

© Коллектив авторов, 2022

УДК [612.67+616.831]-02:613.24

Фефелова Ю.А., Мурашев Б.Ю.

Влияние ограничения калорийности питания на процессы старения и развитие нейродегенеративных заболеваний

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Исследования на моделях млекопитающих демонстрируют, что ограничение калорийности питания замедляет процессы старения, увеличивает продолжительность жизни и отодвигает начало ряда возрастных заболеваний, в том числе нейродегенеративных. При ограничении калорийности питания организм переходит в режим поддержания жизнеспособности, что реализуется за счет включения программ стрессоустойчивости и замедления процессов роста и репродукции. К реализации данных программ приводят выраженные изменения внутриклеточных процессов: активация репарации макромолекул и восстановление длины теломер хромосом, что способствует поддержанию стабильности генома и протеома, выживаемости стволовых клеток. Кроме того, происходит перепрограммирование метаболических процессов и изменение их скорости, в том числе через влияние рестрикции питания на эпигенетические механизмы контроля. Ограничение калорий – это диетическая стратегия, которая может оказать влияние на скорость развития нейродегенерации. Таким образом, диета и питание являются одними из наиболее значимых модифицируемых внешних факторов, регулирующих метаболизм клеток, что определяет перспективные траектории изучения их влияния на механизмы развития нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов. В обзоре обсуждаются механизмы, посредством которых клетки переходят на иные программы жизнеобеспечения при рестрикции питания, что проявляется изменениями процессов нейровоспаления, нейрогенеза в ответ на реализацию эпигенетических программ, запуска ответа сиртуинов, изменений в митохондриальном биогенезе.

Ключевые слова: ограничение калорийности питания; нейродегенеративные процессы; клеточный метаболизм; сиртуины; митохондриальный биогенез; аутофагия

Для цитирования: Фефелова Ю.А., Мурашев Б.Ю. Влияние ограничения калорийности питания на процессы старения и развитие нейродегенеративных заболеваний. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 166-176. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.166-176

Участие авторов: концепция и дизайн публикации – Фефелова Ю.А.; подбор литературных источников Мурашев Б.Ю., Фефелова Ю.А.; написание статьи – Фефелова Ю.А.; редактирование текста – Фефелова Ю.А., Мурашев Б.Ю. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: **Фефелова Юлия Анатольевна**, e-mail: fefelovaja@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта No 22-25-20067.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.03.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Fefelova Yu.A., Murashev B.Yu.

Effect of caloric restriction on aging and neurodegenerative diseases

Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University,
Partizana Zheleznyaka St. 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Research using mammalian models has shown that calorie restriction slows the aging process, increases life expectancy, and delays the onset of a number of age-related diseases, including neurodegenerative diseases. During caloric restriction, the organism goes into a viability maintenance mode, which is realized by the activation of stress resistance programs and the slowing of growth and reproduction processes. Very pronounced changes in intracellular processes lead to the realization of these programs, which include activation of mechanisms for repair of macromolecules and for restoration of the length of chromosome telomeres. This contributes to maintaining the stability of the genome and proteome, and the survival of stem cells. In addition, metabolic processes are reprogrammed, and their rate changes due to the influence of nutritional restriction on epigenetic control mechanisms. Caloric restriction is a dietary strategy that may have an impact on the rate of neurodegeneration. Therefore, diet and nutrition are among the most significant modifiable external factors that regulate cell metabolism. This approach offers promising ways for studying the influence of diet and nutrition on the mechanisms of neuroinflammatory and neurodegenerative processes. This article discusses mechanisms that change cellular function such that cells switch to life support programs during

nutritional restriction. This is manifested by changes in the processes of neuroinflammation and neurogenesis in response to epigenetic programs that trigger the sirtuin response and change mitochondrial biogenesis.

Keywords: caloric restriction; neurodegenerative processes; cellular metabolism; sirtuins; mitochondrial biogenesis; autophagy

For citation: Fefelova Yu.A., Murashev B.Yu. Effect of calorie restriction on aging and neurodegenerative diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3) 166-176. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.166-176

Author's contribution: research concept and design – Fefelova Yu.A.; data collection Murashev B.Yu., Fefelova Yu.A.; article writing – Fefelova Yu.A.; article editing – Fefelova Yu.A., Murashev B.Yu.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Yulia A. Fefelova**, Doctor of Biol. Sciences, Department of Pathological Physiology named after professor V.V. Ivanov of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky" Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Partizan Zheleznaya str, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, e-mail: fefelovaja@mail.ru

Information about the authors:

Fefelova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0001-5434-7155>

Murashev B.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1280-3324>

Financing. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation in the framework of scientific project No. 22-25-20067.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 14.03.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

В 1935 г. Маккей и его коллеги показали, что ограничение калорийности питания или calorie restriction (CR) без недоедания увеличивает средние и максимальные показатели продолжительности жизни крыс [1]. С тех пор большим числом исследований подтверждено, что ограничение потребления пищи без недоедания замедляет процесс старения и приводит к заметному увеличению продолжительности жизни и улучшению показателей здоровья дрожжей, плодовых мух, нематод, рыб, хомячков, а также различных линий мышей и крыс [2–4]. Возраст начала ограничений калорийности питания и степень ограничений определяют величину максимального увеличения продолжительности жизни [5, 6]. Животные не только живут дольше и обладают лучшим здоровьем, но и физиологически моложе особей, которых кормили *ad libitum* (вволю, без ограничений) [2, 3]. Примерно 30% грызунов, находящихся на CR умирают в пожилом возрасте без каких-либо значительных патологических повреждений, что позволяет предположить, что у млекопитающих старение не обязательно связано с изнурительными болезненными состояниями [7, 8].

Таким образом, становится понятным, что ограничение калорийности питания – это диетическая стратегия, которая может улучшить здоровье и способствовать долголетию большинства модельных организмов [9–11]. CR можно определить как ограничение диеты организма по сравнению с кормлением *ad libitum*, но при этом без изменений уровня посту-

пающих витаминов, минералов и аминокислот [12]. Важным направлением исследований является изучение влияний изменений при режиме ограничения калорийности питания не только на здоровые клетки и организм в целом, что дает выход на программы здорового питания и увеличения продолжительности жизни, но и влияние на развитие различных патологических процессов.

