

Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений

А.П. Переверзев¹, ORCID: 0000-0001-7168-3636, acchirurg@mail.ru

Р.Р. Романовский², ORCID: 0000-0001-5553-856X, rostislavxd45@gmail.com

Н.А. Шаталова³, ORCID: 0000-0001-6823-6077, natalia.sh2018@gmail.com

О.Д. Остроумова^{1,4}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации; 143035, Россия, Московская обл., Одинцовский г.о., Звенигород, пос. горбольницы № 45, вл. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Согласно теории инфламэйджинга, старение организма и развитие возраст-ассоциированных заболеваний являются следствием хронического прогрессирующего генерализованного вялотекущего воспалительного процесса, который развивается и персистирует на протяжении всей жизни под действием негативных факторов инфекционной и неинфекционной природы. Инфламэйджинг имеет ряд особенностей, которые отличают его от острого воспаления, а именно: хронический, неразрешимый характер воспаления, слабая степень выраженности воспалительного процесса, стертая клиническая картина (на ранних стадиях клинических проявлений может вообще не быть). Ключевым патогенетическим звеном инфламэйджинга являются возраст-ассоциированные изменения врожденной иммунной системы (*англ.* innate immune system), которые в английской литературе получили обозначение immunosenescence – «оксидативный стресс». Основным источником активных форм кислорода и свободных радикалов в клетке являются митохондрии. С возрастом снижается концентрация внутриклеточного глутатиона – одного из главных факторов антиоксидантной защиты клетки, и возникает патологическое состояние, при котором скорость продукции свободных радикалов и активных форм кислорода значительно превышает антиоксидантные возможности, что в конечном итоге приводит к формированию оксидативного стресса и нарушению структуры и функции клеток. Оксидативный стресс, инфламэйджинг и нейровоспаление тесно связаны с развитием когнитивных нарушений – патологических состояний, которые часто наблюдаются в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Дальнейшее изучение патогенеза инфламэйджинга и роли оксидативного стресса в нем потенциально позволит разработать способы замедления изменений органов и систем, наблюдаемых в процессе старения, и предложить подходы к лечению возраст-ассоциированных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: старение, воспаление, инфламэйджинг, оксидативный стресс, когнитивные нарушения

Для цитирования: Переверзев А.П., Романовский Р.Р., Шаталова Н.А. Остроумова, О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2021;(4):48–58. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inflammaging: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and cognitive decline

Anton P. Pereverzev¹, ORCID: 0000-0001-7168-3636, acchirurg@mail.ru

Rostislav R. Romanovskii², ORCID: 0000-0001-5553-856X, rostislavxd45@gmail.com

Natalia A. Shatalova³, ORCID: 0000-0001-6823-6077, natalia.sh2018@gmail.com

Olga D. Ostroumova^{1,4}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Enthusiasts, Moscow, 111123, Russia

³ Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation; 1, Settlement of the City Hospital No. 45, Odintsovo City District, Zvenigorod, Moscow Region, 143035, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

According to the theory of inflammaging, aging of the body and the development of age-related diseases are a consequence of a chronic progressive generalized inflammatory process that develops and persists throughout life under the influence of negative factors of an infectious and non-infectious nature. Inflammaging has a number of features that distinguish it from acute inflammation: a chronic nature of inflammation, a low level of inflammation, blurry clinical state (in the early stages of clinical manifestations there may not be any at all). The key pathogenetic role in inflammation plays age-associated changes in the innate immune system, which are referred to in the English literature as "immunosenescence" and oxidative stress. The main source of reactive oxygen species and free radicals in the cells are mitochondria. With age, the concentration of intracellular glutathione, one of the main factors of the antioxidant protection of the cell, decreases and a pathological condition arises in which the rate of production of free radicals and reactive oxygen species significantly exceeds the antioxidant capabilities, which leads to the formation of oxidative stress and disruption of the structure and function of cells. Oxidative stress, inflammation and neuroinflammation are closely related to cognitive impairment, pathological state that is often observed in a group of elderly and senile patients. Further study of the pathogenesis of Inflammaging and the role of oxidative stress in it will potentially lead to development of methods to slow down aging and treat age-related cognitive impairments.

Keywords: aging, inflammation, inflammaging, oxidative stress, cognitive impairment

For citation: Pereverzev A.P., Romanovskii R.R., Shatalova N.A., Ostroumova O.D. Inflammaging: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and cognitive decline. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):48–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Старение – это сложный процесс изменения организма с течением времени, при котором происходят морфологическая перестройка и нарушение функций всех органов и систем разной степени выраженности, особенно нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем, а также возрастает риск развития злокачественных новообразований, ряда возраст-ассоциированных заболеваний и летального исхода [1–5].

Существует несколько теорий старения: генно-регуляторная, нейроэндокринная, иммунная, теломерная и др., но наиболее комплексной и перспективной в настоящее время считают теорию инфламэйджинга. Инфламэйджинг (*англ.* inflammation – «воспаление» и aging – «старение») – термин, предложенный С. Franceschi et al. [6–8]. Это процесс прогрессирующего хронического вялотекущего системного воспаления, которое не имеет определенного очага инфекции. Инфламэйджинг имеет ряд особенностей, которые отличают его от острого воспаления, а именно: хронический, неразрешимый характер воспаления, слабая степень выраженности воспалительного процесса, стертая клиническая картина (на ранних стадиях клинических проявлений может вообще не быть) [9, 10]. Ключевым патогенетическим звеном инфламэйджинга являются возраст-ассоциированные изменения врожденной иммунной системы (*англ.* innate immune system), которые в английской литературе получили обозначение immunosenescence [11].

В данной обзорной статье приводится описание различных возраст-ассоциированных патологических процессов, характерных для инфламэйджинга, обуславливающих возрастные изменения нервной системы и сопровождающихся снижением когнитивных функций.

СЕКРЕТОРНЫЙ ФЕНОТИП, СВЯЗАННЫЙ СО СТАРЕНИЕМ

По данным ряда авторов, у лиц пожилого и старческого возраста обнаружены увеличение концентрации в сыворотке крови и активная секреция стареющими клетками провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и различные интерлейкины (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-18 и др.)), а также факторов роста, хемоаттрактантов, молекул адгезии и некоторых других белков [12–19]. Данный процесс получил название «секреторный фенотип», ассоциированный со старением (*англ.* secretory-associated senescence phenotype, SASP, СФАС) [20, 21]. Длительная секреция белков СФАС потенциально может вызывать и/или усугублять возраст-ассоциированные патологические изменения как дегенеративного, так и гиперпластического характера [22].

