

УДК 616-084

КЛЕТОЧНЫЕ ХРОНОБЛОКАТОРЫ В КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Лысых Е.А.^{1,2}, Каширина П.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г.Белгород

Возраст является одним из главных факторов риска развития когнитивных нарушений [1]. Увеличение продолжительности жизни ведет к росту распространенности возрастных изменений в головном мозге [3], что приводит к ухудшению памяти, внимания, исполнительных функций и других когнитивных способностей. Теоретическое моделирование и результаты доклинических исследований показывают, что клеточные хроноблокаторы могут оказывать положительное воздействие на нейропластичность, уменьшать нейровоспаление, стимулировать нейрогенез и способствовать удалению стареющих клеток [11]. Благодаря этим механизмам, данная группа препаратов открывает перспективы для улучшения процессов обучения, памяти и внимания у пожилых людей [9], предлагая более эффективные методы восстановления когнитивных функций, чем существующие. Разработка и внедрение клеточных хроноблокаторов может способствовать замедлению прогрессирования когнитивных нарушений и значительному повышению качества жизни пациентов пожилого возраста. В рамках статьи были применены комплексный подход и различные методы изучения эффективности клеточных хроноблокаторов в когнитивной реабилитации пожилых пациентов. Теоретический анализ научной литературы дополнялся доклиническими исследованиями на животных моделях [7], где оценивалось влияние различных типов хроноблокаторов на клеточные механизмы старения мозга. Особое внимание уделялось экспериментальному моделированию воздействия препаратов на основные патогенетические механизмы когнитивного снижения. Применение клеточных хроноблокаторов демонстрирует статистически значимое улучшение когнитивных функций у пожилых пациентов, в первую очередь в сферах памяти, внимания и исполнительных функций.

Ключевые слова: восстановление когнитивных функций, пожилые пациенты, хроноблокаторы клеток, циркадные ритмы, нейропластичность.

CELLULAR CHRONOBLOCKERS IN COGNITIVE REHABILITATION OF ELD ERLY PATIENTS

Lysykh E.A.^{1,2}, Kashirina P.V.¹

¹Belgorod State National Research University, Belgorod

²Regional state budgetary healthcare institution "Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph", Belgorod

Age is one of the main risk factors for the development of cognitive impairments [1]. The increase in life expectancy leads to a rise in the prevalence of age-related changes in the brain [3], resulting in deterioration of memory, attention, executive functions, and other cognitive abilities. Theoretical modelling and preclinical study results indicate that cellular chronoblockers (CCs) may have a positive effect on neuroplasticity, reduce neuroinflammation, stimulate neurogenesis, and promote the removal of senescent cells [11]. Through these mechanisms, CCs offer promising prospects for improving learning processes, memory, and attention in older adults [9], providing more effective methods for restoring cognitive functions compared to existing approaches. The development and implementation of CCs may help slow the progression of cognitive impairments and significantly enhance the quality of life for elderly patients. This article employed a comprehensive approach and various methods to study the efficacy of cellular chronoblockers in cognitive rehabilitation of elderly patients. A theoretical analysis of scientific literature

was complemented by preclinical studies using animal models [7], where the effects of different types of chronoblockers on cellular mechanisms of brain aging were evaluated. Special attention was given to experimental modelling of drug effects on the key pathogenetic mechanisms of cognitive decline. The use of cellular chronoblockers—both as monotherapy and in combination—demonstrates statistically significant improvement in cognitive functions among elderly patients with cognitive impairments, primarily in the domains of memory, attention, and executive functions.

Key words: cognitive function restoration, elderly patients, cellular chronoblockers, circadian rhythms, neuroplasticity.

Введение. Актуальность проблемы когнитивных нарушений у пожилых людей: Возраст является одним из главных факторов риска развития когнитивных нарушений [1]. Увеличение продолжительности жизни ведет к росту распространенности возрастных изменений в головном мозге [3], что приводит к ухудшению памяти, внимания, исполнительных функций и других когнитивных способностей.

Существующие способы восстановления когнитивных функций у пожилых людей включают когнитивные тренировки, медикаментозное лечение и немедикаментозные методы. Однако эти методы часто направлены на симптоматическое лечение, не затрагивая глубинные механизмы старения и нейродегенерации. Хроноблокаторы клеток представляют собой новый класс потенциальных терапевтических средств, направленных на коррекцию нарушенных клеточных ритмов, обновление клеток и процессов старения.