Исследования последних лет на моделях млекопитающих демонстрируют что CR увеличивает продолжительность жизни, снижает факторы риска и отодвигает начало ряда возрастных патологий, в определенной степени связанных со старением, таких как рак, II тип сахарного диабета, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания [13]. В ответ на снижение потребления калорий происходит перепрограммирование метаболических процессов, что в результате приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня глюкозы крови, изменению передачи сигналов факторов роста, уменьшению активности воспалительных процессов и ангиогенеза [13–15].

Старение – это биологический процесс, определяемый изменениями на клеточном уровне, такими как геномная нестабильность, сдвиги в эпигенетической регуляции, нарушения протеостаза, чувствительности к питательным веществам, митохондриальная дисфункция, истощение стволовых клеток, изменения межклеточной коммуникации. Поскольку продолжительность жизни человека в последние десятилетия существенно возросла, а пожилые люди более

склонны к развитию ряда патологий, назрела необходимость в поиске мер, влияющих на замедление процесса старения. CR модулирует механизмы восприятия питательных веществ, улучшает метаболический профиль, повышает устойчивость к стрессу, снижает выраженность окислительного стресса и улучшает течение воспалительных процессов. Таким образом, CR и CR-миметики могут стать средствами для замедления процесса старения и увеличения продолжительности здоровой жизни в экспериментальных моделях и, возможно, у людей [15].

Ограничение калорийности пищи уже показало положительные эффекты в профилактике и лечении ряда нейродегенеративных патологий, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера и нейроэндокринные расстройства.

Большинство исследований деменции сосредоточено на разработке фармакологических вмешательств, направленных на предотвращение когнитивных нарушений, но, несмотря на всесторонние международные усилия, лекарственные препараты оказывают весьма умеренное влияние на симптомы и не останавливают прогрессирование нейродегенеративных процессов. В связи с этим предлагается альтернативный подход к предотвращению возникновения нейродегенеративных заболеваний, связанных с возрастом – это рестрикция питания, а именно ограничение калорийности пищи, прерывистое голодание и изменение соотношений макронутриентов пищи [16]. Оценка поведения и познания в экспериментальных моделях на грызунах лежит в основе исследований старения мозга и нейродегенеративных заболеваний. Используемые тесты включают водный лабиринт Морриса, лабиринт Барнса, распознавание объектов, кондиционирование страха, водный лабиринт с радиальными рукавами и Y-образный лабиринт. Каждый из этих тестов отражает некоторые аспекты памяти, включая эпизодическую память, память распознавания, семантическую память, пространственную память и эмоциональную память. В исследованиях оценивались ограничение калорийности, прерывистое голодание и изменения макроэлементного состава пищи. Было показано, что диетические вмешательства оказывают положительное влияние на различные когнитивные и поведенческие реакции у грызунов. Таким образом, изменения в питании могут в определенной степени тормозить старение мозга и, возможно, развитие нейродегенеративных процессов [17].

Нейровоспаление. Благоприятное влияние ограничения калорийности питания включает метаболическую, антиоксидантную и иммуномодулирующую

адаптацию, которые потенциально могут влиять на инициацию, прогрессирование и прогноз ряда неврологических и нейровоспалительных расстройств [6]. Нейровоспаление представляет собой скоординированный ответ центральной нервной системы на вредные раздражители, в том числе возникающие при инфекциях, черепно-мозговых травмах или ряде неврологических заболеваний. Процесс характеризуется активацией и пролиферацией микроглии и астроцитов, которые претерпевают морфологические изменения и высвобождают провоспалительные медиаторы (цитокины, хемокины и белки комплемента) [18, 19]. При персистенции факторов повреждения формируется хроническое нейровоспаление, что характерно для ряда нейродегенеративных заболеваний. Хроническое нейровоспаление было предложено рассматривать как один из потенциальных факторов старения [20]. Современные исследования выявляют сложные взаимоотношения между метаболизмом питательных веществ и активацией воспалительных путей в различных тканях, включая мозг. Нарушение энергетического обмена мозга, повышение резистентности к инсулину и нарушение митохондриальной функции связаны с механизмами, которые приводят к нейровоспалительным и возрастным нейродегенеративным заболеваниям [21]. Этот позволяет сформулировать гипотезу о том, что восстановление метаболического баланса может быть ключевым вмешательством для противодействия возрастным патологиям. Ограничение калорийности питания – одно из потенциальных направлений, поскольку оказывает существенное влияние на метаболические и противовоспалительные пути.

Ограничение калорийности у грызунов и людей улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе через уменьшение образования конечных продуктов гликирования (AGE) [4, 22], которые связывают специфические рецепторы RAGE, экспрессируемые на многих клетках, включая нервные и иммунные. Активация RAGE приводит к выбросу провоспалительных цитокинов и образованию активных форм кислорода [23]. Эффект CR связан с уменьшением количества некоторых воспалительных медиаторов в скелетных мышцах, таких как NF- κ B, STAT5, TNF- α , IL-6 и IL-8, и со значительным увеличением ключевых стресс-зависимых молекулярных шаперонов (HSP-70 и Grp78) и аутофагических медиаторов (LC3, beclin-1) [24]. Кроме того, CR может ингибировать воспаление, влияя на процесс накопления стареющих клеток [4], которые индуцируют секрецию ряда факторов роста, металлопротеиназ,

провоспалительных цитокинов и хемокинов, под общим названием SASP [25].

Нейрогенез, генерация зрелых нейронов из нервных стволовых клеток в некоторых областях мозга взрослых млекопитающих определяет как физиологические процессы в мозге, так и нейродегенеративные расстройства. Установлено, что чрезмерное потребление калорий ускоряет возрастное снижение нейрогенеза, в то время как ограничение калорий и физические упражнения имеют противоположный эффект [26]. Старение значительно нарушает регуляцию процессов воспаления и ряда иммунных параметров у крыс, а введение режима ограничения калорийности питания в течение одного и двух месяцев является полезным для иммунной системы стареющих крыс (жизнеспособность лимфоцитов, пролиферация лимфоцитов, цитотоксичность, про (IL-6 и TNF- α) и противовоспалительные (IL-10) цитокины), но неблагоприятным для иммунных параметров молодых крыс [27].