Данный феномен, по всей видимости, объясняется попыткой стареющих клеток активизировать процессы фагоцитоза и регенерации тканей [22], однако из-за возрастных изменений (ослабления) иммунной системы, характерных для лиц пожилого и старческого возраста (инволюции тимуса, снижение эффективности элиминации инфицированных клеток, хемотаксиса, активности клеток-фагоцитов, уменьшения количества наивных Т- и В-клеток, увеличения количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами), ответ клеток и отдельных органелл на действие сигнальных молекул не может быть реализован в полной мере [4, 9]. Именно активная секреция провоспалительных цитокинов иммунными клетками на фоне общего снижения их пула, нарушение способности клеток к фагоцитозу в наибольшей степени определяют провоспалительный фенотип при инфламэйджинге, также значимую роль играет снижение эффективности элими-

нации острых и хронических очагов инфекции – дополнительного фактора возникновения, поддержания и прогрессирования воспаления [23–26].

Более того, с возрастом у человека истощается запас стволовых клеток, что также снижает репаративную активность организма пожилых людей [27, 28].

Однако старение лишь частично обусловлено иммунологическими и инфекционными факторами. Имеются и другие показатели, способствующие активации воспалительного процесса, а именно: хронический стресс, накопление клетками балластных молекул, характер питания и т.д. [29, 30].

Таким образом, старение организма и развитие возраст-ассоциированных заболеваний рассматривают как следствие хронического прогрессирующего генерализованного вялотекущего воспалительного процесса, который развивается и персистирует на протяжении всей жизни под действием негативных факторов инфекционной и неинфекционной природы.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНФЛАМЭЙДЖИНГА: ЦИТОКИНОВАЯ ГИПОТЕЗА, СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА, КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ

Воспалительная реакция и повреждение тканей сопровождаются формированием активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов (супероксид-аниона, гидроксильного радикала и др.) [31, 32]. Гиперпродукция АФК и/или нарушение антиоксидантной защиты приводят к развитию оксидативного стресса, повреждению клеток и тканей и их гибели [31, 33].

В ответ на это происходит выделение белков теплового шока, продуктов пуринового обмена и ряда других молекул, запускающих формирование макромолекулярных комплексов – инфламасом, которые превращают предшественников интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-18 и др.) в их активные формы, что, в свою очередь, повышая хемотаксис моноцитов и других клеток нативного иммунитета к месту воспаления, усиливая его и, как следствие, еще больше обостряя оксидативный стресс [34–37].

Выделяют два основных биохимических механизма, связывающих клеточное старение (особенно иммунокомпетентных клеток) с окислительным стрессом:

- нарушение клеточных функции под действием АФК и оксидативного стресса;
- апоптоз клеток с последующим накоплением окисленных молекулярных агрегатов.

Кроме того, в стареющих клетках снижается количество каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, которые являются ферментами, ответственными за клиренс свободных радикалов в цитозоле [33], что обуславливает усиление повреждений, вызванных окислительным стрессом [33, 38, 39].

С возрастом снижается концентрация внутриклеточного глутатиона – одного из главных факторов антиоксидантной защиты клетки, и возникает патологическое состояние, при котором скорость продукции АФК значи-

тельно превышает антиоксидантные возможности, что в конечном итоге приводит к формированию окислительного стресса и нарушению структуры и функции клеток [40, 41].

В результате происходит формирование своеобразного порочного круга: воспаление – повреждение клеток и тканей – воспаление [34–37].

Кроме того, усиление оксидативного стресса может приводить к укорочению теломер и тем самым усугублению процессов клеточного старения [42].

Необратимые молекулярные и клеточные повреждения, вначале клинически никак не проявляющиеся, с течением времени накапливаются и приводят к формированию возраст-ассоциированных заболеваний, таких как нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования, когнитивные нарушения и др. [18, 19, 29].

Корреляционные взаимосвязи между возраст-ассоциированными нарушениями памяти и снижением эффективности антиоксидантной системы были обнаружены в ряде исследований [43–46]. Так, например, в исследовании L.L. Torres et al. [46] приняли участие 33 пациента с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), 29 пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) легкой степени тяжести и 26 когнитивно-сохранных пожилых людей (группа контроля). Авторы определяли плазменные концентрации маркеров перекисного окисления липидов, малонового диальдегида, определяли ферментативную антиоксидантную активность каталазы, глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) в эритроцитах, а также рассчитывали соотношение активности ГР/ГП. Когнитивный статус определялся по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Авторы обнаружили, что у пациентов с БА по сравнению с пациентами с УКР и пожилыми людьми с сохранными когнитивными функциями наблюдается повышение уровней малонового диальдегида ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). У пациентов с УКР также обнаружены более высокие уровни малонового диальдегида по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Активность каталазы и ГП была сходной в группах УКР и здоровых людей, но повышенной у пациентов с БА ($p < 0,01$), а активность ГР у пациентов с УКР и БА была ниже в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Соотношение ГР/ГП было наиболее высоким у здоровых пожилых людей, средним – у лиц с УКР и наиболее низким у пациентов с БА. Различий в активности ГТ между группами не было выявлено. При этом у пациентов с БА была обнаружена обратная корреляционная связь между количеством баллов по КШОПС с уровнями малонового диальдегида ($r = -0,31$, $p = 0,028$) и прямая корреляционная связь с соотношением ГР/ГП ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Также у этих пациентов обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь уровня малонового диальдегида и соотношения ГР/ГП ($r = -0,31$, $p = 0,029$). На основании полученных данных учеными был сделан вывод о наличии у пациентов с когнитивными нарушениями высокой активности процессов

перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной защиты [46].

СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ

Факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний и когнитивных нарушений, в т.ч. сосудистой деменции (СД), БА и др., являются эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, повышение жесткости артерий, которые представляют собой проявления старения сосудистой системы [24, 47, 48]. Старение сердечно-сосудистой системы (ССС) проявляется также:

- постепенным повышением артериального давления (АД) вследствие процессов ремоделирования в сердце (диффузные склеротические изменения, гипертрофия/атрофия кардиомиоцитов, увеличение/уменьшение полостей сердца) и сосудах (активация матричных металлопротеиназ, увеличение содержания соединительной ткани, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение интимы), атеросклерозом, повышением жесткости аорты и центральных артерий, эндотелиальной дисфункцией (снижение синтеза, биодоступности оксида азота и увеличение его деградации, нарушение регуляции продукции, секреции и деградации эндотелина-1, ангиотензина II и эйкозаноидов – производных циклооксигеназы), вазоконстрикцией и увеличением общего сосудистого сопротивления;
- гиперкоагуляцией и склонностью к тромбозам.

