (АФК) клеточных мембран и генетического аппарата, ослабление функции защиты со стороны антиоксидантной системы (АОС).

Окислительный стресс считается «матерью» многих грозных заболеваний человека. [15]. Так, окислительное повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот, вызывающих необратимые повреждения тканей, является одним из центральных звеньев патогенеза болезни Альцгеймера. Атаке свободно-радикальных соединений подвергаются все уровни клеточных структур, но, в первую очередь, мембраны нервных клеток — поскольку они богаты полиненасыщенными липидами, то оказываются особенно чувствительными к окислению, что приводит к накоплению липопероксидов [2], которое сопровождается нарушением функции мембранных рецепторов, снижением их чувствительности. Интенсивная генерация АФК в нервной ткани при БА связана с нарушениями системы тканевого дыхания митохондрий, метаболизма арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантиноксидазы, с воспалительной реакцией в микроглии [31, 45].

Интенсификация процессов окислительной модификации мембран нейронов приводит к изменению способности генерировать, проводить и воспроизводить нервный импульс, деятельность рецепторных, медиаторных и энергетических систем. При БА, которая протекает на фоне ОС, наиболее глубоким окислительным разрушениям в первую очередь подвергаются теменно-височные и лобные доли, которые играют огромную роль в процессах мышления, запоминания и познания. С ОС связаны возникновение очаговых нейродегенеративных поражений в области пирамидальных нейронов гиппокампа и холинергических нейронов. БА сопровождается дегенерацией большого числа подкорковых нейронов, холинергические терминалы которых широко распространены в мозге, снижением ключевого фермента синтеза ацетилхолина, дефицитом крупных пирамидальных нейронов, скоплением бета-амилоида и тау. Последние являются основными медиаторами БА. При БА ОС ускоряет агрегацию бета-амилоида. Фибриллярный бета-амилоид может способствовать генерации свободных радикалов и усилению окислительного повреждения нейронов. Следует отметить нарушение функции глутаматных рецепторов, что приводит к интенсивному высвобождению глутамата, повышению цитозольного уровня Са⁺⁺ и проявлению его токсического действия. Эксайтотоксическое действие глутамата при БА является причиной гибели нейронов [4]. Фактически все это способствует в условиях ОС формированию МС Метаболический синдром представляет собой группу факторов, включающую резистентность к инсулину, дислипидемию, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию [28, 35]. МС рассматривается в качестве одного из

факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3]. МС сам по себе, а также ожирение и резистентность к инсулину являются возможными причинами развития деменции, особенно БА [53].

Хотя патогенетические механизмы метаболического синдрома до сих пор остаются малоизученными, а точную причину его развития до настоящего времени идентифицировать не удалось, все больше исследований подтверждают тот факт, что окислительный стресс, хроническое воспаление и нарушенный ангиогенез являются важными причинами его развития. Можно утверждать, что МС фактически формируется в условиях ОС, который очевидно оказывает влияние на степень его выраженности. Связи МС с ОС посвящены многочисленные исследования, однако, большинство доступных публикаций не содержит четкого изложения представлений о самих молекулярных механизмах возникновения этого состояния и роли нарушения окислительно-восстановительных процессов, причем, предполагается, что хроническая гипергликемия становится причиной окислительного стресса в тканях склонных к осложнениям у пациентов с диабетом [41]. Имеются данные, что по мере увеличения запасов висцерального жира адипоциты генерируют повышенные уровни активных форм кислорода [34]. Существуют гипотезы, что два состояния (ОС и ожирение) можно рассматривать как взаимно причинно-следственно связанные друг с другом [20, 30].

Мы же предполагаем, что ОС является главной, ключевой причиной формирования метаболического синдрома. Эффекты ОС сказываются на всех этапах передачи сигнала: на уровне первичного мессенджера инсулина, вторичных мессенджеров, в качестве которых выступает перекись водорода, продукты пероксидации липидов, и третичного звена этого процесса. С последним связано нарушение окислительно-восстановительного статуса, энергетического баланса, метаболизма углеводов, липидов и белков [32].