Таким образом, среди множества экзогенных и эндогенных факторов, которые модулируют нейрогенную активность и нейровоспаление роль питательных веществ, энергетического метаболизма становится все более очевидной.

Сиртуины. В последние годы в мировой научной литературе уделяется большое внимание белкам семейства сиртуинов. Сиртуины играют важную роль в старении мозга и метаболической регуляции у млекопитающих, в том числе, участвуя в реализации эффектов диетических ограничений [28]. Важные пути, определяющие процесс старения регулируются сиртуинами и включают путь PI3K/Akt/mTOR [29, 30], что предполагает большой терапевтический потенциал CR, действующей через эффекты сиртуинов. Семь членов этого семейства белков имеют сходную структуру и обладают деацетилазной активностью, а некоторые из этих белков имеют и другие ферментативные свойства [31]. Сиртуины участвуют в регуляции множества различных процессов, таких как клеточный цикл, аутофагия, транскрипция, восстановление ДНК, метаболизм, инсулиновый ответ и стрессоустойчивость. Ферментативная активность сиртуинов зависит от уровня NAD⁺, что определяет их регулируемую роль в клеточных метаболических процессах. Ведущая роль сиртуинов в контроле и модуляции обменных процессов является сопрягающим звеном между активностью сиртуинов и влиянием факторов питания на организм. Сиртуины действуют в нервной ткани, в печени, поджелудочной железе, жировой ткани, мышцах, сердечно-сосудистой системе, молочных железах, легких, репродуктивной системе [32, 33].

Ряд ключевых сигнальных путей и регуляторов частично опосредуют эффекты CR на старение и продолжительность жизни: путь передачи сигналов инсулина/IGF1-подобного фактора роста, пути передачи сигнала AMPK и сигнала TOR, а также семейство белков сиртуинов [34]. Однако ни один из этих путей не несет полную ответственность за эффект CR и это подтверждается тем, что блокирование любого из них по отдельности не блокирует полностью индуцированное CR продление продолжительности жизни. Таким образом, хотя влияние на каждый из этих путей приводит к увеличению продолжительности жизни в эксперименте, CR все же дает значительные дополнительные преимущества. Остается неясным, опосредуют ли эти пути разные аспекты ответа CR, взаимодействуют ли друг с другом в ответ на CR, или действуют на разных стадиях ограничения калорийности питания. CR вызывает системные изменения во всем организме [35–37] и предстоит выяснить, как на системном уровне достигнуть регулирования процесса старения [38].

Исследования на животных выявили, что активность Sirt1 определяет нейрональную пластичность [39] и в определенной степени предотвращает токсическое действие мисфолдинговых белков при болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и прионной болезни [40]. Кроме того, обнаружена FoxO3a-зависимая активация митохондриальной антиоксидантной защиты [41]. Нейропротекторные эффекты Sirt1 связаны со способностью этого фермента активировать аутофагию [42] и подавлять NF- κ B-зависимое нейровоспаление [43], а также влиять на ослабление процессов дегенерации аксонов [44, 45]. Sirt1 можно рассматривать, как интегратор нейроэндокринной и метаболической адаптации к CR, что в конечном итоге приводит к увеличению продолжительности жизни [46, 47].

Сиртуин 3 (Sirt3), локализованный в митохондриях, защищает клетку от окислительного или метаболического стресса. Показано, что дефицит этого белка ускоряет нейродегенерацию в условиях нейротоксичности. Были изучены поведение и когнитивные функции мышей с нокаутом Sirt3, что провоцировало возникновение дефектов памяти у мышей. Наблюдалось снижение числа нейронов в передней поясной коре головного мозга, что, по-видимому, и способствовало развитию дефицита памяти [48].

Нокаут Sirt6 у мышей приводил к ускоренному старению и преждевременной смерти к трехнедельному возрасту, что сопровождалось метаболическими дефектами и геномной нестабильностью [49]. Напротив, мыши со сверхэкспрессией Sirt6 демонстри-

ровали увеличенную продолжительность жизни [50]. Предполагается, что Sirt6 является датчиком повреждения ДНК и играет роль в процессах репарации ДНК [49, 51, 52]. Животные с дефицитом Sirt6 могут быть использованы в качестве модели для спорадической нейродегенерации, поскольку на фоне ускоренного накопления повреждений ДНК демонстрируют нарушения обучения и памяти, повышенную гибель нейрональных клеток и появление гиперфосфорилированного тау-белка [53–55].

Основные механизмы влияния ограничения калорийности питания при нейродегенеративных заболеваниях, старении и повреждениях головного мозга связаны с противовоспалительными эффектами, активацией нейрогенеза и пластичности нейронов. На клеточном уровне – это, прежде всего, аутофагия и митохондриальный биогенез. Молекулярные схемы (AMPK/mTOR, Sirtuins, CREB/Sirt1) в нейронах реагируют на доступность питательных веществ и запускают адаптивные программы [47].

Старение мозга вызвано потерей нейрофизиологических функций из-за нейродегенерации. Семейство сиртуинов играет центральную роль в благотворном влиянии ограничения калорийности питания на процессы нейродегенерации.

Нейродегенерация – аутофагия. Антивозрастные эффекты CR заключаются в ослаблении прогрессирующей гибели клеток и предотвращении агрегации аномальных белков при нейродегенеративных заболеваниях. CR является индуктором аутофагии, строго регулируемого внутриклеточного процесса, который способствует переработке аномальных белковых агрегатов и поврежденных органелл в биоэнергетические и биосинтетические материалы. Нерегулируемая аутофагия может привести к клеточной дисфункции, аномальному накоплению белка, протеотоксичности, итогом чего может быть повышение рисков возникновения нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим контролируемая активация аутофагии может быть терапевтической стратегией при широком спектре заболеваний нервной системы. Немедикаментозные терапевтические вмешательства, в том числе ограничения калорийности питания, замедляющие старение за счет модуляции определенных стадий аутофагии, могут быть полезными для предотвращения преждевременного старения, развития нейродегенерации и связанных с ней заболеваний [56].