Рассмотрим роль системного воспаления и оксидативного стресса в старении ССС на примере артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и повышения жесткости сосудов.

Формирование и прогрессирование атеросклеротических бляшек происходит в тех областях сосудистого эндотелия, где имеется воспалительный процесс [4, 49, 50]. Важно отметить, что АГ может запускать процессы повреждения эндотелия несколькими способами. Так, кровь, будучи жидкостью, является почти несжимаемой субстанцией, и повышение ее давления в просвете сосудов, например из-за активации симпато-адреналовой или ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) будет способствовать механическому повреждению эндотелия [49, 51]. Также активация РААС за счет увеличения синтеза ангиотензина II и активации AT₁-рецепторов будет способствовать повышенному образованию АФК и активных форм азота, нарушению антиоксидантной защиты, запуску и усилению процессов оксидативного стресса, перекисного окисления липидов, воспаления, повреждения тканей и гибели клеток [31, 32]. В ответ на это происходит выделение молекулярных паттернов, связанных с повреждениями, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, которые способствуют хемотаксису моноцитов и других клеток к месту воспаления [34–37]. Моноциты проникают в субэндотелиальное пространство и дифференцируются в макрофаги, которые прикрепляются с помощью молекул адгезии, а затем начинают секретировать цитокины (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18 и др.) [51].

Следующее звено патогенеза воспалительной реакции в эндотелии – инфильтрация интимы сосудов липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и их перекисное окисление под воздействием АФК, которые генерируются в основном митохондриями в процессе переноса электронов в дыхательной цепи и деятельности ферментов, но также могут образовываться пероксисомами, эндоплазматическим ретикулулом, плазматической мембраной, цитозолем, лизосомами, микросомами, ядерной оболочкой [52–54]. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в тканях нарушает молекулярную структуру мембран и приводит к деструкции клеток и их преждевременному старению [55]. Поглощение макрофагами продуктов перекисного окисления липидов приводит к образованию пенистых клеток и дальнейшему прогрессированию процессов атерогенеза [56]. Гладкомышечные клетки сосудов также претерпевают трансформацию и мигрируют в слой интимы, после чего пролиферируют и продуцируют внеклеточный матрикс [4].

Таким образом, с одной стороны, сосудистое старение является важным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, поскольку оно ускоряет структурные и композиционные изменения сосуда, а с другой – атеросклероз является одним из проявлений процессов сосудистого старения [57].

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И СТАРЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ключевыми звеньями патогенеза, связывающими сосудистое старение со старением нервной системы (НС), нейродегенеративными и возраст-ассоциированными заболеваниями, являются повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушение структуры и функций нейроваскулярной единицы.

Процесс старения – инфламэйджинг, сопровождающийся гиперактивацией РААС, – приводит к нарушению функции и апоптозу всех элементов ГЭБ и нейроваскулярной единицы, но в наибольшей степени – эндотелиальных клеток, что проявляется снижением высвобождения и биодоступности оксида азота, повреждением митохондриальной ДНК, укорочением теломер, которые снижают их способность к репликации, что обуславливает развитие дисфункции эндотелия в клетках нейроваскулярной единицы и сопровождается повышением проницаемости ГЭБ для провоспалительных цитокинов и воспалительных клеток (например, лейкоцитов) [58–68].

Изменения метаболизма и секреторного фенотипа клеток эндотелия сосудов головного мозга и увеличение проницаемости ГЭБ для провоспалительных медиаторов играют решающую роль не только в патогенезе сосудистого воспаления и старения, но и нейродегенеративных заболеваний [69–71].

Таким образом, именно наличие воспалительной реакции инфламэйджинг является связующим звеном между сердечно-сосудистыми факторами риска (атеросклероз, АГ, артериальная жесткость) и нейродегенеративными заболеваниями и когнитивными нарушениями [72, 73].

ИНФЛАМЭЙДЖИНГ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Инфламэйджинг и хронический воспалительный процесс в сосудистой стенке, сопровождающиеся повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, ассоциированы с повышенным риском развития когнитивных нарушений и увеличением темпов прогрессирования возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний [74–79]. При этом повышение уровня маркеров воспаления в плазме крови, таких как СРБ и альфа1-антихимо-трипсин, выявляют задолго до манифестации симптомов сосудистой деменции (СД) [80–82]. Так, например, было показано, что уровень СРБ увеличивается за 25 лет до появления первых симптомов СД [81]. В проспективном популяционном наблюдательном исследовании старения мозга, проведенном в итальянском муниципалитете Конселиче провинции Равенна (Conselice study) с 4-летним периодом наблюдения, было обнаружено, что высокие уровни ИЛ-6 и СРБ ассоциированы с почти трехкратным увеличением риска развития СД [82].

J.N. Trollor et al. [83] провели анализ медицинских данных 1037 австралийцев в возрасте 70–90 лет и обнаружили, что у лиц с УКР концентрация ФНО-α и сывороточного амилоида А была выше по сравнению с когнитивно-сохранными пациентами [83]. В другой работе [84], в которую вошли 300 пациентов с БА легкого и тяжелого течения, было показано, что ухудшение когнитивных функций согласно шкале ADAS-COG (в среднем на 3 балла) имело место только у пациентов с повышенным уровнем ФНО-α на визите включения в исследование, тогда как у больных с исходно нормальным уровнем ФНО-α ухудшения когнитивных функций не наблюдалось [84].

K. Yaffe et al. [85] обнаружили, что у 3 031 участника Health, Aging and Body Composition Study (лица обоего пола в возрасте 70–79 лет, средний возраст 74 года) с максимальными уровнями СРБ или ИЛ-6 (верхний тертиль) количество баллов по модифицированной шкале КШОПС (3MS) было статистически меньше ($p < 0,001$) (почти на два балла) по сравнению с лицами, у которых значения этих маркеров воспаления находились в нижнем тертиле. Кроме того, в конце периода наблюдения (>2 лет) у лиц, имевших значения СРБ и ИЛ-6 в верхнем тертиле, снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (на > 5 баллов по 3MS) выявлялось значимо чаще, чем у обследованных лиц, у кого исходно уровни СРБ или ИЛ-6 находились в нижнем квартиле: 26% vs 20%; отношение шансов (ОШ) 1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,69 для ИЛ-6 и 24% vs 19%; ОШ 1,41; 95% ДИ 1,10–1,79 для СРБ; $p = 0,01$ для ИЛ-6 и $p = 0,04$ для СРБ [85].