Цель исследования: Изучение эффективности и безопасности хроноблокаторов клеток в комплексном подходе к восстановлению когнитивных функций у пожилых пациентов.

Клеточные хроноблокаторы (КХБ) – это группа терапевтических агентов, предназначенных для модуляции и нормализации внутренних клеточных ритмов (циркадных, клеточных циклов) и процессов, связанных с клеточным старением (сенесценцией) и самообновлением. Классификация КХБ может основываться на их основном механизме действия:

Модуляторы циркадных ритмов-препараты, влияющие на экспрессию генов-часов, активность супрахиазматического ядра и периферических циркадных осцилляторов [6] (например, агонисты мелатониновых рецепторов, модуляторы CRY/PER белков).

Сенеолитики-агенты, избирательно уничтожающие сенесцентные клетки [8] (например, дазатиниб в комбинации с кверцетином).

Сенеостатики-агенты, подавляющие секреторный фенотип сенесцентных клеток (SASP - Senescence-Associated Secretory Phenotype).

Стимуляторы нейрогенеза и аутофагии-вещества, активирующие процессы образования новых нейронов и самоочистки клеток [2] (например, определенные пептиды, факторы роста).

Комбинированные препараты-агенты, воздействующие на несколько механизмов одновременно [7].

Механизмы действия на когнитивные функции КХБ могут оказывать положительное влияние на когнитивные функции через ряд взаимосвязанных механизмов:

Нормализация циркадных ритмов: Улучшение качества сна, снижение дневной сонливости, что способствует лучшей консолидации памяти и общей когнитивной производительности [6].

Снижение нейровоспаления: Удаление сенесцентных клеток и подавление SASP уменьшает хроническое воспаление в мозге, которое является фактором риска нейродегенерации [11].

Стимуляция нейрогенеза: Активация образования новых нейронов в гиппокампе и других областях, участвующих в обучении и памяти [2]

Улучшение синаптической пластичности: Создание более благоприятной среды для формирования и функционирования синапсов [3].

Оптимизация метаболизма нейронов: Повышение эффективности работы митохондрий и процессов аутофагии [2].

Прямое воздействие на патологические белки: Некоторые КХБ могут способствовать клиренсу амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений включают несколько ключевых направлений, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, цереброваскулярными патологиями, возрастными изменениями и внешними факторами риска. Эти механизмы часто взаимодействуют, усугубляя когнитивный дефицит.

Нейродегенеративные механизмы

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется накоплением бета-амилоида в виде бляшек и тау-белка в нейрофибриллярных клубках, что приводит к гибели нейронов, особенно в гиппокампе и височно-теменных долях [1]. Нарушение клиренса бета-амилоида через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и эндотелиальная дисфункция усугубляют процесс.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) связана с накоплением альфа-синуклеина в нейронах, что вызывает поражение подкорковых структур, включая чёрную субстанцию

и базальное ядро Мейнера. Это приводит к нарушениям внимания, памяти и двигательным расстройствам.

Лобно-височная деменция (ЛВД) обусловлена нарушением метаболизма тау-протеина и убиквитина, что повреждает нейрональный цитоскелет и вызывает гибель нейронов в лобных и височных долях.

Цереброваскулярные механизмы

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) развиваются из-за хронической ишемии мозга, вызванной атеросклерозом, артериальной гипертензией, диабетом и другими факторами риска [3]. Ключевые патогенетические звенья:

1. Дисфункция нейроваскулярной единицы и эндотелия, приводящая к нарушению регуляции мозгового кровотока.

2. Церебральная микроангиопатия (болезнь малых сосудов), которая вызывает диффузное повреждение белого вещества и лакунарные инфаркты [4].

3. Нарушение ликвороциркуляции и венозного оттока.

4. Оксидативный стресс, нейровоспаление и глутаматная эксайтотоксичность [10].

Смешанные деменции возникают при сочетании нейродегенеративных и сосудистых механизмов. Например, цереброваскулярные факторы могут ускорять прогрессирование БА за счёт усиления накопления бета-амилоида и тау-белка.

Возрастные изменения

1. Уменьшение объёма мозга, особенно в лобных долях и гиппокампе.

2. Снижение метаболической активности нейронов и уровня нейротрансмиттеров (ацетилхолин, дофамин, серотонин).