Цитоплазматические и ядерные включения белковых агрегатов в пораженных областях мозга являются распространенными признаками нескольких нейродегенеративных заболеваний. К ним относятся мутантный

белок хантингтина (mHTT) при болезни Хантингтона, β -амилоидный (A β) пептид, а также связанный с микротрубочками тау-белок при болезни Альцгеймера и тельца Леви – агрегаты α -синуклеина, связанного с другими белками, при болезни Паркинсона [57]. Еще только предстоит выяснить ведущие механизмы, способствующие дегенерации нейронов при агрегационных изменениях белков, однако на основании имеющихся сегодня результатов, можно предполагать, что дефекты в путях связанных с аутофагией в значительной степени способствуют преждевременному старению [58] и нейродегенерации [59–61]. Следовательно, необходимы терапевтические вмешательства, направленные на дефектные стадии систем, связанных с аутофагией при нейродегенеративных заболеваниях [62–64]. Клетки эукариот снабжены двумя основными факторами разрушения белков: убиквитин-протеасомная система (UPS) и лизосомозависимая система деградации [62, 65]. Аутофагия – это процесс устранения поврежденных органелл и разрушения лизосом, неправильно свернутых долгоживущих белков и экзогенных патогенов. Аутофагия играет существенную роль в снижении производства активных форм кислорода (АФК) и способствует митохондриальному обновлению и биогенезу, что увеличивает продолжительность жизни за счет более позднего начала возрастных осложнений. Нерегулируемая аутофагия может привести к клеточной дисфункции, аномальному накоплению белка, протеотоксичности и, как следствие, развитию нейродегенеративных заболеваний [66]. Ограничение калорийности питания является мощным индуктором процесса аутофагии и это единственное немедикаментозное вмешательство, способствующее увеличению продолжительности жизни у пациентов [67–69]. Голодание и CR играют роль в регуляции аутофагии и приводят к ее индукции в самых разных тканях и органах [70]. Тем не менее, связь между аутофагией, CR и эффективной модуляцией ключевых компонентов долголетия остаются неясными и заслуживают дальнейшего внимания. Целевая, точно контролируемая активация аутофагии, в том числе через активацию путей связанных с действием CR, представляет собой многообещающий терапевтический подход. Немедикаментозные терапевтические вмешательства, замедляющие старение за счет модуляции определенных стадий аутофагии, могут быть полезными для предотвращения преждевременного старения, нейродегенерации и связанных с ней заболеваний [71].

Митохондриальный биогенез. Кроме аутофагии, еще одним важнейшим клеточным механизмом нейрозащиты является митохондриальный биогенез (МБ). Реализация МБ предполагает активацию различных генети-

ческих программ и регуляторов ядерной транскрипции. Ведущим коактиватором транскрипции, главным регулятором митохондриального биогенеза является PGC-1 (альфа и бета) [72]. PGC-1 и митохондриальный биогенез активируются ограничением калорий в различных тканях у мышей. В частности, показано, что мыши, лишенные PGC-1 в адипоцитах, не способны увеличивать митохондриальный биогенез в белых жировых клетках (WAT) в ответ на CR. Несмотря на слабую индукцию митохондриального биогенеза в ответ на ограничение калорий, мыши, лишенные жировых PGC-1, реагировали на CR, улучшая гомеостаз глюкозы. Исследование демонстрирует, что коактиваторы PGC-1 являются основными регуляторами CR-индуцированного митохондриального биогенеза в WAT. Для улучшения гомеостаза глюкозы, опосредованного CR, не требуется усиленный митохондриальный биогенез и окислительная функция в жировой ткани [73]. Индукция CR образования бежевых адипоцитов связана с внеклеточным ремоделированием в жировой ткани, ослаблением воспаления жировой ткани и улучшением системного метаболического гомеостаза. Однако бежевые адипоциты быстро превращаются в белые после отмены CR. Авторы исследования показывают, что переход от бежевого к белому жиру при отмене агониста β 3-AR может быть ослаблен CR, частично за счет поддержания митохондриального биогенеза [74]. Физиологический стресс (ограничение калорий и физические упражнения) индуцирует экспрессию NADPH-оксидазы 4, что активирует Nrf2 (редокс-чувствительный транскрипционный фактор, защищающий клетки от окислительного стресса) и повышает выносливость. Мыши с временным истощением SOD2 или гиперэкспрессией термогена UCPI1, специфичного для скелетных мышц, демонстрируют Nrf2-опосредованную экспрессию антиоксидантного гена и PGC1 α -опосредованный митохондриальный биогенез [75]. CR увеличивает количество микроРНК, которые необходимы для CR-индуцированной активации митохондриальной трансляции в печени мышей. CR-индуцированные микроРНК вызывают перепроизводство белков, кодируемых мтДНК, что улучшает митохондриальный протеостаз и функцию. Эти данные устанавливают физиологическую роль митохондриальной функции, усиленной miRNA, при воздействии CR и показывают, что miRNAs являются критическими медиаторами CR в индукции митохондриального ответа на развернутые белки (UPRmt) для улучшения митохондриального протеостаза [76].

Антиоксидантные эффекты CR включают снижение производства активных форм кислорода (АФК) за счет ингибирования метаболизма, управляемого

mTOR (член семейства фосфатидилинозитол-3-киназы семейства протеинкиназ) и активацию аутофагии. Происходит улучшение антиоксидантной способности за счет активации SOD2 через регулируемую роль представителей семейства сиртуинов, в частности Sirt3 [77-81]. CR активирует зрелую форму белка Sirt3 и митохондриальную промембранную пептидазу (MIPEP), митохондриальную сигнальную пептидазу (MtSPase) в WAT. MIPEP расщепляет форму предшественника Sirt3 и активирует определенные белки митохондриального матрикса, что позволяет предположить, что MIPEP может способствовать поддержанию митохондрий в режиме CR посредством активации Sirt3 [82]. Обсуждается также возможный защитный механизм Sirt1 в регуляции митохондриального биогенеза и аутофагии при болезни Альцгеймера [83]. Дисфункция митохондрий и метаболизм глюкозы являются последовательными предшественниками, ведущими к болезни Альцгеймера, характерной особенностью которой является образование и накопление активных форм кислорода (АФК) [84].