В публикациях последних лет инсулинорезистентность рассматривается как одна из основных причин развития МС [6, 36]. По всей вероятности, ее формированию способствует именно ОС. Так, радикально-токсические соединения, с одной стороны, могут вызывать окислительную деструкцию самого инсулина, с другой — оказывать влияние на структуру его рецепторов. Все это приводит к нарушению взаимодействия инсулина со своим рецептором и нарушению функционирования последнего. Кроме того, пероксидация мембранных фосфолипидов приводит к образованию гидропероксидов, которые могут не только инактивировать белки, но и изменять физические свойства мембраны. Считают, что интенсивный распад фосфолипидов клеточных мембран является ранним признаком развивающейся нейродегенерации [26].

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 осуществляют свои эффекты на метаболические процессы в клетке через протеин-тирозинки-

назные рецепторы (Protein reseptyrosinekinase-linked receptors - PTKRs), которые являются компонентами PTKRs 3-киназного сигнального каскада, и семейства митоген-активированных протеинкиназ (МАР-киназ) ERK1/2. Через вторичные мессенджеры эти каскады участвуют в регуляции метаболизма гликогена, синтеза липидов, синтезе белков, генной транскрипции и роста клеток, апоптозе и воспалении. Фактически PTKRs 3-киназный сигнальный каскад, компонентом которого является PI3K — Akt, известный как протеинкиназа В (PKB), является один из главных путей, используемых инсулиновым рецептором для регуляции хранения и расходования энергетических запасов клетки. Другой путь предусматривает участие PKB и ERK 1/2 сигнального каскада в регуляции клеточного цикла и его запуска. Параллельно PKB и ERK1/2 сигнальные системы вызывают торможение отдельных компонентов апоптоза. Так, с PI3K системой связано модулирование апоптоза за счет снижения экспрессии проапоптотического фактора Bim, инактивации проапоптотического фактора Bad за счет фосфорилирования в области Ser-136 [18, 19]. Активированная форма PKB также стимулирует активность или экспрессию антиапоптотических белков, включая BCL2. Это способствует поддержанию сбалансированного соотношения процессов пролиферации и апоптоза, что является одним из основополагающих факторов поддержания нейрогенеза и синаптической пластичности нервной ткани. Инсулин поддерживает баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, уменьшая уровень внеклеточного глутамата.

Уровень интеллекта, формирование памяти, по-видимому, определяется степенью проницаемости клеточных мембран, богатых ненасыщенными жирными кислотами. Инсулин, вероятно, участвует в процессах обучения и формировании памяти, о чем свидетельствует большое количество рецепторов инсулина в гиппокампе и средней височной коре [16]. С эффектами инсулина связано повышение активности АОС. Так, он повышает уровень мочевой кислоты, одного из водорастворимых антиоксидантов, и участвует в поддержании высокой активности тиоловой антиоксидантной системы. Рецепторы инсулина обнаружены в лимбических структурах обонятельных луковицах, гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, перегородке, коре головного мозга — отделах, вовлеченных в когнитивное функционирование человека [16].

Учитывая многосторонние эффекты инсулина в отношении метаболических процессов в мозге, инсулинорезистентность рассматривают как фактор риска болезни Альцгеймера, который обозначают как «диабет 3 типа» [24]. Фактически и БА, и МС развиваются на фоне ОС. Нервная ткань является особенно чувствительной к активным формам кислорода (АФК) и, соответственно, при состоянии МС ОС становится причиной развития нейродегенеративных и когнитивных расстройств. Известно, что инсулин в норме способ-

ствует выведению β -амилоида из мозговой ткани в цереброспинальную жидкость, кроме того, он снижает синтез β -амилоида в мозге [48]. Инсулинорезистентность способствует накоплению амилоидного β -пептида, образованию его агрегатов и aberrантному фосфорилированию tau [42, 49], нарушению структуры рецепторов и потере нейронов. МС ассоциирован со снижением когнитивных и микроструктурных изменений целостности белого вещества в середине жизни [36, 51].

Анализируя особенности метаболических процессов при инсулинорезистентности, следует отметить особую значимость нарушения энергетического обмена и эксайтотоксичности [7]. Состояние иммунорезистентности при МС сопряжено в первую очередь с нарушением энергетического баланса. Известно, что для нейродегенеративных процессов характерно нарушение функциональной активности митохондрий, что приводит к снижению уровня энергии, дополнительной генерации АФК и повышению чувствительности к воздействию возбудимых аминокислот. В нервной ткани основным источником энергии является глюкоза. При МС уровень глюкозы в мозговой ткани характеризуется высокой степенью вариабельности на фоне выраженной гипергликемии. Возможно, это связано с нарушением структуры мелких сосудов эндотелиальных клеток. Одной из причин этого процесса является нарушение структурной организации капиллярных белков, связанной с их окислением в условиях ОС или гликированием за счет гипергликемии. В условиях инсулинорезистентности это становится одной из причин нарушения поступления глюкозы в мозг через ГЭБ [3].