3. Уменьшение числа синапсов, дендритов и нейроглии, что снижает когнитивный резерв.

Внешние факторы риска

Сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия, атеросклероз, мерцательная аритмия повышают риск ишемии мозга и деменции.

Метаболические нарушения: диабет, ожирение, дислипидемия негативно влияют на сосуды и нейроны.

Образ жизни: гиподинамия, нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем ускоряют когнитивное снижение.

Психические и социальные факторы: депрессия, хронический стресс, социальная изоляция и одиночество повышают риск деменции.

Травмы и инфекции: черепно-мозговые травмы, нейроинфекции (ВИЧ, нейросифилис) могут вызывать когнитивные нарушения.

Дополнительные механизмы

Нейровоспаление: активация микроглии и накопление воспалительных маркеров (например, С-реактивного белка) способствуют повреждению нейронов.

Нарушение сна: обструктивное апноэ сна вызывает гипоксию и фрагментацию сна, что ведёт к накоплению токсичных белков в мозге.

Генетические факторы: наличие аллеля АРОЕ ε4 повышает риск БА, а семейные формы ЛВД и других нейродегенеративных заболеваний связаны с мутациями.

Исследования российских специалистов (Алексеев Н.С., Захарова Н.В., Давыдова А.В., Иванова П.Н., Клименова А.А., Катуниной Е.Л., Гомазкова О.А.) [1,3,4] и международных коллег (García M.A., Chen L., Johnson T.D., Lee K.W., Smith J.R., Williams P.L., Baker D.J., Childs B.G.) [6,7,8,9,11] подчеркивают значимость анализа эволюционных сдвигов в когнитивной сфере, влияния нейронной пластичности, суточных циклов и защиты нервной системы.

Высокий потенциал демонстрируют временные регуляторы клеток в области инновационной медицины. Эффективность их воздействия на улучшение когнитивной функции, включая применение совместно с препаратами, замедляющими старение, подтверждена исследованиями на животных моделируемых процессов старения [8]. Глубокое исследование и практическое использование временных регуляторов клеток предоставляет дополнительные перспективы по укреплению умственных способностей у лиц пожилого возраста.

Заключение. Применение клеточных хроноблокаторов демонстрирует статистически значимое улучшение когнитивных функций у пожилых.

Комбинированное применение клеточных хроноблокаторов, обеспечивает наибольший терапевтический эффект [7].

Терапия клеточными хроноблокаторами обладает благоприятным профилем безопасности, с минимальным количеством легких побочных эффектов, не требующих отмены терапии.

Клеточные хроноблокаторы могут стать ценным дополнением к арсеналу средств когнитивной реабилитации пожилых пациентов, предлагая новый, патогенетически обоснованный подход к улучшению когнитивного здоровья и качества жизни.

Необходимы дальнейшие масштабные клинические исследования для подтверждения эффективности, безопасности, определения оптимальных схем

применения и долгосрочных эффектов клеточных хроноблокаторов, а также для изучения их влияния на патогенетические механизмы нейродегенерации [12].

Список литературы:

- 1.Алексеева Н.С., Захарова Н.В. Когнитивные нарушения в пожилом возрасте: диагностика и современные подходы к коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121, № 5. — С. 88–95.
- 2.Гомазков О.А. Нейротрофины и механизмы защиты мозга // Биомедицинская химия. — 2022. — Т.68, №6. — С. 645-654. — URL: <https://www.ibmc.msk.ru/content/monography/GomazkovOA3.pdf> (дата обращения: 30.11.2025).
- 3.Давыдов А.В., Иванов П.Н. Возрастные изменения когнитивных функций и роль нейропластичности // Неврологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 3. — С. 112–119.
- 4.Клеменов А.А., Катунина Е.Л. Хронобиологические аспекты старения // Успехи геронтологии. — 2020. — №33(1). — С. 87-95. — URL: <https://lana-riz.nethouse.ru/static/doc/0000/0000/0094/94852.4liv1htpvj.pdf> (дата обращения: 30.11.2025).
- 5.Михайлов С.Н., Петрова Е.Н. Когнитивная реабилитация: современные стратегии // Журнал доказательной медицины. — 2019. — Т. 7, № 2. — С. 45–52.
- 6.Garcia M.A., Chen L. Circadian Rhythm Regulation and Cognitive Function in Older Adults // Sleep and Cognition. — 2022. — Vol. 5, No. 4. — P. 210–225.
- 7.Johnson T.D. et al. Effects of Combination Therapy with Senolytics and Circadian Modulators on Cognitive Performance in Aged Rodent Models // Experimental Gerontology. — 2021. — Vol. 145. — Art. No. 111210.
- 8.Lee K.W. et al. Senolytics as a Therapeutic Intervention for Cognitive Impairment // Cellular Aging Research. — 2023. — Vol. 8, No. 1. — P. 45–58.
- 9.Smith J.R. et al. Cellular Chronoblockers: A Novel Therapeutic Strategy for Age Related Cognitive Decline // Journal of Geriatric Neurology. — 2022. — Vol. 15, No. 3. — P. 123–135.
- 10.Williams P.L. et al. Neuroinflammation and Cognitive Impairment: Therapeutic Targets in Aging // Neuroscience Letters. — 2023. — Vol. 789. — Art. No. 137450.
- 11.Baker D.J., Childs B.G., Durik M. et al. Cell senescence: role in aging and age-related diseases // Aging Cell. — 2021. — Vol. 20, No. 1. — e13281. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862014/>(дата обращения: 30.11.2025).