Метаболические и пищевые стимулы изменяют архитектуру мозга за счет влияния на типовые процессы такие как воспаление, нейрогенез и синаптическая пластичность. Состояние системного, хронического воспаления слабой степени выраженности сопровождается процессом старения [85]. Противовоспалительное действие пониженного потребления калорий и/или прерывистого голодания хорошо зарекомендовало себя в экспериментальных моделях болезней [86].

Ограничение калорийности питания определяет нейропротективные эффекты за счет изменений в ряде нейрональных молекулярных механизмов. В ответ на диетическое ограничение как у модельных организмов, так и у млекопитающих, происходит ингибирование передачи сигналов mTOR, что включает усиленный стресс-ответ и, в конечном итоге, приводит к увеличению продолжительности жизни [87–89]. И напротив, дисрегуляция сигнализации mTOR [90, 91] приводит к ускоренному старению, чему в определенной степени способствует протеостаз и усиление стресса эндоплазматического ретикула (ЭР), повышенное образование активных форм кислорода в митохондриях, подавление аутофагии, усиление инсулинорезистентности и воспаления [92]. Ось AMPK-mTOR физиологически участвует в восприятии питательных веществ и регуляции аппетита в гипоталамусе [93], но также играет роль в высших функциях мозга и в развитии нейродегенеративных процессов [59, 94, 95]. Блокада mTOR определяет ряд аспектов нейропротекторного влияния диетического питания на мозг.

Чувствительными к питательным веществам являются ряд клеточных путей сопряженных с AMPK

[96, 97], PGC1 [98, 99] и CREB. Они активируются диетическим ограничением и прерывистым голоданием и связаны с семейством сиртуинов [100].

Таким образом, вырисовывается ключевая роль нейропротективной направленности процессов инициированных диетическими ограничениями в ряде модельных систем. Связь между изменениями метаболических процессов и развитием нейродегенерации указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования устойчивости к болезням и старению при ограничениях питания.

Эпигенетические механизмы. Клеточная адаптация, возникающая в ответ на изменения калорийности питания, может быть объяснена изменениями в эпигенетических механизмах, опосредованных метилированием ДНК, модификацией гистонов и ролью микроРНК. Эпигенетические механизмы находятся в авангарде клеточных изменений, которые могут модулироваться CR и приводить к длительной клеточной адаптации и улучшению показателей здоровья.

Процесс метилирования ДНК важен для нормального функционирования клеток центральной нервной системы, реализации процессов памяти и нарушается с возрастом. Группой исследователей получены данные, что ограничение калорийности питания влияет на связанное с возрастом дифференциальное CG и не-CG метилирование в гиппокампе мышей-самцов. А именно, CR ослабляет связанные с возрастом изменения метилирования CG и не-CG в гиппокампе в сочетании с CR-специфическим метилированием, при котором затронуты гены, отвечающие за воспалительные и иммунные процессы, что может способствовать нейрозащитным эффектам CR. Предотвращение связанных с возрастом изменений метилирования согласуется с эффектами долголетия при режиме ограничения калорийности питания, действующими в данном случае через эпигенетические механизмы [101, 102].

В клиническом исследовании снижение веса, вызванное CR в течение 8 нед, приводило к значительному снижению метилирования ДНК воспалительного цитокина фактора некроза опухоли (TNF) и существенной разнице биомаркеров снижения веса [103]. Аналогичные паттерны метилирования TNF и лептина наблюдались у женщин с ожирением, которым назначали низкокалорийную диету в течение 8 нед [104], что уменьшало воспалительные проявления у данных пациентов. Генами, которые модифицируются в результате CR-индуцированной потери веса, также являются гены кодирующие АТФазу, транспортирующую фосфолипиды (АТР10А), и молекула CD 44, что

было выявлено у мужчин с избыточным весом и ожирением [105].

В эксперименте на мышах индуцированное CR метилирование ДНК, происходило в генах, связанных с метаболизмом жирных кислот, триглицеролов и кетонных тел, включая АТФ-цитратлиазу (Acl), яблочный фермент 1 (Me1), ацетоацетил-КоА-синтетазу (Aacs2), пируваткиназу (Pklr), глицерол-3-фосфатацилтрансферазу (Gpm), элонгазу жирных кислот 6 (Elovl6) и ацетил-КоА-карбоксилазу 1 (Acaca) [101, 102]. Гены, активируемые режимом CR, отвечали за регуляцию энергии, воспаление и фагоцитоз.

Определение профилей miRNA при длительном хроническом ограничении калорийности питания (CCR) и при прерывистом диетическом ограничении (ICR) в головном мозге мышей выявило, что образцы мозга из группы CCR характеризовались повышенным уровнем экспрессии mmu-miR-713 при снижении уровней экспрессии mmu-miR-184-3p и mmu-miR-351-5p по сравнению с группой ICR. Таким образом, по мнению авторов, режим CCR может оказывать защитные эффекты, модулируя специфические miRNA, поскольку они играют роль в нейрогенезе, регуляции хроматина и гистонов. Эти три группы miRNA могут быть потенциальными мишенями для нейродегенеративных и связанных со старением заболеваний и могут играть важную роль в защитных эффектах ограничения калорийности пищи в головном мозге [106].

CR влияет на физиологию цереброваскулярных эндотелиальных клеток через снижение интенсивности окислительного стресса, усиление функции эритроидного ядерного фактора 2 (Nrf2) и увеличения miR. CR обеспечивает стойкие антиоксидантные, проангиогенные и противовоспалительные клеточные эффекты, сохраняя юношеский фенотип в цереброваскулярных эндотелиальных клетках возрастных крыс и благодаря этим эффектам CR может улучшить цереброваскулярную функцию и предотвратить сосудистые когнитивные нарушения [107].

