

А.В. Рубинский^{1, 2}, Н.И. Чалисова^{2, 3}, Н.С. Линькова^{2, 4}, В.Н. Марченко¹

ВОЗРАСТНАЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: miayu@yandex.ru; ³ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ⁴ Белгородский национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Концепция жизнеспособности человека создана для поиска новых подходов к повышению благополучия лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Жизнеспособность человека основывается на физиологических механизмах поддержания гомеостаза и способности органов и тканей к регенерации. Выявление корреляции факторов окружающей среды и уровня реактивности организма является важным аспектом в оценке жизнеспособности и способствует увеличению продолжительности жизни человека. В основе возрастной жизнеспособности лежат нейрофизиологические механизмы защитных процессов на разных уровнях, включая нейронные сети и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, *MANF*, *TIMP-2*, адропина, ирисина, *CCL2*, *CCLR2*, *β2M*. Исследование медицинских, психологических, социальных показателей жизнеспособности будет способствовать разработке новых подходов к коррекции возрастной патологии.

Ключевые слова: жизнеспособность, регуляция, нейровегетативная система, старение

Старение организма является одной из самых сложных проблем в медицине и биологии. Процесс старения — это постепенная инволюция тканей и нарушение функций организма. Одной из приоритетных задач современной геронтологии и гериатрии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии. Исследования в этой области направлены на достижение увеличения средней продолжительности здоровой жизни и сохранение активного долголетия. В настоящее время имеется концепция, что видовой предел продолжительности жизни животных и человека примерно на 30–40% превышает среднюю длительность жизни [24]. Невозможность достижения видового предела продолжительности жизни обусловлена воздействием на организм различных неблагоприятных факторов. Исследование, а также создание

эффективных средств, способствующих достижению видового предела продолжительности жизни и повышению уровня возрастной жизнеспособности, является одной из наиболее актуальных проблем современной геронтологии [3].

Таким образом, актуальным для изучения становится процесс адаптации организма к внутренним и внешним неблагоприятным факторам. Данный процесс осуществляется единой защитной системой организма, функционирование которой связывают со стрессом. Поэтому является актуальным понимание механизмов стресса, которые позволят установить новые подходы к диагностике и лечению полиморбидной патологии у пациентов старших возрастных групп [29]. Кроме того, в настоящее время описано достаточно много заболеваний, отрицательно влияющих на активное долголетие, происхождение которых связывают со стрессом. Последствия дезадаптивных реакций на стресс у людей могут наблюдаться как в отношении психического здоровья [21], так и в развитии или обострении соматических заболеваний. В окончательном варианте, стресс — это состояние угрозы гомеостазу в ответ на переживания, вызванные физическими, эмоциональными и психологическими проблемами.

За последнее десятилетие становится все более очевидным, что компенсация негативных последствий после сильного или длительного стресса является высоко адаптивным процессом [28]. В зависимости от условий и включения «аварийных» систем адаптивный ответ занимает относительно короткий период времени. При включении на более длительный период часто возникают перегрузки различных систем организма, приводящие к нарушению образа жизни [26, 30].

Исследования, проводимые в последние время, все шире раскрывают роль психосоциальных защитных факторов. Поэтому все актуальнее в геронтологии становится биопсихосоциальный подход, который можно реализовать через понятие жизнеспособности [36]. Становится ясно, что жизнеспособность определяется уникальными процессами, которые защищают организм от стресса, а не только отсутствием патологических реакций, которые возникают у более восприимчивых людей. При этом психосоциальные и биологические изменения для жизнеспособности различны в зрелом и пожилом возрасте [20].

Концепцию жизнеспособности трудно операционализировать, поскольку она включает множество расходящихся поведенческих, нервных, молекулярных и гормональных фенотипов. Изучение жизнеспособности человека по-прежнему остается в основном описанием биологических факторов, связанных с более успешными реакциями на преодоление стресса. Одно из направлений изучения адаптивных копинг-механизмов с параллельным описанием коррелятивных нейроэндокринных маркеров связано с психологическим фенотипом жизнеспособности [34].