Другой причиной является повышения уровня гликозилированного гемоглобина, что, в свою очередь, приводит к нарушениям поступления кислорода. Особенно чувствительным к этим изменениям являются гиппокамп и лобные доли мозга в связи с высокой потребностью в энергии и высокой функциональной активностью [8, 17, 33, 39]. Все это отражается в усугублении когнитивных нарушений при БА.

Вместе с тем, на фоне ОС МС способствует дополнительному нарушению энергетического метаболизма, приводящей к гипоксии мозговой ткани и интенсивной гибели нейронов [31]. Для МС характерно нарушение не только углеводного, но липидного обмена, проявляющегося в абдоминальном ожирении и гиперлипидемии. С жировой тканью связаны синтез провоспалительных тканевых медиаторов, фактора некроза опухолей, а это, в свою очередь, приводит к блокированию периферических рецепторов к инсулину и развитию системной воспалительной реакции. С последней при МС возрастает риск когнитивных нарушений [6]. С ЛПНП связывают накопление бета-амилоида в мозговой ткани [26, 51].

Таким образом, биохимические показатели МС отражают глубокие метаболические изменения обменных процессов в тканях. Фактически мы наблюдаем нарушение общих механизмов

адаптации, включающих окислительно-восстановительную, иммунологическую и гормональную системы, обладающих разной степенью интенсивности в каждой ткани при общей целенаправленности процессов в организме. Соответственно, при назначении соответствующей симптоматической медикаментозной терапии следует учитывать необходимость контролировать и поддерживать состояние ключевых адаптационных систем окислительно-восстановительных, иммуно-воспалительных и гормональных с целью профилактики углубления патологического состояния.

Заключение

Таким образом, процессы старения организма, развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА, и МС развиваются на фоне ОС. ОС является причиной окислительной деструкции белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот. Это в свою очередь приводит к нарушению структурных организаций клеток, и соответственно к нарушению функционирования рецепторного ап-

парата на уровне первичных, вторичных мессенджеров и третичного звена передачи информации на ключевые звенья клеток. Исходя из этого мы считаем, что МС следует анализировать в первую очередь с позиций степени выраженности состояния ОС в организме, а не рассматривать его в перечне компонентов МС. Именно от интенсивности ОС, активности антиоксидантной системы и способности своевременной ее мобилизации зависит степени проявления отдельных компонентов МС.

Исходя из этого напрашивается следующее возможное предложение о проведении в будущем своевременного диагностического комплексного обследования здорового населения с целью оценки состояния окислительно-восстановительной, воспалительно-иммунологической и гормональной систем. Возможно, это позволит прогнозировать в будущем возможность формирования МС или развития определенных нейродегенеративных заболеваний и проведение соответствующих профилактических мероприятий.

Литература / References

1. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(6-2):87-95. Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvyuski. 2017;117(6-2):87-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176287-95>
2. Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Телешева И.Б., Малиновская Н.В., Турыгин В.В. Возрастная динамика липопероксидации в различных отделах центральной нервной системы. Физиология человека. 2005;31(2):108-115. Volchegorskii IA, Shemyakov SE, Telesheva IB, Malinovskaya NV, Turygin VV. Age-related changes in lipid peroxidation in various structures of the central nervous system. Fiziologiya cheloveka. 2005;31(2):108-115. (In Russ.).
3. Ганькина О.А., Левин О.С., Ильясова Ф.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2016;29:16-22. Gankina OA, Levin OS, Ilyasova FN. Cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. Effektivnaya farmakoterapiya. 2016;29:16-22. (In Russ.).
4. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинко-биохимические аспекты. Под общей ред. Е.Е. Дубинина. СПб.: Мед. Пресса; 2006. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noj aktivnosti kletok: (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie): fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty. Pod obshchey red. E.E. Dubinina. SPb.: Med. Pressa; 2006. (In Russ.).
5. Дубинина Е.Е., Щедрин Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть I. Успехи физиологических наук. 2018;49:28-49. Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. The main biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part I. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2018;49:28-49. (In Russ.).
6. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения и метаболический синдром. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016;4(121):14-21. Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Cognitive impairment and metabolic syndrome. Doktor. Ru. Nevrologiya Psihiatriya. 2016;4(121):14-21. (In Russ.).
7. Зорина И. И. Нейропротекторное действие инсулина на моделях in vitro и in vivo и его возможные механизмы: специальность 03.01.04 «Биохимия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. СПб; 2020. Zorina I.I. Nejroprotektornoe dejstvie insulina na modelyah in vitro i in vivo i ego vozmozhnye mekhanizmy: special'nost' 03.01.04 «Biohimiya»: dissertatsiya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskikh nauk. SPb; 2020. (In Russ.).
8. Левин О.С., Рустамова Ф.Н. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2010;1:58-63. Levin OS, Rustamova FN. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Effektivnaya