В головном мозге мышей, находившихся в условиях CR наблюдалось возрастное снижение экспрессии микроРНК – mmu-miR-181a, mmu-miR-30e и mmu-miR-34a, с соответствующим увеличением экспрессии Bcl-2, снижением активности генов проапоптоза, таких как Bax и усилением расщепления каспаз. Подавление miR-34a, -30e и -181a позволяет экспрессии их общего гена-мишени (Bcl-2) оставаться на высоком уровне без посттранскрипционной репрессии, что сопровождается сопутствующими низкими уровнями экспрессии Bax и расщеплением каспаз; эта цепь событий может быть частью основного механизма, способствующего

увеличению выживаемости нейронов у долгоживущих мышей, находившихся в режиме CR [108].

CR вызывает длительные эпигенетические эффекты, которые опосредуют экспрессию генов, связанных с иммунометаболическими процессами. Эпигенетическое перепрограммирование хронического слабо-выраженного воспаления с помощью CR может привести к иммунометаболическим адаптациям, которые улучшают качество жизни, увеличивают продолжительность жизни и отодвигают сроки начала хронических заболеваний, в том числе нейродегенеративных.

Заключение

Таким образом, очевидна ключевая роль нейропротективной направленности процессов, инициированных диетическими ограничениями в ряде модельных систем. Результаты исследований механизмов влияния диеты, физических упражнений могут дать безопасные и эффективные решения для замедления старения мозга и развития нейродегенеративных заболеваний до начала клинических проявлений [21]. Инсулинорезистентность, системное воспаление и нарушение энергетического метаболизма головного мозга связаны с патологическими процессами активации микроглии, накоплением нейротоксического белка, аксональной и синаптической дисфункцией и гибелью нейронов при нейродегенерации [109, 110]. CR и другие диетические подходы могут быть эффективными в решении проблем обмена веществ и иммунновоспалительных реакций, связанных с нарушениями метаболизма мозга. CR действует через консервативные механизмы, к которым прежде всего относятся метаболические и иммунные пути.

Связь между изменениями обменных процессов и развитием нейродегенерации указывает на необходимость дальнейшего выявления механизмов возникновения устойчивости к болезням и старению при диетических ограничениях. В этом отношении различия и сходства между действием различных форм рестрикции питания, а также физических упражнений и когнитивных тренировок в плане развития защитных реакций – это область дальнейших исследований.

Литература/References

1. McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Nutrition*. 1989; 5: 155-71, discussion 172.
2. Weindruch R., Naylor P.H., Goldstein A.L., Walford R.L. Influences of aging and dietary restriction on serum thymosin alpha 1 levels in mice. *J Gerontol*. 1988; 43: B40-42.
3. Masoro E.J. Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2005; 126: 913-22.
4. Fontana L., Klein S., Holloszy J.O. Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. *Age (Dordr)*. 2010; 32: 97-108.
5. Weindruch R., Gottesman S.R., Walford R.L. Modification of age-related immune decline in mice dietarily restricted from or after midadulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79: 898-902.
6. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Extending healthy life span from yeast to humans. *Science*. 2010; 328: 321-6.
7. Shimokawa I., Higami Y., Hubbard G.B., et al. Diet and the suitability of the male Fischer 344 rat as a model for aging research. *J Gerontol*. 1993; 48: B27-32.
8. Zhang Y., Ikeno Y., Bokov A., et al. Dietary restriction attenuates the accelerated aging phenotype of Sod1(-/-) mice. *Free Radic Biol Med*. 2013; 60: 300-6.
9. Fontana L., Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell*. 2015; 161: 106-18.
10. Green C.L., Lamming D.W., Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022; 23: 56-73.
11. Duregon E., Pomatto-Watson L., Bernier M., et al. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *Geroscience*. 2021; 43: 1083-92.
12. Das M., Gabriely I., Barzilai N. Caloric restriction, body fat and ageing in experimental models. *Obes Rev*. 2004; 5: 13-9.
13. Antunes F., Corazzari M., Pereira G., et al. Fasting boosts sensitivity of human skin melanoma to cisplatin-induced cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 485: 16-22.
14. O'Flanagan C.H., Smith L.A., McDonnell S.B., Hursting S.D. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med*. 2017; 15(1): 106.
15. Giacomello E., Toniolo L. The Potential of Calorie Restriction and Calorie Restriction Mimetics in Delaying Aging: Focus on Experimental Models. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2346.
16. Dias I.R., Santos C.S., Magalhaes C., et al. Does calorie restriction improve cognition? *IBRO Rep*. 2020; 9: 37-45.
17. Wahl D., Coogan S.C., Solon-Biet S.M., et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1419-28.
18. Wolf S.A., Boddeke H.W., Kettenmann H. Microglia in Physiology and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2017; 79: 619-43.
19. Matias I., Morgado J., Gomes F.C.A. Astrocyte Heterogeneity: Impact to Brain Aging and Disease. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 59.
20. Di Benedetto S., Muller L., Wenger E., et al. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 75: 114-28.
21. Cunnane S.C., Trushina E., Morland C., et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19: 609-33.
22. Yoshino M., Kayser B.D., Yoshino J., et al. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383: 721-32.