Следовательно, можно предположить, что подавление процессов вялотекущего воспаления может способствовать замедлению темпов снижения когнитивных функций [86].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Воспалительный процесс в эндотелии сосудов и повышение проницаемости ГЭБ способствуют развитию воспалительного процесса в нейронах головного мозга (нейровоспаление), которое, в свою очередь, обуславливает нарушение синаптических связей, нейрональную дисфункцию и потерю нейронов, запуская порочный круг, который в конечном итоге приводит к нейродегенеративным заболеваниям и когнитивным нарушениям [71, 87–89].

Важную роль в нейровоспалении играют клетки микроглии и астроциты, которые, являясь активными иммунокомпетентными клетками, регулируют степень выраженности воспалительной реакции. Данный процесс реализуется путем синтеза различных цитокинов (в т.ч. ИЛ-1β), изменения экспрессии ряда рецепторов на поверхности клеток, относящихся к группе рецепторов опознавания паттерна (или образраспознающих рецепторов), цитокиновых рецепторов и некоторых других [90–92]. Вследствие нейровоспаления клетки микроглии претерпевают морфологическую трансформацию, мигрируют в очаг воспаления и пролиферируют [93,94]. Клетки, претерпевшие процесс пролиферации, осуществляют фагоцитоз дебриса (остаток клетки, окруженный плазматической мембраной) и/или секретируют цитокины для поддержания гомеостаза и функционирования и выживаемости нейронов, однако в ряде исследований была также показана и возможная нейротоксическая роль данных клеток [93, 94]. Так, несмотря на необходимость активации микроглии для выживания нейронов при травме или в иных стрессовых условиях, включая воспаление, чрезмерно длительная активация микроглии, наблюдаемая, например, у лиц пожилого и старческого возраста в силу инфламэйджинга, может приводить к нарушению функций нейронов головного мозга [24, 94–96].

В ряде исследований была показана взаимосвязь между нейровоспалением и когнитивными нарушениями [24, 97–100]. Так, в экспериментальном исследовании J. Sun et al. [101] обнаружено, что при обработке гиппокампа ИЛ-17A-нейтрализующими антителами у лабораторных животных наблюдались значительное уменьшение индуцированного липополисахаридами воспаления микроглии и улучшение памяти [101]. В работе A. Tian et al. [102] выявлено, что после проведения частичной гепатэктомии у лабораторных мышей в гиппокампе увеличивалось количество ИЛ-17A, что сопровождалось снижением когнитивных функций. Введение витамина D способствовало улучшению когнитивных функций за счет ингибирования Th17-клеток (Т-хелперы 17) и увеличения количества регуляторных Т-клеток (Treg) [102].

Еще в одной работе, выполненной H. Tan et al. [103], было выявлено, что переливание старых эритроцитов крысам Sprague-Dawley приводило к увеличению уровня ИЛ-6 в гиппокампе и кальций-связывающего белка Iba-1 (англ. ionized calcium-binding adapter molecule 1) в гиппокампе, что сопровождалось снижением памяти и способности к обучению [103].

G. Hajiluan et al. [104] на модели крыс-самцов Wistar с ожирением, индуцированным высококалорийной диетой, показали, что прием витамина D улучшает когнитивные функции за счет снижения количества ядерного фактора каппа В (NFκB) (ключевого фактора нейровоспаления) и увеличения концентрации нейротрофического фактора мозга (англ. brain-derived neurotrophic factor) в гиппокампе, а также модуляции проницаемости ГЭБ в гиппокампе крыс [104].

К сожалению, в настоящий момент вопрос взаимосвязи процессов старения и нейровоспаления остается недостаточно изученным. Большинство авторов склоняются к тому, что требуется дальнейшее изучение влияния активации микроглии на степень нейровоспаления [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о наличии патогенетической связи между процессами старения и развитием патологии сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. В основе данных изменений лежит процесс хронического, асептического, системного воспаления (инфламэйджинг), сопровождающийся гиперпродукцией активных форм кислорода и азота на фоне снижения эффективности антиоксидантной защиты (оксидативный стресс).

Поступила / Received: 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised: 12.03.2021

Принята в печать / Accepted: 15.03.2021

Список литературы

1. Кишкун А.А. *Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 976 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407868.html>.
2. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. *Гериатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>.
3. Ярыгин В.Н., Мелентьева А.С. (ред.) *Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. Т. I. Основы геронтологии. Общая гериатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
4. De Almeida A.J. P.O., de Almeida Rezende M.S., Dantas S.H., de Lima Silva S., de Oliveira J.C. P. L., de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F. et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. doi: 10.1155/2020/1954398.
5. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
6. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A. et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
7. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front Immunol*. 2017;8:982. doi: 10.3389/fimmu.2017.00982.
8. De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and life-long antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005;579(10):2035–2039. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.055.
9. Salvioli S., Capri M., Valentini S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des*. 2006;12(24):3161–3171. doi: 10.2174/138161206777947470.
10. Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabadi R., Kalonis B., Wu J. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:8426874. doi: 10.1155/2016/8426874.
11. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):609–624. doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042.
12. McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):355–366. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
13. Zanni F., Vescovini R., Biasini C., Fagnoni F., Zanlari L., Telera A. et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2003;38(9):981–987. doi: 10.1016/s0531-5565(03)00160-8.
14. Salvioli S., Monti D., Lanzarini C., Conte M., Pirazzini C., Bacalini M.G. et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraised. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1675–2679. doi: 10.2174/138161213805219531.
15. Kumar S., Millis A.J., Baglioni C. Expression of interleukin 1-inducible genes and production of interleukin 1 by aging human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(10):4683–4687. doi: 10.1073/pnas.89.10.4683.
16. Wang S., Moerman E.J., Jones R.A., Thweatt R., Goldstein S. Characterization of IGFBP-3, PAI-1 and SPARC mRNA expression in senescent fibroblasts. *Mech Ageing Dev*. 1996;92(2–3):121–132. doi: 10.1016/s0047-6374(96)01814-3.
17. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Muñoz D.P., Goldstein J. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):e301. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
18. Blagosklonny M.V. Revisiting the antagonistic pleiotropy theory of aging: TOR-driven program and quasi-program. *Cell Cycle*. 2010;9(16):3151–3156. doi: 10.4161/cc.9.16.13120.
19. Blagosklonny M.V., Hall M.N. Growth and aging: a common molecular mechanism. *Ageing*. 2009;1(4):357–362. doi: 10.18632/aging.100040.
20. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med*. 2010;16(5):238–246. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
21. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann Rev Pathol*. 2010;5:99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
22. Chinta S.J., Woods G., Rane A., Demaria M., Campisi J., Andersen J.K. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol*. 2015;68:3–7. doi: 10.1016/j.exger.2014.09.018.
23. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009;22(11):1041–1050. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.
24. Tangestani Fard M., Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:56. doi: 10.3389/fnagi.2019.00056.
25. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(4):507–513. doi: 10.1016/j.coi.2010.05.003.
26. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing*. 2012;9(1):15. doi: 10.1186/1742-4933-9-15.
27. Rauscher F.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Davis B.H., Wang T., Gregg D., Ramaswami P. et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108(4):457–463. doi: 10.1161/01.CI.0000082924.75945.48.
28. Goligorsky M.S. Endothelial progenitor cells: from senescence to rejuvenation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):365–373. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.06.003.
29. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
30. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
31. Higashi Y., Maruhashi T., Noma K., Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):165–169. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
32. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
33. Cannizzo E.S., Clement C.C., Sahu R., Follo C., Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011;74(11):2313–2323. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005.