С этой точки зрения наиболее интересна динамика показателей жизнеспособности как фактора противодействия стрессорам, включающим активную регуляцию нейровегетативных и поведенческих систем, направленных на поддержание гомеостаза, а не отсутствие дезадаптивных изменений [34], то есть способности человека успешно преодолевать семейные, межличностные, финансовые проблемы, проблемы со здоровьем, физическую нагрузку и связанные с ними эмоциональные реакции [37]. В качестве подходов к повышению возрастной жизнеспособности рассматривается терапия метаболического синдрома, офтальмологической патологии, синдрома старческой астении [4, 11, 12]. Это открывает перспективы для наиболее полного и эффективного использования ресурсов организма лиц среднего, пожилого и старческого возраста [2].

Другими словами, жизнеспособность — это способность адаптивных систем к их исходному функционированию в результате преодоления трудностей с последующим восстановлением, но на другом уровне (*рисунк*). Более того, различия поведенческих стратегий жизнеспособности опосредованы не только психологическими факторами, но и биомедицинскими показателями — по-

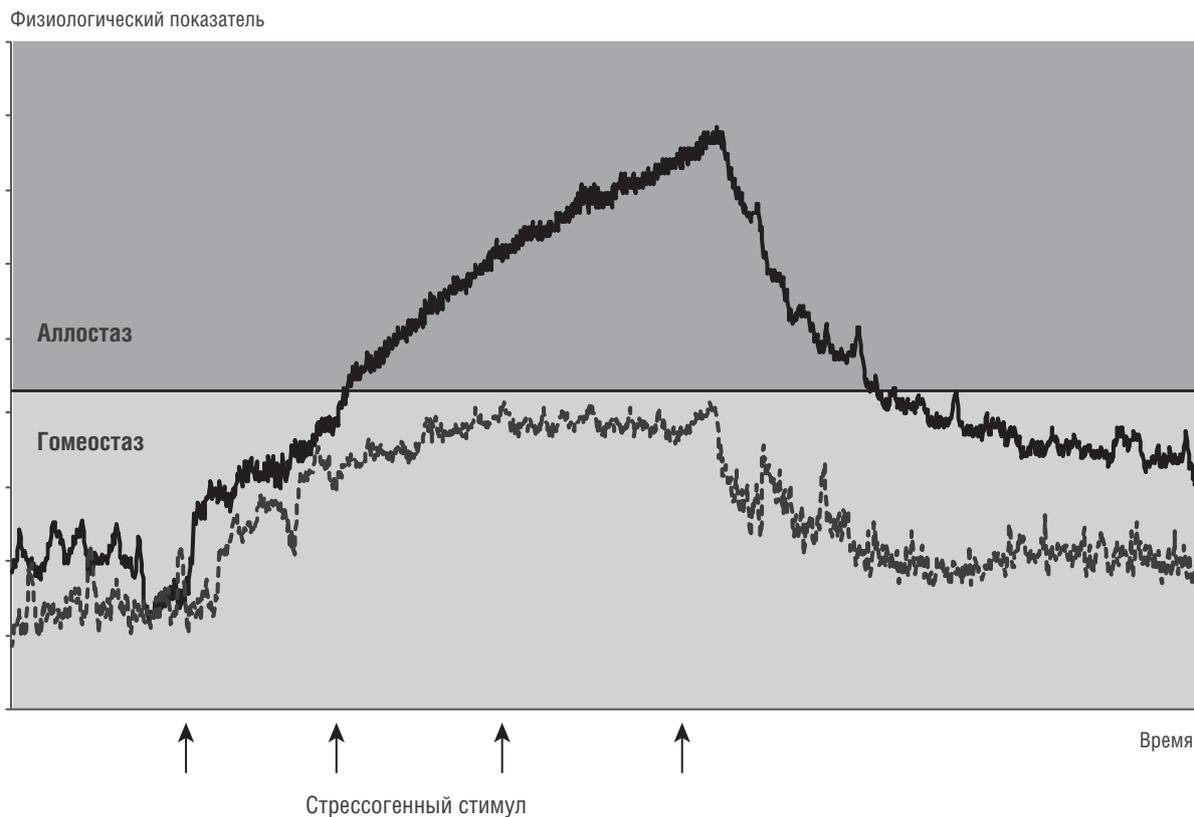
лом, возрастом, особенностями развития, наличием заболеваний [18, 42]. В основе возрастной жизнеспособности лежат нейрофизиологические механизмы защитных процессов на разных уровнях, включая системы реагирования. При изучении этих механизмов выявляют различия в функциях нейронных сетей, эпигенетических механизмах, иммунных реакциях, связанных с возрастом.

Молекулярные и нейробиологические механизмы, лежащие в основе жизнеспособности, еще предстоит выяснить. Исследования, приоткрывающие эту актуальную тему, ставят больше вопросов, чем дают ответов. Этого и следовало ожидать, учитывая сложность и неоднозначность взаимосвязи психических и физиологических механизмов адаптации. Тем не менее, новые подходы могут появиться на основе базовых сведений о механизмах возрастной жизнеспособности. В обзоре собраны данные по трансляционным подходам к возрастной жизнеспособности, имеющие значение для клинической практики.

Физиологические механизмы жизнеспособности

Прогресс клинической медицины и геронтологии во многом зависит от исследований молекулярной медицины, проводимых на уровне биологически активных молекул и генов. Понимание механизмов адаптации в первую очередь связывают с нейробиологическими и нейроиммунными механизмами жизнеспособности, описанными в экспериментальных работах. Однако не до конца изучены модуляторные механизмы, позволяющие понять как ось мозг—тело действует на жизнеспособность или, наоборот, не справляется со стрессом с биохимической и биологической точки зрения. С клинической точки зрения, неспособность такого рода увеличивает риск развития и рецидива состояний и заболеваний, таких как выгорание, стрессовое расстройство и депрессия, а также усугубляет нейродегенеративные и соматические сопутствующие заболевания, особенно у пожилых людей [29].

Основным фактором взаимодействия систем на любом уровне является синергизм регуляторных механизмов. На уровне организма ключевую роль отводят вегетативной нервной системе и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обеспечивающей гомеостаз путем координации нейроповеденческих реакций на угрозу и другие стрессоры. Гомеостаз определяется как поддержание внутренней среды, включающей физиологические пара-



Регуляция жизнеспособности в условиях гомеостаза и аллостаза.

Нижняя кривая — физиологический ответ на стрессогенный стимул без напряжения регуляторных систем; верхняя кривая — физиологический ответ при действии стрессогенного стимула с напряжением регуляторных систем

метры — ЧСС, АД, температура тела и уровень глюкозы в крови — в определенном узком диапазоне [16].

Согласно представлениям, гомеостаз поддерживается путем мониторинга жизненно важных физиологических параметров на уровне постоянных значений с помощью механизмов обратной связи. Благодаря гомеостазу системы организма защищены от стрессовых событий [32]. Гомеостаз необходим в первую очередь для предупреждения неблагоприятного исхода в целом. В связи с этим важно исследовать жизнеспособность на различных иерархических уровнях, начиная от молекулярно-клеточного. Для жизнеспособности клеток и тканей наиболее значима синхронизация действия биологически активных веществ (БАВ).

Благодаря широкому использованию средств измерения стало понятно, что физиологические параметры варьируют в зависимости от внутренних и внешних факторов, а клетки обладают резистентностью в определенных пределах. В связи с этим в последнее время наиболее распространенной стала концепция аллостаза.

Аллостаз был определен Р. Sterling и соавт. как «достижение стабильности посредством из-

менений» [38]. Аллостаз относится к процессу, поддерживающему гомеостаз, а также к управлению другими физиологическими и поведенческими системами путем изменения заданных значений в зависимости от условий окружающей среды. Аллостатический ответ длится в течение стресса, некоторое время после его прекращения и переходит в гомеостаз. Физиологические реакции на стрессорные стимулы изменяют показатели систем организма, включая вегетативную нервную систему, гормональные реакции и воспалительные цитокины. Аллостаз относится к регуляции внутренней среды посредством постепенных изменений в сторону новых заданных значений (см. рисунок). Также считается, что эти изменения в результате аллостаза приводят к тому, что другие физиологические и поведенческие системы вынуждены адаптироваться к изменяющейся среде. Поэтому было введено понятие аллостатической нагрузки, первоначально описанное В.С. McEwen и соавт. [26]. Она воздействует на нейрофизиологические системы как результат повторяющихся стрессоров, изменчивость которых превышает возможности гомеостатических механизмов организма.

Понятия аллостаза и аллостатической нагрузки являются ключевыми для изучения жизнеспособности, поэтому реакция людей на один и тот же по интенсивности стрессорный фактор может различаться. В связи с этим, жизнеспособность можно трактовать как совокупность аллостатических ответов индивида на действия стрессогенных стимулов. В этом контексте рассматривают концепцию жизнеспособности как процесс, требующий интеграции вегетативных центральных и периферических систем, начиная от рецепции стрессогенного стимула нейронными цепями или факторами иммунной системы и заканчивая локальными изменениями, такими как проницаемость гематоэнцефалического барьера [17]. Многие из подобных гипотез в настоящее время являются предметом изучения.

Нейроэндокринные исследования жизнеспособности человека в основном посвящены изучению трех основных механизмов — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дегидроэпиандростерона, тестостерона. Понимание молекулярно-клеточных аспектов жизнеспособности возможно путем интеграции результатов, полученных от людей и животных [34]. Существуют исследования, изучающие роль гормонов, например окситоцина, в контроле стрессовых реакций, аллостаза и жизнеспособности [40].

В другом исследовании авторы изучали индивидуальные способности нейронных систем рекрутировать структуры префронтальной коры, полученные по данным функциональной МРТ, которые опосредуют когнитивный контроль над эмоциями и позволяют противостоять такому сильному стрессору, влияющему на жизнеспособность, как жестокое обращение в детстве [33].

Большинство работ сосредоточено на периферических нейроэндокринных изменениях, которые предсказывают жизнеспособность, или на генетических вариациях, которые связаны с резильентными исходами [28]. За последнее время на лабораторных животных были исследованы нейронные и молекулярные механизмы, связанные со стрессоустойчивостью. Обнаружены индивидуальные различия в эпигенетической регуляции микроРНК при ответе на стрессогенный стимул социального происхождения в контексте жизнеспособности [31]. Ранее были обнаружены достоверные различия в высвобождении IL-6 лейкоцитами, которые коррелировали у животных с фенотипами жизнеспособности разного уровня [22]. Это кос-

венно свидетельствует о том, что лейкоциты участвуют в регуляции не только физиологических, но и поведенческих реакций.

Нами проанализирована причинно-следственная связь нейроадаптивных изменений в головном мозге с нейроэндокринным ответом в контексте жизнеспособности. Способность избегать патологических изменений поведения в ответ на хронический стресс опосредована балансом БАВ и эпигенетическими модуляциями экспрессии генов, вовлеченных в ответ на стресс. БАВ можно рассматривать как механизм пассивной жизнеспособности, а эпигенетическую модуляцию экспрессии генов — как механизм активной жизнеспособности. Перечисленные механизмы, взаимодействуя между собой, определяют уровень саморегуляции организма в условиях стресса.

На жизнеспособность могут оказывать влияние дистрофические изменения нервной системы, которые обуславливают большое количество заболеваний, снижающих жизнеспособность, особенно в гериатрии. Согласно последним данным, нарушение когнитивной функции имеет значение для возрастной жизнеспособности как основного показателя качества медико-социальной реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста [1].

Молекулярные механизмы регуляции жизнеспособности в норме и при ассоциированных с возрастом заболеваниях

В клинических исследованиях изучали жизнеспособность при различных заболеваниях (например, болезни Альцгеймера), сосредоточив внимание на нейробиологических аспектах этого процесса [15, 19, 27, 35, 39]. В настоящее время при болезни Альцгеймера, развивающейся преимущественно в пожилом и старческом возрасте, не существует достаточно эффективных методов фармакотерапии [19]. Одним из подходов к лечению является применение веществ пептидного происхождения, имеющих физиологический механизм действия и высокую нейропротекторную активность [14, 25]. Перспективным представляется исследование трипептидов *EDR* (*Glu-Asp-Arg*) и *KED* (*Lys-Glu-Asp*), эффективных в моделях болезни Альцгеймера *in vitro* и *in vivo* [5, 23, 24]. Нейропротекторные свойства этих коротких пептидов были выявлены при пероральном применении у лиц пожилого возраста. Трипептиды *EDR* и *KED* улучшали психоэмоциональное состояние,

нейрофизиологические функции ЦНС и память у пациентов различных возрастных групп с черепно-мозговой травмой, депрессивными состояниями, апатией, нарушениями памяти и внимания. Пептиды *EDR* и *KED* предотвращали потерю шипиков дендритов нейронов и восстанавливали нейропластичность в моделях болезни Альцгеймера у мышей *in vitro* и *in vivo*. Методами молекулярного моделирования было показано, что трипептид *EDR* может взаимодействовать с промоторами *CASP3*, *NES*, *CAP43*, *APOE*, *SOD2*, *PPARA*, *PPARG*, *GDX1*, кодирующих белки, участвующие в апоптозе, нейрогенезе, антиоксидантной защите, поддержании функциональной активности нейронов [23].

При старении развиваются морфологические и функциональные изменения, сходные с теми, которые наблюдают при стрессе. Стрессорное воздействие вовлекает в ответ белки теплового шока, белки врожденного и приобретенного иммунитета, системы гемостаза, ПОЛ. В то же время, на стресс реагируют белки «молодости» — ирисин, адропин, тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMP-2), мезэнцефальный астроцитоподобный нейротрофический фактор (MANF) и белки «старости» — CCL2, CCLR2, β 2-микроглобулин. Все гуморальные защитные системы организма вступают в ответную реакцию практически одновременно, регулируются одними и теми же нервными и гуморальными факторами и составляют единую гуморальную защитную систему организма [6–10].

Показано увеличение продолжительности жизни и улучшение когнитивных способностей под влиянием ирисина, адропина, TIMP-2, белка MANF. Эти молекулы играют важную роль в усилении нейрогенеза в головном мозге, нормализации функций сердечно-сосудистой и иммунной систем, предотвращении развития онкологических заболеваний. Выявлена взаимосвязь высокого содержания ирисина в крови молодых животных и длины теломера. Установлено протекторное действие этого белка при болезни Альцгеймера и цереброваскулярной ишемии. При введении старым мышам пуповинной крови с высоким содержанием TIMP-2 улучшались синаптическая пластичность и когнитивные функции [7].

Имеются сведения о гормоне пептидной природы — адропине, близкому по свойствам к ирисину. Адропин относится к миокинам и экспрессируется в ЦНС, печени, почках, сердце, поджелудочной железе, тонкой кишке, эндотелиальных клетках.

Адропин регулирует энергетический баланс, метаболизм глюкозы и жирных кислот. Содержание адропина в различных органах и тканях снижается с возрастом, тогда как при физической нагрузке его концентрация в крови возрастает. При нейродегенеративных заболеваниях ЦНС содержание адропина в крови и тканях головного мозга снижается. Показано, что адропин способствует снижению выраженности дегенеративных изменений в ЦНС. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сахарном диабете, метаболическом синдроме, раке молочной железы и эндометрия, синдроме поликистозных яичников концентрация адропина в крови снижается. Выявлена отрицательная корреляция содержания адропина, уровня кровяного давления, концентрации эндотелина и резистентности к инсулину и положительные связи — с кардиальным тропонином и натрийуретическим пептидом. Можно полагать, что адропин играет существенную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом [9].

Геропротекторный белок MANF (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor) является нейротрофическим фактором, продуцирующимся мезэнцефальными астроцитами и клетками других тканей. Основной функцией MANF является защита эндоплазматического ретикулаума дофаминовых нейронов от стресса и апоптоза. В ЦНС относительно высокие концентрации MANF обнаружены в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечковых клетках Пуркинье. Кроме того, MANF экспрессируется в синовиальных тканях при их инфильтрации воспалительными клетками, в кардиомиоцитах, клетках поджелудочной железы, тканях печени при гепатите В. Иммуномодулирующая функция MANF способствует усилению регенеративных процессов. При использовании метода гетерохронного парабиоза установлено, что повышение концентрации MANF в крови коррелирует с нормализацией функций нейронов головного мозга, клеток сердца и печени. Таким образом, регуляция синтеза белка MANF может играть важную роль в предотвращении развития нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера и Паркинсона), патологии сердечно-сосудистой системы и печени у лиц старших возрастных групп [6, 7].

Хемокин CCL2 регулирует миграцию различных клеток, играющих существенную роль в неспецифическом и адаптивном иммунном ответе, регенерации тканей, деятельности ЦНС. Основным

рецептором для CCL2 является CCR2, экспрессируемый различными клетками и тканями. При старении содержание CCL2 в крови повышается, что коррелирует с развитием тяжелых когнитивных нарушений и других ассоциированных с возрастом заболеваний. Установлено, что гиперэкспрессия CCL2 в ЦНС способствует увеличению патогенных видов тау-белка и связана с нейровоспалительными изменениями в глии. CCL2 и его рецептор CCR2 участвуют в метаболизме амилويدного пептида A β 42, вовлеченного в патогенез болезни Альцгеймера. Повышенная экспрессия CCL2 в различных зонах ЦНС выявлена при болезни Паркинсона, депрессии, инсульте и травматических повреждениях головного мозга, что коррелирует с проявлением когнитивных нарушений. Значительную роль играет ось CCL2/CCR2 в патогенезе поражений сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, в онкогенезе, в осложнениях, сопутствующих атеросклерозу, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тяжелую сердечную недостаточность и смертность. Увеличение уровня CCL2 в крови и экспрессии CCR2 в опухолевых клетках обнаружено при раке различных органов. Таким образом, CCL2 и его рецептор CCR2 играют существенную роль в развитии возрастных заболеваний [41].

Рассматриваются данные об одном из чаще всего встречающихся маркеров старения — β 2-микроглобулине (β 2М) плазмы крови. В экспериментах показано, что концентрация β 2М увеличивается в гиппокампе старых животных, а также молодых гетерохронных парабионтов. Обнаружена положительная корреляция концентрации β 2М и степени нарушения когнитивных функций, деменции. Большую роль β 2М играет в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных с высоким уровнем β 2М в сыворотке крови тяжелее протекала ИБС, сильнее поражались сонные артерии и периферические сосуды. Показана положительная корреляция тяжести и продолжительности сахарного диабета с высокой концентрацией β 2М. Кроме того, β 2М стимулирует рост и метастазирование различных видов рака. Определение концентрации β 2М в сыворотке крови имеет большое прогностическое значение для предиктивной медицины и профилактики патологии, ассоциированной с возрастом [7].

Имеются данные о наличии в промоторных участках генов белков теплового шока, цитокинов, белков гемостаза, белков «молодости и старости» сайтов связывания с короткими пептидами KE (*Lys—Glu*), EW (*Glu—Trp*, лекарственный препарат «Тимоген»), AEDG (*Ala—Glu—Asp—Gly*), AEDP (*Ala—Glu—Asp—Pro*). Это взаимодействие носит эпигенетический характер [13, 24]. Вероятно, применение коротких (2–4 аминокислотных остатка) регуляторных пептидов, способствующих нормализации деятельности нейроиммуноэндокринной системы, может способствовать стресс-протекторному действию, повышению жизнеспособности, продолжительности и улучшению качества жизни в пожилом и старческом возрасте.

Заключение

В основу концепции жизнеспособности положен принцип, постулирующий человека открытой самостоятельной системой с интегральной способностью сохранения целостности, актуализируемой при необходимости решения жизненных задач и обеспечивающей динамическое удержание жизни в постоянном сопряжении с требованиями окружающей среды и реактивностью организма. Проанализированные данные свидетельствуют о том, что жизнеспособность человека основывается на физиологических паттернах и предикторах двух основных компонентов устойчивости — гомеостатической и устойчивой реинтеграции. В соответствии с этой концепцией, прогностическая взаимосвязь факторов окружающей среды и уровня реактивности организма является наивысшей стадией реинтеграции, которая способствует увеличению продолжительности жизни человека.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Авдеева И.В., Прощаев К.И., Губарев Ю.Д. и др. О повышении приверженности мультимодальным программам реабилитации пациентов пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями // Современные пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2020. № 1. С. 17–29.
2. Ильницкий А.Н., Кравченко Е.С., Прощаев К.И. Возрастная жизнеспособность как новый концепт геронтологии и гериатрии // Институт психологии Российской академии наук. Организационная психология и психология труда. 2021. Т. 6. № 4. С. 63–86.
3. Ильницкий А.Н., Потапов В.Н., Прощаев К.И. и др. Взаимодействие геронтологических школ в современном мире: фокус на обеспечение индивидуальной и возрастной жизнеспособности // Вестн. Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2020. № 1. С. 86–94.

4. Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Матейовска-Кубешова Х., Коршун Е.И. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) // Научн. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 5. № 4. С. 102–116.
5. Красковская Н.А., Куканова Е.О., Линькова Н.С. и др. Трипептиды восстанавливают количество шипиков нейронов в модели болезни Альцгеймера *in vitro* // Клеточные технол. в биол. и мед. 2017. № 2. С. 101–104.
6. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Чалисова Н.И. «Омоложивающий» белок MANF и его функции в норме и при патологии // Молекулярная мед. 2019. Т. 17, № 5. С. 3–11.
7. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Чалисова Н.И. Роль белков MANF, TIMP-2 и ирисина в старении организма // Успехи современной биол. 2019. Т. 139, № 6. С. 540–552.
8. Кузник Б.И., Чалисова Н.И. β 2-микроглобулин и процесс старения // Молекулярная мед. 2020. Т. 18, № 4. С. 28–36.
9. Кузник Б.И., Чалисова Н.И. Гормон адрипин: влияние на заболевания, ассоциированные с возрастом // Молекулярная мед. 2021. Т. 19, № 2. С. 16–21.
10. Кузник Б.И., Чалисова Н.И., Цыбиков Н.Н. и др. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51, № 3. С. 51–68.
11. Лысова Е.А., Жернакова Н.И., Солянова Н.А. и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с метаболическим синдромом с позиции возрастной жизнеспособности // Врач. 2021. Т. 32. № 6. С. 65–70.
12. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В. и др. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Науч. результаты биомед. исследований. 2021. Т. 7. № 4. С. 451–460.
13. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. Короткие пептиды регулируют экспрессию генов // Бюл. экспер. биол. мед. 2016. Т. 162, № 8. С. 259–264.
14. Хавинсон В.Х., Умнов Р.С., Линькова Н.С., Арутюнян А.В. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции функций мозга. М.: Наука, 2018.
15. Arenaza-Urquijo E.M., Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies // Neurology. 2018. Vol. 90. P. 695–703.
16. Cannon W.B. Organization for physiological homeostasis // Physiol. Rev. 1929. Vol. 9. P. 399–431.
17. Cathomas F., Murrough J.W., Nestler E.J. et al. Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body // Biol. Psychiat. 2019. Vol. 86, № 6. P. 410–420.
18. Cohen M., Baziliansky S., Beny A. The association of resilience and age in individuals with colorectal cancer: an exploratory cross-sectional study // J. Geriatr. Oncol. 2014. Vol. 5. P. 33–39.
19. Dinda B., Dinda M., Kuls G. et al. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a review // Europ. J. Med. Chem. 2019. Vol. 169. P. 185–199.
20. Feder A., Fred-Torres Sh., Southwick S.M., Charney D.S. The Biology of Human Resilience: Opportunities for Enhancing Resilience Across the Life Span // Biol. Psychiat. 2019. Vol. 86, № 2. P. 443–453.
21. Herane Vives A., De Angel V., Papadopoulos A. et al. The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis // J. Psychiat. Res. 2015. Vol. 70. P. 38–49.
22. Hodes G.E., Pfau M.L., Leboeuf M. et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111, № 45. P. 16136–16141.
23. Khavinson V., Ilina A., Kraskovskaya N. et al. Neuroprotective Effects of Tripeptides—Epigenetic Regulators in Mouse Model of Alzheimer's Disease // Pharmaceuticals. Spec. Iss. Epigen. Drugs. 2021. Vol. 14, № 6. P. 515. <https://doi.org/10.3390/ph14060515>
24. Khavinson V.K., Popovich I.G., Linkova N.S. et al. Peptide Regulation of Gene Expression: A Systematic Review // Molecules. 2021. Vol. 26. Iss. 22. № 7053. P. 1–22. <https://doi.org/10.3390/molecules26227053>
25. Khavinson V. Kh., Linkova N.S., Umnov R.S. Peptide KED: Molecular-Genetic Aspects of Neurogenesis Regulation in Alzheimer's Disease // Bull. exp. biol. Med. 2021. Vol. 171, № 2. P. 190–193.
26. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease // Arch. intern. Med. 1993. Vol. 153. P. 2093–2101.
27. Miller B.F., Seals D.R., Hamilton K.L. A viewpoint on considering physiological principles to study stress resistance and resilience with aging // Ageing Res. Rev. 2017. Vol. 38. P. 1–5.
28. Murrough J.W., Russo S.J. The Neurobiology of Resilience: Complexity and Hope // Biol. Psychiat. 2019. Vol. 86 (6). P. 406–409.
29. Palego L., Giannaccini G., Betti L. Neuroendocrine Response to Psychosocial Stressors, Inflammation Mediators and Brain-periphery Pathways of Adaptation // Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. 2021. Vol. 21 (1). P. 2–19.
30. Peters A., McEwen B.S., Friston K. Uncertainty and stress: Why it causes diseases and how it is mastered by the brain // Prog. Neurobiol. 2017. Vol. 156. P. 164–188.
31. Pfau M.L., Menard C., Cathomas F. et al. Role of monocyte-derived microRNA106b~25 in resilience to social stress // Biol. Psychiat. 2019. Vol. 86 (6). P. 474–482.
32. Ramsay D.S., Woods S.C. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation // Psychol. Rev. 2014. Vol. 121. P. 225–247.
33. Rodman A.M., Jenness J.L., Weissman D.G. et al. Neurobiological Markers of Resilience to Depression Following Childhood Maltreatment: The Role of Neural Circuits Supporting the Cognitive Control of Emotion // Biol. Psychiat. 2019. Vol. 86 (6). P. 464–473.
34. Russo S.J., Murrough J.W., Han M.H. et al. Neurobiology of resilience // Nature Neurosci. 2012. Vol. 15 (11). P. 1475–1484.
35. Schorr A., Carter C., Ladiges W. The potential use of physical resilience to predict healthy aging // Pathobiol. Aging Age Relat. Dis. 2018. Vol. 8. P. 1403844.
36. Silva-Villanueva P. What Is Human Resilience and Why Does It Matter? Psychopathology in Women. Springer, Cham, 2019.
37. Southwick S.M., Bonanno G.A., Masten A.S. et al. Resilience definitions, theory, and challenges: Interdisciplinary perspectives // Europ. J. Psychotraumatol. 2014. Vol. 5. P. 25338. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v5.25338>
38. Sterling P., Eyer J. Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology. Handbook of Life Stress, Cognition and Health. Wiley, Chichester, UK: 1988.
39. Stern Y., Arenaza-Urquijo E.M., Bartrés-Faz D. et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance // Alzheimer's Dement. 2020. Vol. 16. P. 1305–1311.
40. Takayanagi Y., Onaka T. Roles of Oxytocin in Stress Responses, Allostasis and Resilience // Int. J. Molec. Sci. 2021. Vol. 23 (1). P. 150. <https://doi.org/10.3390/ijms23010150>
41. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // Nature. 2011. Vol. 477. P. 90–94.
42. Wood S.K., Bhatnagar S. Resilience to the effects of social stress: Evidence from clinical and preclinical studies on the role of coping strategies // Neurobiol. Stress. 2015. Vol. 1. P. 164–173.

Поступила в редакцию 12.03.2022
 После доработки 24.03.2022
 Принята к публикации 05.04.2022

A.V. Rubinskiy^{1,2}, *N.I. Chalisova*^{2,3}, *N.S. Linkova*^{2,4}, *V.N. Marchenko*¹

**AGE-RELATED RESILIENCE AS A MANIFESTATION OF NEUROVEGETATIVE
REGULATION OF ORGANISM'S FUNCTIONS**

¹ I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical Institute, 6–8 L. Tolstoy str., St. Petersburg 197022;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110,
e-mail: miayy@yandex.ru; ³ I.P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Makarov emb., St. Petersburg

199034; ⁴ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015

The concept of human resilience was created to search for new approaches to improving the well-being of middle-aged, elderly and old people. Resilience is based on the physiological mechanisms of maintaining homeostasis and the ability of organs and tissues to regenerate. Identifying the correlation between environmental factors and the level of reactivity of the body is an important aspect in assessing viability. It contributes to an increase in human life expectancy. Age-related resilience is based on neurophysiological mechanisms of protective processes at different levels, including neural networks and epigenetic mechanisms regulating the expression of MANF, TIMP-2, adropin, irisin, CCL2, CCLR2, β 2M genes. The study of medical, psychological, and social indicators of resilience will contribute to the development of new approaches to the correction of age-related pathology.

Key words: *resilience, regulation, neurovegetative system, aging*