23. Jiang X., Wang X., Tuo M., Ma J., Xie A. RAGE and its emerging role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2018; 672: 65-9.
24. Yang L., Licastro D., Cava E., et al. Long-Term Calorie Restriction Enhances Cellular Quality-Control Processes in Human Skeletal Muscle. *Cell Rep.* 2016; 14: 422-8.
25. Chinta S.J., Woods G., Demaria M., Rane A., Zou Y., McQuade A., Rajagopalan S., et al. Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. *Cell Reports.* 2018; 22(4): 930-40.
26. Cavallucci V., Fidaleo M., Pani G. Nutrients and neurogenesis: the emerging role of autophagy and gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol.* 2020; 50: 46-52.
27. Chakraborty A., Banerjee S., Mukherjee B., Poddar M.K., Ali N. Calorie restriction modulates neuro-immune system differently in young and aged rats. *Int Immunopharmacol.* 2021; 100: 108141.
28. Qadir M.I., Anwar S. Sirtuins in Brain Aging and Neurological Disorders. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017; 27: 321-9.
29. Mazucanti C.H., Cabral-Costa J.V., Vasconcelos A.R., et al. Longevity Pathways (mTOR, SIRT, Insulin/IGF-1) as Key Modulatory Targets on Aging and Neurodegeneration. *Curr Top Med Chem.* 2015; 15: 2116-38.
30. Sharples A.P., Hughes D.C., Deane C.S., et al. Longevity and skeletal muscle mass: the role of IGF signalling, the sirtuins, dietary restriction and protein intake. *Aging Cell.* 2015; 14: 511-23.
31. Feldman J.L., Dittenhafer-Reed K.E., Denu J.M. Sirtuin catalysis and regulation. *J Biol Chem.* 2012; 287: 42419-27.
32. Shoba B., Lwin Z.M., Ling L.S., et al. Function of sirtuins in biological tissues. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292: 536-43.
33. Zullo A., Simone E., Grimaldi M., et al. Effect of nutrient deprivation on the expression and the epigenetic signature of sirtuin genes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28: 418-24.
34. Kenyon C.J. The genetics of ageing. *Nature.* 2010; 464: 504-12.
35. Lee C.K., Klopp R.G., Weindruch R., Prolla T.A. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science.* 1999; 285: 1390-3.
36. Pletcher S.D., Macdonald S.J., Marguerie R., et al. Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted *Drosophila melanogaster*. *Curr Biol.* 2002; 12: 712-23.
37. Zhou B., Yang L., Li S., et al. Midlife gene expressions identify modulators of aging through dietary interventions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109: E1201-1209.
38. Hou L., Wang D., Chen D., et al. A Systems Approach to Reverse Engineer Lifespan Extension by Dietary Restriction. *Cell Metab.* 2016; 23: 529-40.
39. Gao Z., Zhang J., Kheterpal I., et al. Sirtuin 1 (SIRT1) protein degradation in response to persistent c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) activation contributes to hepatic steatosis in obesity. *J Biol Chem.* 2011; 286: 22227-34.
40. Donmez G., Arun A., Chung C.Y., et al. SIRT1 protects against alpha-synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci.* 2012; 32: 124-32.
41. Brunet A., Sweeney L.B., Sturgill J.F., et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004; 303: 2011-5.
42. Lee I.H., Cao L., Mostoslavsky R., et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 3374-9.
43. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004; 23: 2369-2380.
44. Araki T., Sasaki Y., Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science.* 2004; 305: 1010-3.
45. Herskovits A.Z., Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron.* 2014; 81: 471-83.
46. Satoh A., Brace C.S., Rensing N., et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* 2013; 18: 416-30.
47. Pani G. Neuroprotective effects of dietary restriction: Evidence and mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 40: 106-14.
48. Kim H., Kim S., Choi J.E., et al. Decreased Neuron Number and Synaptic Plasticity in SIRT3-Knockout Mice with Poor Remote Memory. *Neurochem Res.* 2019; 44: 676-82.
49. Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B., et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell.* 2006; 124: 315-29.
50. Kanfi Y., Naiman S., Amir G., et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature.* 2012; 483: 218-21.
51. Tennen R.I., Chua K.F. Chromatin regulation and genome maintenance by mammalian SIRT6. *Trends Biochem Sci.* 2011; 36: 39-46.
52. Kugel S., Mostoslavsky R. Chromatin and beyond: the multitasking roles for SIRT6. *Trends Biochem Sci.* 2014; 39: 72-81.
53. Kaluski S., Portillo M., Besnard A., et al. Neuroprotective Functions for the Histone Deacetylase SIRT6. *Cell Rep.* 2017; 18: 3052-62.
54. Portillo M., Eremenko E., Kaluski S., et al. SIRT6-CBP-dependent nuclear Tau accumulation and its role in protein synthesis. *Cell Rep.* 2021; 35: 109035.
55. Stein D., Mizrahi A., Golova A., et al. Aging and pathological aging signatures of the brain: through the focusing lens of SIRT6. *Aging (Albany NY).* 2021; 13: 6420-41.
56. Menzies F.M., Fleming A., Caricasole A., et al. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron.* 2017; 93: 1015-34.
57. Xilouri M., Stefanis L. Autophagy in the central nervous system: implications for neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010; 9: 701-19.
58. Rajawat Y.S., Hilioti Z., Bossis I. Aging: central role for autophagy and the lysosomal degradative system. *Ageing Res Rev.* 2009; 8: 199-213.
59. Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., et al. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet.* 2004; 36: 585-95.
60. Nixon R.A. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J Cell Sci.* 2007; 120: 4081-91.
61. Corti O., Blomgren K., Poletti A., Beart P.M. Autophagy in neurodegeneration: New insights underpinning therapy for neurological diseases. *J Neurochem.* 2020; 154: 354-71.