34. Balistreri C.R., Candore G., Accardi G., Colonna-Romano G., Lio D. NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing*. 2013;10(1):24. doi: 10.1186/1742-4933-10-24.
35. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
36. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313–326. doi: 10.1089/ji.2008.0027.
37. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
38. Fujimoto H., Kobayashi H., Ohno M. Age-induced reduction in mitochondrial manganese superoxide dismutase activity and tolerance of macrophages against apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein. *Circ J*. 2010;74(2):353–360. doi: 10.1253/circj.cj-09-0491.
39. Egesten A., Schmidt A., Herwald H. Trends in Innate Immunity. *Contrib Microbiol*. 2008;15:188–205. doi: 10.1159/000136358.
40. Chen T.S., Richie J.P.Jr., Lang C.A. The effect of aging on glutathione and cysteine levels in different regions of the mouse brain. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190(4):399–402. doi: 10.3181/00379727-190-42879.
41. Sasaki T., Senda M., Kim S., Kojima S., Kubodera A. Age-related changes of glutathione content, glucose transport and metabolism, and mitochondrial electron transfer function in mouse brain. *Nucl Med Biol*. 2001;28(1):25–31. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00180-3.
42. Ma S.L., Lau E.S., Suen E.W., Lam L.C., Leung P.C., Woo J., Tang N.L. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders. *Age Ageing*. 2013;42(4):450–455. doi: 10.1093/ageing/agt036.
43. Gella A., Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adh Migr*. 2009;3(1):88–93. doi: 10.4161/cam.3.1.7402.
44. Perrig WJ., Perrig P., Stähelin H.B. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):718–724. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01476.x.
45. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *BioFactors*. 2000;13(1-4):205–209. doi: 10.1002/biof.5520130132.
46. Torres L.L., Quaglio N.B., de Souza G.T., Garcia R.T., Dati L.M., Moreira W.L. et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):59–68. doi: 10.3233/JAD-2011-110284.
47. Román G.C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5s2):296–304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x.
48. Amar K., Wilcock G. Fortnightly Review: Vascular dementia. *BMJ*. 1996;312:227–231. doi: 10.1136/bmj.312.7025.227.
49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430.
50. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1976;38(6):786–800. doi: 10.1016/0002-9149(76)90357-x.
51. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
52. Roy J., Galano J.M., Durand T., Le Guennec J.Y., Lee J.C. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB J*. 2017;31(9):3729–3745. doi: 10.1096/fj.201700170R.
53. Yegorov Y.E., Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*. 2020;8(7):198. doi: 10.3390/biomedicines8070198.
54. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–844. doi: 10.1161/01.res.87.10.840.
55. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К., Сокоян С.М., Бондарь Т.И. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза (обзор). *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(3):18–24. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/article-ru/PBMC-1989-35-3-18>.
56. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T., Conover C.A., Campisi J., van Deursen J.M. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016;354(6311):472–477. doi: 10.1126/science.aaf6659.
57. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2974–2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.
58. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch – Eur J Physiol*. 2011;462(2):209–217. doi: 10.1007/s00424-011-0929-2.
59. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab*. 2014;25(2):72–79. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.002.
60. Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X., Hu F., Serpillon S., Huang Z. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell*. 2007;6(6):783–797. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x.
61. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L., Yung M.C., Hsu C.C., Chen Y.C. et al. Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):970–979. doi: 10.5551/jat.4333.
62. Dorheim M.A., Tracey W.R., Pollock J.S., Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(1):659–665. doi: 10.1006/bbrc.1994.2716.
63. Grammas P., Ovasse R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(6):837–842. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00276-7.
64. Grammas P., Ovasse R. Cerebrovascular transforming growth factor-beta contributes to inflammation in the Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol*. 2002;160(5):1583–1587. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61105-4.
65. Thirumangalakudi L., Samany P.G., Owoso A., Wiskar B., Grammas P. Angiogenic proteins are expressed by brain blood vessels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10(1):111–118. doi: 10.3233/jad-2006-10114.
66. Frohman E.M., Frohman T.C., Gupta S., de Fougères A., van den Noort S. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1991;106(1):105–111. doi: 10.1016/0022-510x(91)90202-i.
67. Pereira H.A., Kumar P., Grammas P. Expression of CAP37, a novel inflammatory mediator, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996;17(5):753–759. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8892348>.
68. Lyman M., Lloyd D.G., Ji X., Vizcaychipi M.P., Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res*. 2014;79:1–12. doi: 10.1016/j.neures.2013.10.004.
69. Younger D.S. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(3):317–336. doi: 10.1097/00019052-200406000-00014.
70. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
71. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–738. doi: 10.1038/nrn3114.
72. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
73. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860–868. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
74. Dik M.G., Jonker C., Hack C.E., Smit J.H., Comijs H.C., Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2005;64(8):1371–1377. doi: 10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68.
75. De Rooij S.E., van Munster B.C., Korevaar J.C., Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):521–525. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.11.013.
76. Schram M.T., Euser S.M., de Craen A.J., Witteman J.C., Frölich M., Hofman A. et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x.
77. Marioni R.E., Stewart M.C., Murray G.D., Deary I.J., Fowkes F.G., Lowe G.D. et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *Psychosom Med*. 2009;71(8):901–906. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b1e538.
78. Kim H., Shin A., Lee K.J. Differences in C-reactive protein level in patients with Alzheimers disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatry*. 2015;18(1):194. doi: 10.4172/psychiatry.1000194.
79. Simen A.A., Bordner K.A., Martin M.P., Moy L.A., Barry L.C. Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(3):175–195. doi: 10.1177/2040622311399145.
80. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Meijer J., Kiliaan A., Ruitenberg A., van Swieten J.C. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol*. 2004;61(5):668–672. doi: 10.1001/archneur.61.5.668.
81. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer L.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*. 2002;52(2):168–174. doi: 10.1002/ana.10265.

82. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E. et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging*. 2007;28(12):1810–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012.
83. Trollor J.N., Smith E., Baune B.T., Kochan N.A., Campbell L., Samaras K. et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):569–578. doi: 10.1159/000322092.
84. Holmes C., Cunningham C., Zotova E., Woolford J., Dean C., Kerr S. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(10):768–774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
85. Yaffe K., Lindquist K., Penninx B.W., Simonsick E.M., Pahor M., Kritchevsky S. et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003;61(1):76–80. doi: 10.1212/01.wnl.0000073620.42047.d7.
86. Li Q., Zeng J., Su M., He Y., Zhu B. Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model via upregulating the expression of SIRT1. *Brain Res Bull*. 2018;137:311–318. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.007.
87. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci*. 2005;28(4):202–208. doi: 10.1016/j.tins.2005.02.001.
88. Zlokovic B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008;57(2):178–201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
89. Zuccoli G., Pipitone N., Haldipur A., Brown R.D. Jr., Hunder G., Salvarani C. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl. 64):104–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586204/>
90. Seth P., Koul N. Astrocyte, the star avatar: redefined. *J Biosci*. 2008;33(3):405–421. doi: 10.1007/s12038-008-0060-5.
91. Ransohoff R.M., Perry V.H. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:119–145. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528.
92. Ransohoff R.M., Cardona A.E. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature*. 2010;468(7321):253–262. doi: 10.1038/nature09615.
93. Norden D.M., Godbout J.P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(1):19–34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x.
94. Jurgens H.A., Johnson R.W. Dysregulated neuronal-microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. *Exp Neurol*. 2012;233(1):40–48. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.11.014.
95. Lynch M.A. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function. *Front Aging Neurosci*. 2010;1:6. doi: 10.3389/neuro.24.006.2009.
96. Wong W.T. Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:22. doi: 10.3389/fncel.2013.00022.
97. Hovens I.B., Schoemaker R.G., van der Zee E.A., Absalom A.R., Heineman E., van Leeuwen B.L. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;38:202–210. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.002.
98. Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F. Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2015;44:159–166. doi: 10.1016/j.bbi.2014.09.014.
99. Elmore M.R., Lee R.J., West B.L., Green K.N. Characterizing newly repopulated microglia in the adult mouse: impacts on animal behavior, cell morphology, and neuroinflammation. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122912. doi: 10.1371/journal.pone.0122912.
100. Michels M., Danieski L.G., Vieira A., Florentino D., Dall'Igna D., Galant L. et al. CD40-CD40 Ligand Pathway is a Major Component of Acute Neuroinflammation and Contributes to Long-term Cognitive Dysfunction after Sepsis. *Mol Med*. 2015;21(1):219–226. doi: 10.2119/mol-med.2015.00070.
101. Sun J., Zhang S., Zhang X., Zhang X., Dong H., Qian Y. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:165. doi: 10.1186/s12974-015-0394-5.
102. Tian A., Ma H., Cao X., Zhang R., Wang X., Wu B. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/Treg cell balance after hepatectomy in mice. *Inflammation*. 2015;38(2):500–509. doi: 10.1007/s10753-014-9956-4.
103. Tan H., Bi J., Wang Y., Zhang J., Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Crit Care Med*. 2015;43(8):e276–e286. doi: 10.1097/CCM.0000000000001023.
104. Hajilulian G., Nameni G., Shahabi P., Mesgari-Abbasi M., Sadigh-Eteghad S., Farhangi M.A. Vitamin D administration, cognitive function, BBB permeability and neuroinflammatory factors in high-fat diet-induced obese rats. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):639–644. doi: 10.1038/ijo.2017.10.

References

1. Kishkun A.A. *Biological age and aging: possibilities of determining and approaches to management*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407868.html>.
2. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N. *Geriatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>.
3. Yarygin V.N., Melenteva A.S. (eds.). *Guide to gerontology and geriatrics: in four volumes. Fundamentals of gerontology. General geriatrics*. 720 p. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
4. de Almeida A.J. P.O., de Almeida Rezende M.S., Dantas S.H., de Lima Silva S., de Oliveira J.C. P.L., de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F. et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. doi: 10.1155/2020/1954398.
5. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
6. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A. et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
7. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Equileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front Immunol*. 2017;8:982. doi: 10.3389/fimmu.2017.00982.
8. De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005;579(10):2035–2039. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.055.
9. Salvioli S., Capri M., Valensin S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des*. 2006;12(24):3161–3171. doi: 10.2174/138161206777947470.
10. Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabdalil R., Kalonis B., Wu J. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:8426874. doi: 10.1155/2016/8426874.
11. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):609–624. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042.
12. McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):355–366. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
13. Zanni F., Vescovini R., Biasini C., Fagnoni F., Zanlari L., Telera A. et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2003;38(9):981–987. doi: 10.1016/s0531-5565(03)00160-8.
14. Salvioli S., Monti D., Lanzarini C., Conte M., Pirazzini C., Bacalini M.G. et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraised. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1675–2679. doi: 10.2174/138161213805219531.
15. Kumar S., Millis A.J., Baglioni C. Expression of interleukin 1-inducible genes and production of interleukin 1 by aging human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(10):4683–4687. doi: 10.1073/pnas.89.10.4683.
16. Wang S., Moerman E.J., Jones R.A., Thweatt R., Goldstein S. Characterization of IGFBP-3, PAI-1 and SPARC mRNA expression in senescent fibroblasts. *Mech Ageing Dev*. 1996;92(2-3):121–132. doi: 10.1016/s0047-6374(96)01814-3.
17. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Muñoz D.P., Goldstein J. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):e301. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.