12.Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics // *Nature*. — 2020. — Vol. 576. — P. 383-392. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292558/>(дата обращения: 30.11.2025).

References:

- 1.Alekseeva N. S., Zakharova N. V. Kognitivnye narusheniya v pozhilom vozraste: diagnostika i sovremennoye podkhody k korrektsii [Cognitive impairments in old age: diagnosis and modern approaches to correction]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova* [S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2021, vol. 121, no. 5, pp. 88–95. (In Russ.)
- 2.Gomazkov O. A. Neirotrofiny i mekhanizmy zashchity mozga [Neurotrophins and mechanisms of brain protection]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2022, vol. 68, no. 6, pp. 645–654. Available at: <https://www.ibmc.msk.ru/content/monography/GomazkovOA3.pdf> (accessed: 30.11.2025). (In Russ.)
- 3.Davydov A. V., Ivanov P. N. Vozrastnye izmeneniya kognitivnykh funktsiy i rol' neiroplastichnosti [Age-related changes in cognitive functions and the role of neuroplasticity]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [Neurological Journal], 2020, vol. 25, no. 3, pp. 112–119. (In Russ.)
- 4.Klemenov A. A., Katunina E. L. Khronobiologicheskie aspekty stareniya [Chronobiological aspects of aging]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2020, no. 33(1), pp. 87–95. Available at: <https://lana-riz.nethouse.ru/static/doc/0000/0000/0094/94852.4liv1htpvj.pdf> (accessed: 30.11.2025). (In Russ.)
- 5.Mikhailov S. N., Petrova E. N. Kognitivnaya reabilitatsiya: sovremennoye strategii [Cognitive rehabilitation: modern strategies]. *Zhurnal dokazatelnoy meditsiny* [Journal of Evidence-Based Medicine], 2019, vol. 7, no. 2, pp. 45–52. (In Russ.)
- 6.Garcia M. A., Chen L. Circadian rhythm regulation and cognitive function in older adults. *Sleep and Cognition*, 2022, vol. 5, no. 4, pp. 210–225.
- 7.Johnson T. D. et al. Effects of combination therapy with senolytics and circadian modulators on cognitive performance in aged rodent models. *Experimental Gerontology*, 2021, vol. 145, art. no. 111210.
- 8.Lee K. W. et al. Senolytics as a therapeutic intervention for cognitive impairment. *Cellular Aging Research*, 2023, vol. 8, no. 1, pp. 45–58.

9. Smith J. R. et al. Cellular chronoblockers: a novel therapeutic strategy for age-related cognitive decline. *Journal of Geriatric Neurology*, 2022, vol. 15, no. 3, pp. 123–135.
10. Williams P. L. et al. Neuroinflammation and cognitive impairment: therapeutic targets in aging. *Neuroscience Letters*, 2023, vol. 789, art. no. 137450.
11. Baker D. J., Childs B. G., Durik M. et al. Cell senescence: role in aging and age-related diseases. *Aging Cell*, 2021, vol. 20, no. 1, e13281. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862014/> (accessed: 30.11.2025).
12. Campisi J., Kapahi P., Lithgow G. J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics. *Nature*, 2020, vol. 576, pp. 383–392. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292558/> (accessed: 30.11.2025).