62. Rubinsztein D.C. Autophagy induction rescues toxicity mediated by proteasome inhibition. *Neuron*. 2007; 54: 854-6.
63. Gerrish A., Russo G., Richards A., et al. The role of variation at AbetaPP, PSEN1, PSEN2, and MAPT in late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012; 28: 377-87.
64. Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8: 108-17.
65. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*. 2007; 21(22): 2861-73.
66. Marmolejo-Martinez-Artesero S., Casas C., Romeo-Guitard D. Endogenous Mechanisms of Neuroprotection: To Boost or Not to Boost. *Cells*. 2021; 10(2): 370.
67. Bishop N.A., Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet*. 2007; 8: 835-44.
68. Bishop N.A., Guarente L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. *Nature*. 2007; 447: 545-9.
69. Colman R.J., Beasley T.M., Kemnitz J.W., Johnson S.C., Weindruch R., Anderson R.M. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2014; 5: 3557.
70. Loos B., Klionsky D.J., Wong E. Augmenting brain metabolism to increase macro- and chaperone-mediated autophagy for decreasing neuronal proteotoxicity and aging. *Prog Neurobiol*. 2017; 156: 90-106.
71. Ntsapi C., Loos B. Caloric restriction and the precision-control of autophagy: A strategy for delaying neurodegenerative disease progression. *Exp Gerontol*. 2016; 83: 97-111.
72. Lin J., Handschin C., Spiegelman B.M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005; 1: 361-70.
73. Pardo R., Vila M., Cervela L., et al. Calorie restriction prevents diet-induced insulin resistance independently of PGC-1-driven mitochondrial biogenesis in white adipose tissue. *FASEB J*. 2019; 33: 2343-58.
74. Mooli R.G.R., Mukhi D., Watt M., et al. Sustained mitochondrial biogenesis is essential to maintain caloric restriction-induced beige adipocytes. *Metabolism*. 2020; 107: 154225.
75. Kasai S., Shimizu S., Tataru Y., et al. Regulation of Nrf2 by Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Physiology and Pathology. *Bio-molecules*. 2020; 10(2): 320.
76. Zhang R., Wang X., Qu J.H., et al. Caloric Restriction Induces MicroRNAs to Improve Mitochondrial Proteostasis. *iScience*. 2019; 17: 155-66.
77. Kops G.J., Dansen T.B., Polderman P.E., et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature*. 2002; 419: 316-21.
78. Bedogni B., Pani G., Colavitti R., et al. Redox regulation of cAMP-responsive element-binding protein and induction of manganese superoxide dismutase in nerve growth factor-dependent cell survival. *J Biol Chem*. 2003; 278: 16510-9.
79. St-Pierre J., Drori S., Uldry M., et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006; 127: 397-408.
80. Qiu X., Brown K., Hirschey M.D., Verdin E., Chen D. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab*. 2010; 12: 662-7.
81. Liu L., Peritore C., Ginsberg J., Kayhan M., Donmez G. SIRT3 attenuates MPTP-induced nigrostriatal degeneration via enhancing mitochondrial antioxidant capacity. *Neurochem Res*. 2015; 40: 600-8.
82. Kobayashi M., Higami Y. Metabolic Alteration in Aging Process: Metabolic Remodeling in White Adipose Tissue by Caloric Restriction. *Yakugaku Zasshi*. 2020; 140: 383-9.
83. Ye F., Wu A. The Protective Mechanism of SIRT1 in the Regulation of Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Autophagy in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021; 82: 149-57.
84. Chen J.X., Yan S.S. Role of mitochondrial amyloid-beta in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(2): S569-78.
85. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(1): S4-9.
86. Mercken E.M., Crosby S.D., Lamming D.W., et al. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell*. 2013; 12: 645-51.
87. Vellai T., Takacs-Vellai K., Zhang Y., et al. Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature*. 2003; 426: 620.
88. Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D., et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009; 460: 392-5.
89. Selman C., Tullet J.M., Wieser D., et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science*. 2009; 326: 140-4.
90. Dazert E., Hall MN. mTOR signaling in disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2011; 23(6): 744-55.
91. Efeyan A., Comb W.C., Sabatini D.M. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*. 2015; 517: 302-10.
92. Kapahi P., Chen D., Rogers A.N., et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab*. 2010; 11: 453-65.
93. Hardie D.G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol*. 2015; 33: 1-7.
94. Caccamo A., Majumder S., Richardson A., Strong R., Oddo S. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem*. 2010; 285: 13107-20.
95. Magri L., Cambiaghi M., Cominelli M., et al. Sustained activation of mTOR pathway in embryonic neural stem cells leads to development of tuberous sclerosis complex-associated lesions. *Cell Stem Cell*. 2011; 9: 447-62.
96. Canto C., Gerhart-Hines Z., Feige J.N., et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*. 2009; 458: 1056-60.
97. Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J., et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab*. 2012; 15: 675-90.
98. Schulz T.J., Zarse K., Voigt A., et al. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab*. 2007; 6: 280-93.
99. Canto C., Auwerx J. PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol*. 2009; 20: 98-105.

100. Herskovits A.Z., Guarente L. Sirtuin deacetylases in neurodegenerative diseases of aging. *Cell Res.* 2013; 23: 746-58.
101. Hadad N., Unnikrishnan A., Jackson J.A., et al. Caloric restriction mitigates age-associated hippocampal differential CG and non-CG methylation. *Neurobiol Aging.* 2018; 67: 53-66.
102. Hadad N., Unnikrishnan A., Jackson J.A., Masser D.R., Otolara L., Stanford D.R., Richardson A., Freeman W.M. Caloric restriction mitigates age-associated hippocampal differential CG and non-CG methylation. *Neurobiol Aging.* 2018; 67: 53-66.
103. Campion J., Milagro F.I., Goyenechea E., Martinez J.A. TNF-alpha promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17: 1293-7.
104. Cordero P., Campion J., Milagro F.I., et al. Leptin and TNF-alpha promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet. *J Physiol Biochem.* 2011; 67: 463-70.
105. Milagro F.I., Campion J., Cordero P., et al. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J.* 2011; 25: 1378-89.
106. Ozorhan U., Tuna B.G., Cicekdal M.B., et al. Long-term chronic caloric restriction alters miRNA profiles in the brain of ageing mice. *Br J Nutr.* 2022; 127(5): 641-52.
107. Csiszar A., Gautam T., Sosnowska D., et al. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014; 307: H292-306.
108. Khanna A., Muthusamy S., Liang R., Sarojini H., Wang E. Gain of survival signaling by down-regulation of three key miRNAs in brain of calorie-restricted mice. *Aging (Albany NY).* 2011; 3: 223-36.
109. Tups A., Benzler J., Sergi D., et al. Central Regulation of Glucose Homeostasis. *Compr Physiol.* 2017; 7: 741-64.
110. Aldana B.I. Microglia-Specific Metabolic Changes in Neurodegeneration. *J Mol Biol.* 2019; 431: 1830-42.

Сведения об авторах:

Фефелова Юлия Анатольевна, доктор биол. наук, доцент каф. патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Мурашев Борис Юрьевич, канд. мед. наук, ассистент каф. физиологии им. проф. А.Т. Пшоники ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.