18. Blagosklonny M.V. Revisiting the antagonistic pleiotropy theory of aging: TOR-driven program and quasi-program. *Cell Cycle*. 2010;9(16):3151–3156. doi: 10.4161/cc.9.16.13120.
19. Blagosklonny M.V., Hall M.N. Growth and aging: a common molecular mechanism. *Aging*. 2009;1(4):357–362. doi: 10.18632/aging.100040.
20. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med*. 2010;16(5):238–246. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
21. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann Rev Pathol*. 2010;5:99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
22. Chinta S.J., Woods G., Rane A., Demaria M., Campisi J., Andersen J.K. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol*. 2015;68:3–7. doi: 10.1016/j.exger.2014.09.018.
23. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009;22(11):1041–1050. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.
24. Tangestani Fard M., Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:56. doi: 10.3389/fnagi.2019.00056.
25. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(4):507–513. doi: 10.1016/j.coi.2010.05.003.
26. Pawelec G. Hallmarks of human “immunosenescence”: adaptation or dysregulation? *Immun Ageing*. 2012;9(1):15. doi: 10.1186/1742-4933-9-15.
27. Rauscher F.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Davis B.H., Wang T., Gregg D., Ramaswami P. et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108(4):457–463. doi: 10.1161/01.CI.0000082924.75945.48.
28. Goligorsky M.S. Endothelial progenitor cells: from senescence to rejuvenation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):365–373. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.06.003.
29. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
30. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
31. Higashi Y., Maruhashi T., Noma K., Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):165–169. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
32. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
33. Cannizzo E.S., Clement C.C., Sahu R., Folio C., Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011;74(11):2313–2323. doi: 10.1016/j.jpro.2011.06.005.
34. Balistreri C.R., Candore G., Accardi G., Colonna-Romano G., Lio D. NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing*. 2013;10(1):24. doi: 10.1186/1742-4933-10-24.
35. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
36. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313–326. doi: 10.1089/ji.2008.0027.
37. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
38. Fujimoto H., Kobayashi H., Ohno M. Age-induced reduction in mitochondrial manganese superoxide dismutase activity and tolerance of macrophages against apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein. *Circ J*. 2010;74(2):353–360. doi: 10.1253/circj.09-0491.
39. Egesten A., Schmidt A., Herwald H. Trends in Innate Immunity. *Contrib Microbiol*. 2008;15:188–205. doi: 10.1159/000136358.
40. Chen T.S., Richie J.P. Jr., Lang C.A. The effect of aging on glutathione and cysteine levels in different regions of the mouse brain. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190(4):399–402. doi: 10.3181/00379727-190-42879.
41. Sasaki T., Senda M., Kim S., Kojima S., Kubodera A. Age-related changes of glutathione content, glucose transport and metabolism, and mitochondrial electron transfer function in mouse brain. *Nucl Med Biol*. 2001;28(1):25–31. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00180-3.
42. Ma S.L., Lau E.S., Suen E.W., Lam L.C., Leung P.C., Woo J., Tang N.L. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders. *Age Ageing*. 2013;42(4):450–455. doi: 10.1093/ageing/afdt036.
43. Gella A., Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adh Migr*. 2009;3(1):88–93. doi: 10.4161/cam.3.1.7402.
44. Perrig W.J., Perrig P., Stähelin H.B. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):718–724. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01476.x.
45. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *BioFactors*. 2000;13(1-4):205–209. doi: 10.1002/biof.5520130132.
46. Torres L.L., Quaglio N.B., de Souza G.T., Garcia R.T., Dati L.M., Moreira W.L. et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):59–68. doi: 10.3233/JAD-2011-110284.
47. Román G.C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5s2):296–304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x.
48. Amar K., Wilcock G. Fortnightly Review: Vascular dementia. *BMJ*. 1996;312:227–231. doi: 10.1136/bmj.312.7025.227.
49. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430.
50. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1976;38(6):786–800. doi: 10.1016/0002-9149(76)90357-x.
51. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
52. Roy J., Galano J.M., Durand T., Le Guennec J.Y., Lee J.C. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB J*. 2017;31(9):3729–3745. doi: 10.1096/fj.201700170R.
53. Yegorov Y.E., Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*. 2020;8(7):198. doi: 10.3390/biomedicines8070198.
54. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–844. doi: 10.1161/01.res.87.10.840.
55. Lankin V.Z., Vikhert A.M., Tikhaze A.K., Sogolian S.M., Bondar T.N. The role of lipid peroxidation in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis (review). *Voprosy meditsinskoj khimii = Problems of Medical Chemistry*. 1989;35(3):18–24. (In Russ.) Available at: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1989-35-3-18>.
56. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T., Conover C.A., Campisi J., van Deursen J.M. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016;354(6311):472–477. doi: 10.1126/science.aaf6659.
57. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2974–2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.
58. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch – Eur J Physiol*. 2011;462(2):209–217. doi: 10.1007/s00424-011-0929-2.
59. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab*. 2014;25(2):72–79. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.002.
60. Csizsar A., Labinskyy N., Zhao X., Hu F., Serpillon S., Huang Z. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell*. 2007;6(6):783–797. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x.
61. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L., Yung M.C., Hsu C.C., Chen Y.C. et al. Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):970–979. doi: 10.5551/jat.4333.
62. Dorheim M.A., Tracey W.R., Pollock J.S., Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(1):659–665. doi: 10.1006/bbrc.1994.2716.
63. Grammas P., Ovasse R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(6):837–842. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00276-7.
64. Grammas P., Ovasse R. Cerebrovascular transforming growth factor-beta contributes to inflammation in the Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol*. 2002;160(5):1583–1587. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61105-4.
65. Thirumangalakudi L., Samany P.G., Owoso A., Wiskar B., Grammas P. Angiogenic proteins are expressed by brain blood vessels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10(1):111–118. doi: 10.3233/jad-2006-10114.
66. Frohman E.M., Frohman T.C., Gupta S., de Fougères A., van den Noort S. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1991;106(1):105–111. doi: 10.1016/0022-510x(91)90202-i.
67. Pereira H.A., Kumar P., Grammas P. Expression of CAP37, a novel inflammatory mediator, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.