- farmakoterapiya. *Endokrinologiya*. 2010;1:58-63. (In Russ.).
10. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилых возраста в Санкт-Петербурге : специальность 14.00.18 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб; 2008.
Sluchevskaya S.F. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika i organizaciya mediko-social'noj pomoshchi psichicheski bol'nym pozhilogo vozrasta v Sankt-Peterburge : special'nost' 14.00.18 : dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. SPb; 2008. (In Russ.).
11. Ткачева О.Н. Гериатрия. Национальное руководство. Под общей редакцией О.Н. Ткачева, Е. В. Фролова, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
Tkacheva O.N. Geriatriya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod obshchej redakciej O.N. Tkacheva, E. V. Frolova, N.N. Yahno. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
12. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 г. № 164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» [<http://government.ru>]. government; 2016 [обновлено 5 февраля 2016; процитировано 13 октября 2024].
Доступно: <http://government.ru/docs/all/105372/>
13. Barber IS, Braae A, Clement N, Patel T, Guetta-Baranes T, Brookes K, Medway C, Chappell S, Guerreiro R, Bras J, Hernandez D, Singleton A, Hardy J, Mann DM; ARUK Consortium; Morgan K. Mutation analysis of sporadic early-onset Alzheimer's disease using the NeuroX array. *Neurobiol Aging*. 2017;49:215.e1-215.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.008>
14. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3(1):1.
<https://doi.org/10.1186/alzrt59>
15. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797-811.
<https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797>
16. Cacciapuoti F. Oxidative Stress as "Mother" of Many Human Diseases at Strong Clinical Impact. *J Cardiovasc Med Cardiol*. 2016;3(1):001-006.
<https://doi.org/10.17352/2455-2976.000020>
17. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(4):2019-22.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0336073100>
18. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009;66(3):300-5.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.27>
19. Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell*. 1997;91(2):231-41.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80405-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80405-5)
20. del Peso L, González-García M, Page C, Herrera R, Nuñez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science*. 1997;278(5338):687-9.
<https://doi.org/10.1126/science.278.5338.687>
21. Deng G, Su JH, Ivins KJ, Van Houten B, Cotman CW. Bcl-2 facilitates recovery from DNA damage after oxidative stress. *Exp Neurol*. 1999;159(1):309-18.
<https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7145>
22. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):720. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>
23. Diniz Pereira J, Gomes Fraga V, Moraes Santos AL, Carvalho MDG, Caramelli P, Braga Gomes K. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *J Neurochem*. 2021;156(6):753-776.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15166>
24. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3 Suppl):122-45.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>
25. Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4354.
<https://doi.org/10.3390/ijms24054354>
26. Farfel JM, Yu L, Boyle PA, Leurgans S, Shah RC, Schneider JA, Bennett DA. Alzheimer's disease frequency peaks in the tenth decade and is lower afterwards. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):104.
<https://doi.org/10.1186/s40478-019-0752-0>
27. Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA. Biochemical aspects of neurodegeneration in human brain: involvement of neural membrane phospholipids and phospholipases A2. *Neurochem Res*. 2004;29(11):1961-77.
<https://doi.org/10.1007/s11064-004-6871-3>
28. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolikis A, Cohen A, Kirk A, Pearson D, Pringsheim T, Venegas-Torres A, Jetté N. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):51-82.
<https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
29. Hernandez-Baixaui J, Quesada-Vázquez S, Mariné-Casado R, Gil Cardoso K, Caimari A, Del

- Bas JM, Escoté X, Baselga-Escudero L. Detection of Early Disease Risk Factors Associated with Metabolic Syndrome: A New Era with the NMR Metabolomics Assessment. *Nutrients*. 2020;12(3):806. <https://doi.org/10.3390/nu12030806>
30. Katzman R. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. *Arch Neurol*. 1976;33(4):217-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500040001001>
31. Kikuchi H, Furuta A, Nishioka K, Suzuki SO, Nakabeppu Y, Iwaki T. Impairment of mitochondrial DNA repair enzymes against accumulation of 8-oxo-guanine in the spinal motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2002;103(4):408-14. <https://doi.org/10.1007/s00401-001-0480-x>
32. Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V. Oxidative stress and metabolic syndrome: cause or consequence of Alzheimer's disease? *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:497802. <https://doi.org/10.1155/2014/497802>
33. Mahjoub S, Masrour-Roudsari J. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J Intern Med*. 2012;3(1):386-96.
34. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):685-711. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.001>
35. Nagley P, Zhang C, Lim ML, Merhi M, Needham BE, Khalil Z. Mitochondrial DNA deletions parallel age-linked decline in rat sensory nerve function. *Neurobiol Aging*. 2001;22(4):635-43. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00228-7](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00228-7)
36. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol*. 2008;61(6):697-706. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.048363>
37. Otero-Losada M, Marseglia A, Blanco Calvo E, Capani F. Editorial: Neurological comorbidity in metabolic syndrome. *Front Neurosci*. 2023;17:1263570. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1263570>
38. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
39. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
40. Schrijvers EM, Witteman JC, Sijbrands EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2010;75(22):1982-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6>
41. Sirkis DW, Bonham LW, Johnson TP, La Joie R, Yokoyama JS. Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2674-2688. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01531-9>
42. Sheikh-Ali M, Chehade JM, Mooradian AD. The antioxidant paradox in diabetes mellitus. *Am J Ther*. 2011;18(3):266-78. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181b7badf>
43. Stanciu GD, Bild V, Ababei DC, Rusu RN, Cobzaru A, Paduraru L, Bulea D. Link Between Diabetes and Alzheimer's Disease due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages. *J Clin Med*. 2020;9(6):1713. <https://doi.org/10.3390/jcm9061713>
44. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci*. 1968;7(2):331-56. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(68\)90154-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(68)90154-8)
45. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970;11(3):205-42. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(70\)90063-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(70)90063-8)
46. Trostchansky A, Quijano C, Yadav H, Kelley EE, Cassina AM. Interplay between Oxidative Stress and Metabolism in Signalling and Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3274296. <https://doi.org/10.1155/2016/3274296>
47. Valdez-Gaxiola CA, Rosales-Leycegui F, Gaxiola-Rubio A, Moreno-Ortiz JM, Figueroa LE. Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease: Two Sides of the Same Coin? *Diseases*. 2024;12(6):110. <https://doi.org/10.3390/diseases12060110>
48. Xu C, Apostolova LG, Oblak AL, Gao S. Association of Hypercholesterolemia with Alzheimer's Disease Pathology and Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1305-1311. <https://doi.org/10.3233/JAD-191023>
49. Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, Schwartz MW, Plymate S, Craft S. Insulin increases CSF Abeta42 levels in normal older adults. *Neurology*. 2003;60(12):1899-903. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
50. Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021;15:687157. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.687157>
51. Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(1):59-64. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.221>
52. Yaffe K, Bahorik AL, Hoang TD, Forrester S, Jacobs DR Jr, Lewis CE, Lloyd-Jones DM, Sidney S, Reis JP. Cardiovascular risk factors and accelerated cognitive decline in midlife: The CARDIA Study. *Neurology*. 2020;95(7):e839-e846. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010078>

53. Yaffe K, Vittinghoff E, Hoang T, Matthews K, Golden SH, Zeki Al Hazzouri A. Cardiovascular Risk Factors Across the Life Course and Cognitive Decline: A Pooled Cohort Study. *Neurology*. 2021;96(17):e2212-e2219. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011747>
54. Zuin M, Roncon L, Passaro A, Cervellati C, Zuliani G. Metabolic syndrome and the risk of late onset Alzheimer's disease: An updated review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(8):2244-2252. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.03.020>
55. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14:367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
56. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2020;16:391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>

Сведения об авторах:

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Дубинина Елена Ефимовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории биохимических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: eedubinina@rambler.ru.

Гомзякова Наталья Александровна — м.н.с. отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: astragothic@gmail.com

Ющин Константин Владимирович — заведующий КДЛ отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ukvukv@mail.ru

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: spbinst@bekhterev.ru

Поступила 16.09.2024

Received 16.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024