- 1996;17(5):753–759. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8892348>.
68. Lyman M., Lloyd D.G., Ji X., Vizcaychapi M.P., Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res.* 2014;79:1–12. doi: 10.1016/j.neures.2013.10.004.
 69. Younger D.S. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(3):317–336. doi: 10.1097/00019052-200406000-00014.
 70. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(5):347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
 71. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(12):723–738. doi: 10.1038/nrn3114.
 72. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
 73. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):860–868. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
 74. Dik M.G., Jonker C., Hack C.E., Smit J.H., Comijs H.C., Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology.* 2005;64(8):1371–1377. doi: 10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68.
 75. de Rooij S.E., van Munster B.C., Korevaar J.C., Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res.* 2007;62(5):521–525. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.11.013.
 76. Schram M.T., Euser S.M., de Craen A.J., Witteman J.C., Frölich M., Hofman A. et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):708–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x.
 77. Marioni R.E., Stewart M.C., Murray G.D., Deary I.J., Fowkes F.G., Lowe G.D. et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *Psychosom Med.* 2009;71(8):901–906. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b1e538.
 78. Kim H., Shin A., Lee K.J. Differences in C-reactive protein level in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatry.* 2015;18(1):194. doi: 10.4172/Psychiatry.1000194.
 79. Simen A.A., Bordner K.A., Martin M.P., Moy L.A., Barry L.C. Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(3):175–195. doi: 10.1177/2040622311399145.
 80. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Meijer J., Kiliaan A., Ruitenberg A., van Swieten J.C. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol.* 2004;61(5):668–672. doi: 10.1001/archneur.61.5.668.
 81. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer J.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol.* 2002;52(2):168–174. doi: 10.1002/ana.10265.
 82. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E. et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging.* 2007;28(12):1810–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012.
 83. Trollor J.N., Smith E., Baune B.T., Kochan N.A., Campbell L., Samaras K. et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(6):569–578. doi: 10.1159/000322092.
 84. Holmes C., Cunningham C., Zotova E., Woolford J., Dean C., Kerr S. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(10):768–774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
 85. Yaffe K., Lindquist K., Penninx B.W., Simonsick E.M., Pahor M., Kritchevsky S. et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology.* 2003;61(1):76–80. doi: 10.1212/01.wnl.0000073620.42047.d7.
 86. Li Q., Zeng J., Su M., He Y., Zhu B. Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model via upregulating the expression of SIRT1. *Brain Res Bull.* 2018;137:311–318. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.007.
 87. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 2005;28(4):202–208. doi: 10.1016/j.tins.2005.02.001.
 88. Zlokovic B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57(2):178–201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
 89. Zuccoli G., Pipitone N., Haldrup A., Brown R.D.Jr., Hunder G., Salvarani C. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl. 64):104–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586204/>
 90. Seth P., Koul N. Astrocyte, the star avatar: redefined. *J Biosci.* 2008;33(3):405–421. doi: 10.1007/s12038-008-0060-5.
 91. Ransohoff R.M., Perry V.H. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:119–145. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528.
 92. Ransohoff R.M., Cardona A.E. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature.* 2010;468(7321):253–262. doi: 10.1038/nature09615.
 93. Norden D.M., Gdout J.P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(1):19–34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x.
 94. Jurgens H.A., Johnson R.W. Dysregulated neuronal-microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. *Exp Neurol.* 2012;233(1):40–48. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.11.014.
 95. Lynch M.A. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function. *Front Aging Neurosci.* 2010;1:6. doi: 10.3389/neuro.24.006.2009.
 96. Wong W.T. Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:22. doi: 10.3389/fncel.2013.00022.
 97. Hovens I.B., Schoemaker R.G., van der Zee E.A., Absalom A.R., Heineman E., van Leeuwen B.L. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun.* 2014;38:202–210. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.002.
 98. Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F. Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. *Brain Behav Immun.* 2015;44:159–166. doi: 10.1016/j.bbi.2014.09.014.
 99. Elmore M.R., Lee R.J., West B.L., Green K.N. Characterizing newly repopulated microglia in the adult mouse: impacts on animal behavior, cell morphology, and neuroinflammation. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122912. doi: 10.1371/journal.pone.0122912.
 100. Michels M., Danieski L.G., Vieira A., Florentino D., Dall'Igna D., Galant L. et al. CD40-CD40 Ligand Pathway is a Major Component of Acute Neuroinflammation and Contributes to Long-term Cognitive Dysfunction after Sepsis. *Mol Med.* 2015;21(1):219–226. doi: 10.2119/mol-med.2015.00070.
 101. Sun J., Zhang S., Zhang X., Zhang X., Dong H., Qian Y. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation. *J Neuroinflammation.* 2015;12:165. doi: 10.1186/s12974-015-0394-5.
 102. Tian A., Ma H., Cao X., Zhang R., Wang X., Wu B. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/T reg cell balance after hepatectomy in mice. *Inflammation.* 2015;38(2):500–509. doi: 10.1007/s10753-014-9956-4.
 103. Tan H., Bi J., Wang Y., Zhang J., Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Crit Care Med.* 2015;43(8):e276–e286. doi: 10.1097/CCM.0000000000001023.
 104. Hajiluan G., Nemeni G., Shahabi P., Mesgari-Abbasi M., Sadigh-Eteghad S., Farhangi M.A. Vitamin D administration, cognitive function, BBB permeability and neuroinflammatory factors in high-fat diet-induced obese rats. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):639–644. doi: 10.1038/s41301.2017.10.

Информация об авторах:

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; acshirurg@mail.ru

Романовский Ростислав Русланович, ординатор второго года обучения по специальности «Терапия», Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; rostislavxd45@gmail.com

Шаталова Наталья Андреевна, врач-терапевт, 3-е инфекционное отделение, Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации; 143035, Россия, Московская обл., Одинцовский г.о., Звенигород, пос. горбольницы № 45, вл. 1; natalia.sh2018@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Information about the authors:

Anton P. Pereverzev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; acchirurg@mail.ru

Rostislav R. Romanovskii, a second-year internal medicine resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Enthusiasts, Moscow, 111123, Russia; rostislavxd45@gmail.com

Natalia A. Shatalova, General Physician, Infectious Disease Department No. 3, Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation; 1, Settlement of the City Hospital No. 45, Odintsovo City District, Zvenigorod, Moscow Region, 143035, Russia; natalia.sh2018@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru