

УДК 616-092

## Возраст и гомеостаз

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup>, Свиридкина Н.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

*Гомеостаз – способность организма сохранять достаточное для жизни постоянство структуры и функции. Противоречие заключается в том, что суть жизни – это неизбежное изменение структуры и функции. Наиболее распространённый нарушитель гомеостаза – оксидативный стресс. В нейтрализации его действия участвует множество генов, включаемых транскрипционными факторами Nrf2, NFκB, TFAM, и PGC1α. Адаптивный ответ развивается не только на оксидативный стресс, но и на тепловой шок, гликемический стресс, холодный шок, осмотический стресс, переутомление, голодание, механический стресс, антигенное воздействие, эмоциональный и психологический стресс. При стрессе в клетках накапливаются продукты неполного протеолиза – агрегаты. Гомеостатический ответ выражается увеличением содержания шаперонов, способствующих правильному свертыванию белков и протеасом, разрушающих агрегаты. Однако способность адекватно отвечать на стрессы снижается с возрастом, сужается диапазон модулирования адаптивного гомеостаза. Нарастает вероятность выхода за пределы сузившегося диапазона и гибели клетки.*

**Ключевые слова:** гомеостаз; адаптация; оксидативный стресс; тепловой шок; протеасомы; протеостаз

**Для цитирования:** Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Возраст и гомеостаз. *Патогенез*. 2020; 18(2): 79-86.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.02.79-86

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 18.11.2019

## Age and homeostasis

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>, Sviridkina N.B.

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,

Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

*Homeostasis is the ability of the body to maintain sufficient for life permanence of structure and function. A contradiction is that the essence of life is inevitable changes in the structure and function. The most common homeostasis violator is oxidative stress. Numerous genes triggered by Nrf2, NFκB, TFAM, and PGC1α transcription factors are involved in neutralizing the action of oxidative stress. The adaptive response is induced not only by oxidative stress but also by heat shock, glycemic stress, cold shock, osmotic stress, exhaustion, starvation, mechanical stress, antigenic impact, and emotional or psychological stress. In stress, cells accumulate products of incomplete proteolysis, aggregates. The homeostatic response is evident as increased content of chaperones that contribute to the proper folding of proteins, and proteasomes that destroy the aggregates. However, the capability for an adequate response to stress declines with age, and the range of adaptive homeostasis modulation narrows. The probability of going beyond this narrowed range and of cell death is increasing.*

**Key words:** homeostasis; adaptation; oxidative stress; heat shock; proteasomes; proteostasis.

**For citation:** Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [Age and homeostasis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 79-86. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.02.79-86

**For correspondence:** Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 18.11.2019

### Определения: гомеостаз, адаптивный ответ, гормезис

Вокруг нас и внутри нас всё постоянно изменяется. Оставаться в этих условиях живым, да ещё и дееспособным в течение меньшего или большего времени, организму удастся путём ответных изменений в меньшей, а лучше, в большей степени соответствующих

индуцирующим эти изменения стимулам. Результат таких ответных изменений принято называть гомеостазом. В покое и при стабильном состоянии среды окислительно-восстановительные процессы в клетках, тканях и организме в целом остаются на постоянном уровне или незначительно отклоняются от него.

Но, «покой нам только снится». Неизбежные для явления, называемого «жизнь», внешние и внутрен-

ние изменения, выходящие за тесные рамки диапазона покоя, оказываются сигналами, включающими временную активацию противоположно направленных изменений – адаптивный ответ. Так, т.е. адаптивным ответом, принято называть гомеостатическую реакцию на действие сигнальных молекул, достаточное по силе, чтобы вызвать ответ организма, но недостаточное, чтобы разрушить какие-то его структуры [1]. От похожего биологического явления – гормезиса – адаптивный ответ отличается тем, что гормезис – восстановительная реакция на *повреждение*, которая при её полном развитии повышает устойчивость к повторному действию того же повреждающего фактора [2]. Авторство идеи гормезиса приписывается Фридриху Ницше, говорившему: «То, что нас не убивает – делает нас сильнее».

Адаптивные ответы – это постоянное состояние организма, неотделимое от понятия жизнь. Что же касается гормезиса, то он может быть, а может и не быть. Практически трудно, но формально возможно представить организм, не переживший в течение жизни гормезиса. Адаптивный же гомеостаз совершается постоянно в течение всей жизни любого организма.

Этимологически сочетание «адаптивный гомеостаз» не многим лучше «масляного масла», но оно широко распространилось и стало привычным в русском и английском языках. Исследователи, много экспериментирующие и пишущие по теме адаптивного гомеостаза, определили его как «временное расширение или сокращение гомеостатического диапазона в ответ на воздействие суб-токсичных, не повреждающих сигнальных молекул или событий, или исчезновение, прекращение действия таких молекул или событий» [3].

### **Адаптация к стрессу. Тренировка**

Один из самых активных исследователей адаптивного гомеостаза К. Davies центральным пунктом проблемы называет адаптацию сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам [4]. Это справедливо, поскольку мышечная работа – самый постоянный в жизни вид оксидативной нагрузки, оксидативного стресса. Образующиеся в мышцах реактивные формы кислорода и азота активируют в цитоплазме сигнальные белки (транскрипционные факторы) митохондрий: Nrf2, NF- $\kappa$ B, TFAM, и PGC1 $\alpha$ . Они перемещаются в ядра и связываются с промоторными областями многих генов. Транскрипция и последующая трансляция этих генов направлена на восстановление отклонённого нагрузкой равновесия процессов обмена. В этом восстановлении, конечно, транслируются белки биогенеза митохондрий и другие белки адаптации и защиты. Важнейший момент описанных событий в мышцах – возникновение эффекта тренировки. Он заключается в способности организма при повторяющихся нагрузках восстанавливать равновесие даже в тех случаях, когда размах отклонений существенно увеличивается. Здесь становится

очевидной размытость границ между понятиями: гомеостаз, адаптация, тренировка, гормезис.

Медицинскую значимость физических тренировок переоценить невозможно. Сегодня есть убедительные данные о том, что физические нагрузки оказывают профилактическое и лечебное действие при многих хронических болезнях, практически при всех современных незаразных пандемиях (депрессия, тревожность, стресс, шизофрения, деменция, болезнь Паркинсона, множественный склероз, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, диабет 1 и 2 типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, муковисцидоз, остеоартрит, остеопороз, ревматоидный артрит, рак) [5].

Возможно, что реально, при анализе событий от молекулярного до организменного уровня, адаптивный ответ и гормезис не так четко различаются, как это представляется литературой, всегда схематизирующей в большей или меньшей мере действительность.

Адаптивный ответ развивается не только на оксидативный стресс, но и на тепловой шок, гликемический стресс, гипоксию, холодный шок, осмотический стресс, переутомление, голодание, механический стресс, антигенное воздействие [6], эмоциональный и психологический стресс. Способность к адаптивному ответу на все эти факторы снижается с возрастом [7]. Очень вероятно, что утрата способности к полно-объёмному адаптивному ответу – главное проявление старости. В такой модели старения снижение адаптивного ответа представляется результатом хронического постоянного действия стимулов. Полагают, что молодой организм, мало подвергавшийся действию адаптивных стимулов, способен быстро активировать защитные ответы адаптивного гомеостаза. В отличие от этого, возрастной организм, встречавшийся на протяжении всей жизни с хроническими или, по крайней мере, длительными, многократно повторяющимися, адаптивными стимулами, находится, по сути, в состоянии постоянной активации стресс-ответа с малой или отсутствующей возможностью *модулирования* адаптивного гомеостаза. Иными словами, хроническое или длительное повторяющееся действие стресса на протяжении всей жизни кажется разрушителем здоровья. Характерной чертой старения является значительное снижение способности адаптироваться к стрессу.

### **Молекулярные маркёры адаптации**

Увеличение концентрации реактивных форм кислорода и азота при болезнях и в старости послужило поводом приписывать им исключительно патогенное значение. Однако позднее эти молекулы, как и многие свободные радикалы в низких концентрациях, стали трактовать как образуемые митохондриями сигнальные молекулы, необходимые в механизме клеточного гомеостаза и, в частности, для осуществления связи ми-

тохондрии – ядро [7, 8]. Стали считать, что повреждение оксидантами происходит только при образовании свободных радикалов и реактивных форм кислорода и азота в концентрациях, превышающих их физиологическую потребность. Восстановление гомеостаза в таких ситуациях осуществляется антиоксидантными ферментами – супероксид дисмутазой (SOD), глутатион пероксидазой и каталазой. Однако при старении человека активность этих ферментов снижается. Оказалось, что то же происходит и в клеточных культурах. Например, при увеличении числа пассажей легочных фибробластов.

Важным механизмом адаптации является синтез белков теплового шока. Их много, и, в частности – глюкоза-регулирующие протеины GRP78 и GRP94. Они способствуют правильному свертыванию белковых молекул и, следовательно, нормальной функции клетки (белковому гомеостазу – proteostasis). Синтез белков теплового шока защищает клетки от комплекса патогенных воздействий, ведущих к стрессу эндоплазматического ретикулума. Возраст снижает способность к протеостазу [9, 10]. Во многих тканях обнаружено возраст-зависимое снижение экспрессии GRP78 и GRP94 [11]. У 22-месячных крыс снижалась экспрессия GRP78 в гиппокампе [12]. И это всего лишь частный пример типичного для старости снижения синтеза шаперонов [11]. Снижается при старении и реакция организма на стимулы синтеза этих белков. Есть данные, что физическая нагрузка существенно повышает содержание в мышцах белков теплового шока и их мРНК у взрослых мышей, и не влияет заметно на мышцы старых мышей [13].

С возрастом происходит утрата адаптивного гомеостаза. Молодые организмы, подвергнутые действию не разрушающих оксидантных стимулов, способны к значительному увеличению ряда антистрессовых мер (Nrf2, Lon протеазы митохондрий, 20S протеасом, белков теплового шока). Однако в старости снижается способность к модуляции адаптивного гомеостаза, и, при свойственной старости увеличенной фоновой концентрации этих белков, дополнительная индукция их увеличения в ответ на воздействие становится невозможной, демонстрируя возрастную утрату способности к адаптации. Следовательно, усилия, препятствующие возрастной недостаточности адаптивного гомеостаза, должны быть направлены не столько на форсирование антистрессовой защиты, сколько на предотвращение стресс-ударов. Это особенно важно в свете многочисленных демонстраций выхода антистрессовых воздействий в старости на плато «эффект потолка» [14].

## Протеостаз

Важным «инструментом» белкового гомеостаза являются протеасомы [15]. У молодых животных синтез и содержание в клетках протеасом (преимущественно 20S протеасом) обратимо увеличивается в ответ на невысокий, дострессовый уровень соответствующего сигнала (свободных радикалов, оксидантов). Эта спо-

собность обеспечивает молодым животным защиту от потенциально разрушительных изменений среды [16]. Нарастающее с возрастом ослабление протеостаза – компонент снижения гомеостатического ответа – рассматривают как результат хронического стресса и свидетельство повышенной восприимчивости к болезням [17]. Возрастное ослабление способности организма активировать адаптивный гомеостатический ответ – универсальный биологический феномен с многообразным проявлением [7].

Существенным проявлением нарушения гомеостаза является увеличение внутриклеточных объемов агрегированных белков (окисленных, неправильно свернутых), соединяющихся в объемистые скопления, в которых они не способны выполнять присущие им функции. Более того, они могут делаться токсичными. Токсичные агрегаты белка – классическое и связанное с возрастом проявление нескольких нейродегенеративных болезней (Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и др.). Однако белковые агрегаты образуются и без неврологических болезней [18]. В деталях механизм образования агрегатов может несколько различаться в различных ситуациях, но основой является агрегация конформационно-измененного субстрата [19]. Как это часто случается при нарушении гомеостаза, накопление 20S протеасом может вызывать парадоксальный эффект – не уменьшать, а увеличивать объем белковых агрегатов [17]. И этот процесс (разбалансировка накопления и удаления поврежденных белков) усиливается при старении с нарастающей скоростью, максимальной в последней трети жизни [20].

Существенная составляющая клеточного гомеостаза – процесс очищения клеток от поврежденных белков, белковых агрегатов и органелл (аутофагия). Результаты изучения пост-трансляционных модификаций белков в этом процессе открывают перспективу эффективного вмешательства в него при возрастных нейродегенеративных и онкологических патологиях [16, 21]. При самой популярной белковоагрегатной патологии, болезни Альцгеймера, недавно найдено убедительное проявление патогенного механизма и соответственно цель терапевтических усилий. У здоровых людей старше 80 лет обнаружено присутствие незрелых нейронов и нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа. Число и дифференцировка таких нейронов существенно снижались при болезни Альцгеймера [22].

Поддержание гомеостаза осуществляется согласованной функцией множества (сотен) генов. Наиболее известный регулятор их транскрипции – Nrf2 – активатор детоксифицирующих и стресс-протективных ферментов [23, 24]. Регулирование действия этого фактора обеспечивается присутствием нескольких антагонистов, способных связываться с его промоторной областью в генах-мишенях. Свойственное юности гармоничное взаимодействие Nrf2 с антагонистами с возрастом грубеет. Следствием нарушения баланса является снижение протеолитической активности и

скопление белковых агрегатов. Одним из «эволюцией изобретенных» противодействий такому развитию событий долгоживущими организмами (доживающими до 200 и более лет гренландскими китами) оказалась дупликация генов протеосом [25].

### Адаптация и пол

Кроме возраста на гомеостаз оказывает существенное влияние пол индивидуума. Основу половых различий гомеостаза усматривают в различии формул женского (X/X) и мужского (X/Y) генотипов. Считают, что большая однородность женского генотипа создала условия для большего срока его эволюции и, соответственно, повышенной степени приспособленности его обладательниц [26]. Любой X-связанный рецессивный мутантный фенотип будет экспрессирован в самце, а в самке он будет нейтрализован диким типом гена второй X хромосомы [27]. Серьезным свидетельством справедливости такого суждения служит известный факт большей (в среднем) продолжительности жизни самок от дрозофилы до человека. Ни на чём не настаивая, я просто в качестве «информации к размышлению» о значимости двойной X хромосомы сообщаю, что в геноме человека она содержит от 1000 до 2000 генов [28], а Y хромосома – менее 50 генов [29].

Значение очень важного, интегративного показателя здоровья представительниц женского пола (большей продолжительности жизни) существенно, но не абсолютно, его не следует переоценивать. Общеизвестны патологии более распространенные среди них, в частности – болезнь Альцгеймера и остеопороз [27]. Тем не менее, в гетерогаметных организмах (с яйцеклеткой и сперматозоидом) митохондрии несут преимущественно женский геном. Это обстоятельство отражается в особенностях экспрессии генов и продолжительности жизни [30]. Обосновано предполагается, что такая особенность митохондриальной наследственности выгодна для популяции, большей степенью блокирования горизонтальной передачи дефектных генов и внутриклеточных паразитов, оставляя для них лишь вертикальную передачу: родители – потомки. Полагают, что это обеспечивает лучший контроль митохондриальных функций у самок, что может быть причиной их большей стресс-устойчивости. Описана избирательная адаптация к окислительному стрессу самок, но не самцов дрозофилы [14]. Физические нагрузки оказывали положительное влияние на ориентировочно-исследовательскую активность у самок крыс в большей степени, чем у самцов [31].

Присутствие в клетке шаперонов уменьшает, но не исключает возможность появления неправильно свернутых белков. Это событие не фатально, но всё же оно свидетельствует о движении к стрессу эндоплазматического ретикулума. Адаптивная реакция гомеостаза на такие агрегаты – снижение скорости трансляции и форсирование производства шаперонов, например,

GRP78, GRP94. При недостаточности этих механизмов происходит апоптозная гибель клетки.

### Адаптация и сон

Главный механизм гомеостаза в любом возрасте – сон. Улучшение качества сна в среднем возрасте снижает выраженность когнитивных расстройств в старости [32]. Во время сна в коре и гипоталамусе ускоряется экспрессия генов антиоксидантных ферментов и белков теплового шока [33]. С увеличением возраста снижается «фоновый» уровень белков теплового шока (например, GRP78) и величина компенсаторного подъёма в ответ на острую искусственную бессонницу, а содержание проапоптозных белков повышается [34].

Трудно разобраться в причинно-следственных связях между тремя особенностями многих нейродегенеративных болезней: расстройства сна, преклонный возраст пациентов, белковые агрегаты. В то же время, сам факт существования связей сомнения не вызывает. С полной уверенностью можно утверждать, что такие болезни – пример неспособности клеток пожилых людей сохранять гомеостаз. По мнению Hetz и Saxena [35], результаты исследований последних лет свидетельствуют, что при некоторых нейродегенеративных изменениях адаптивная реакция в виде стресса эндоплазматического ретикулума (создаваемая генной терапией и фармакологическим способом) может восстановить клеточный протеостаз и тормозить прогресс болезни.

Синтез белка – общее свойство клеток, но в нейронах, судя по развитию эндоплазматического ретикулума, этот процесс осуществляется с особой интенсивностью. Следовательно, для поддержания нормального обмена белка необходима высокая скорость образования шаперонов и протеосом. В фазу бодрствования, сравнительно со сном, повышена активность транскрипции и трансляции и, соответственно, повышается вероятность накопления неправильно свернутых белков в объёмах, превышающих гомеостатический потенциал имеющихся шаперонов и протеосом. Развивается стресс эндоплазматического ретикулума с накоплением в его каналах белковых агрегатов и вероятным переходом в апоптоз. Нарушения сна усиливают этот процесс [36].

Имеется много исключений, не изменяющих, однако, давно замеченную и не вызывающую сомнений закономерность – качество сна ухудшается с возрастом. До настоящего времени в литературе [32, 37] обсуждается классический в смысле его древности, и столь же классический в смысле принципиальной невозможности решения вопроса: старость нарушает сон или нарушения сна способствуют старости? Невозможность решения в схоластическом ключе (как первичность курицы или яйца) не освобождает от актуальности решения в практическом отношении: важности связи сон – здоровье. Сон – важнейший фактор гомеоста-

за, поскольку его главная функция – восстановление, анаболизм систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, мышечной). Соответственно этому в регулировании гомеостаза большого внимания заслуживает естественный регулятор сна, мощный антиоксидант и адаптоген – мелатонин. Он продуцируется, главным образом, клетками эпифиза, но также и многими другими клетками. Авторы интересного обзора о мелатонине Арушян и Щетинин [38] считают, что малозаметная его роль при благополучии гомеостаза становится очень актуальной и действенной при многих вариантах нарушения гомеостаза.

Общая характеристика качества сна современного населения Планеты выражается следующими цифрами: «Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе, Азии, Австралии, показали, что, по крайней мере, 10% от всей популяции страдают выраженной хронической инсомнией и нуждаются в лечении» [39]. Среди пожилых людей хроническая инсомния встречается еще чаще: 69-75% [39]. В старости меняется архитектура сна: ранее засыпание и ранний подъем, засыпание становится медленным, сокращается общая продолжительность сна, увеличивается фрагментация сна (т.е. число пробуждений или фрагментов поверхностного сна), повышается вероятность пробуждений под влиянием внешних стимулов, снижается число фаз медленного сна, увеличивается число и время периодов пребывания без сна в течение ночи. Может возникнуть дисрегуляция дыхания и артериального давления [40]. Наиболее общая характеристика сна в старости – сокращение суммарной длительности ночного сна и относительной длительности быстрого сна. Выраженность этих нарушений у сверстников в пожилом и старческом возрасте может резко различаться: от практически «молодого» сна, до явных нарушений, дающих возможность по структуре сна достаточно надёжно предсказать накопление в позднем возрасте бета-амилоида и тау-белка [41]. Методом позитронно-эмиссионной томографии показано увеличение содержания бета-амилоида в правом гиппокампе и таламусе людей *после одной бессонной ночи* [42].

### Адаптация и средиземноморская диета

Фейербаху, а иногда, Гейне приписывают слова: «человек есть то, что он ест». Выражение мудрое по содержанию, кажется, рифмуется на немецком и красиво выглядит на русском языке. Диета важный момент возрастного гомеостаза. В этой сфере наиболее популярным и обследованным объектом является средиземноморская диета. Влияние её на когнитивные функции людей старше 50 лет без известных когнитивных нарушений было предметом систематического обзора и мета-анализа [43]. Диета отличается высоким содержанием овощей, бобовых, фруктов, орехов, злаков и оливкового масла, но малым количеством насыщенных жиров, мяса, умеренным потреблением рыбы, низким

до умеренного потреблением молочных продуктов. Регулярным, но умеренным приёмом вина. В исследовании было 41492 участника со средиземноморской диетой и 471 человек рандомизированного контроля. Главный интерес обращали на когнитивные способности, оцениваемые по памяти и исполнительным функциям. Средиземноморская диета была положительно связана с эпизодической памятью ( $p = 0,03$ ) и общей когнитивностью ( $p \leq 0,001$ ), но не с кратковременной ( $p = 0,93$ ) или семантической памятью ( $p = 0,28$ ). Авторы, не проводя дополнительных исследований, по литературным данным (дают ссылки) объясняют результат богатством средиземноморской диеты антиоксидантами, витаминами и ненасыщенными жирами, что улучшает невро-васкулярное здоровье, снижает оксидативный стресс и/или хроническое воспаление. Заключение авторов многократно подтверждалось поздними исследованиями [44]. В активе средиземноморской диеты есть и «грубо» морфологическое доказательство. Высокое отношение в диете рыба/мясо увеличивает объём серого и белого вещества мозга [45].

### Заключение

Итак, для продолжительного сохранения здоровья следует образом жизни и специфическими медицинскими действиями поддерживать эффективность функции адаптивного гомеостаза. Предыдущим текстом я пытался показать, что для этого есть много путей, действительных, но всё же имеющих возрастные пределы. В современном понимании эти пределы, обусловлены большей или меньшей скоростью возникновения и увеличения, но, в конечном счете, неизбежным накоплением продуктов неполного протеолиза – белковых агрегатов. Наиболее серьезные доказательства такого мнения – высокий уровень протеолитической активности у долгоживущих млекопитающих (достигаемый путем дубликации генов протеасом), поддержание гомеостаза через увеличение устойчивости протеасом к ингибиторам или повышением активности протеасом-активатора Nrf2, снижением активности ингибиторов этого белка.

### Список литературы

1. Davies K.J.A. Adaptive homeostasis. *Mol. Aspects Med.* 2016; 49, 1-7. DOI: 10.1016/j.mam.2016.04.007
2. Пальцын А.А. Гормезис физических нагрузок и умеренного питания: здоровье и долголетие. *Патогенез.* 2017; 15(1): 11-18.
3. Pomatto L.C.D, Tower J., Davies K.J.A. Sexual Dimorphism and Aging Differentially Regulate Adaptive Homeostasis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; 73(2): 141-149. DOI: 10.1093/gerona/glx083
4. Davies K.J.A. Cardiovascular Adaptive Homeostasis in Exercise. *Front. Physiol.* 2018; 1; 9: 369. DOI: 10.3389/fphys.2018.00369
5. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015; 25 (Suppl 3): 1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
6. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления:

- достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
7. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. *J. Physiol.* 2017; 595(24): 7275-7309. DOI: 10.1113/JP275072
  8. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011; 55(1): 3-19.
  9. Labbadia J., Morimoto R.I. Proteostasis and longevity: When does aging really begin? *F1000 Prime Rep.* 2014; 6, 7. DOI: 10.12703/P6-7
  10. Matai L., Sarkar G.C., Chamoli M., Malik Y., Kumar S.S., Rautela U., Jana N.R., Chakraborty K., Mukhopadhyay A. Dietary restriction improves proteostasis and increases life span through endoplasmic reticulum hormesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116 (35), 17383-17392. DOI: 10.1073/pnas.1900055116
  11. Brown M.K., Naidoo N. The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases. *Front. Physiol.* 2012; 3, 263. DOI: 10.3389/fphys.2012.00263
  12. Paz Gavilán M., Vela J., Castaño A., Ramos B., del Río J.C., Vitorica J., Ruano D. Cellular environment facilitates protein accumulation in aged rat hippocampus. *Neurobiol. Aging.* 2006; 27(7): 973-982. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.010
  13. Vasilaki A., Iwanejko L.M., McArdle F., Broome C.S., Jackson M.J., McArdle A. Skeletal muscles of aged male mice fail to adapt following contractile activity. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31(2), 455-456. DOI: DOI: 10.1042/bst0310455
  14. Pomatto L.C.D., Carney C., Shen B., Wong S., Halaszynski K., Salomon M.P., Davies K.J.A., Tower J. The mitochondrial lon protease is required for age-specific and sex-specific adaptation to oxidative stress. *Curr. Biol.* 2017; 27(1): 1-15. DOI: 10.1016/j.cub.2016.10.044
  15. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 3-76.
  16. Kern A., Behl C. Special Issue on "Proteostasis and Autophagy". *Cells.* 2019; 8(7). pii: E642. DOI: 10.3390/cells8070642
  17. Pomatto L.C.D., Sun P.Y., Davies K.J.A. To adapt or not to adapt: Consequences of declining Adaptive Homeostasis and Proteostasis with age. *Mech. Ageing Dev.* 2019; 177: 80-88. DOI: DOI: 10.1016/j.mad.2018.05.006
  18. Bucciantini M., Giannoni E., Chiti F., Baroni F., Formigli L., Zurdo J., Taddei N., Ramponi G., Dobson C.M., Stefani M. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature.* 2002; 416(6880): 507-117. DOI: DOI: 10.1038/416507a
  19. Philo J.S., Arakawa T. Mechanisms of protein aggregation. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2009; 10(4): 348-351. DOI: 10.2174/138920109788488932
  20. Levine R.L., Stadtman E.R. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp. Gerontol.*, 2001; 36(9): 1495-1502. DOI: 10.1016/s0531-5565(01)00135-8.
  21. Chun Y., Kim J. Autophagy: An Essential Degradation Program for Cellular Homeostasis and Life. *Cells.* 2018; 7(12). pii: E278. DOI: DOI: 10.3390/cells7120278
  22. Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Ávila J., Llorens-Martín M. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Abundant in Neurologically Healthy Subjects and Drops Sharply in Patients With Alzheimer's Disease. *Nat. Med.* 2019; 25(4): 554-560. DOI: 10.1038/s41591-019-0375-9
  23. Zhang H., Davies K.J.A., Forman H.J. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic. Biol. Med.*, 2015; 88: 314-336. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036
  24. Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T., Vitale S.R., Penning T.M., Dinkova-Kostova A.T. Hayes J.D. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88(Pt B): 108-146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021
  25. Keane M., Semeiks J., Webb A.E., Li Y.I., Quesada V., Craig T., Madsen L.B., van Dam S., Brawand D., Marques P.I., Michalak P., Kang L., Bhak J., Yim H.-S., Grishin N.V., Nielsen N.H., Heide-Jørgensen M.P., Oziolor E.M., Matson C.W., Church G.M., Stuart G.W., Patton J.C., George J.C., Suydam R., Larsen K., López-Otín C., O'Connell M.J., Bickham J.W., Thomsen B., de Magalhães J.P. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome. *Cell Rep.* 2015; 10(1): 112-122. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.008
  26. Tower J. Sex-specific regulation of aging and apoptosis. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127(9): 705-718. DOI: 10.1016/j.mad.2006.05.001
  27. Tower J. Sex-Specific Gene Expression and Life Span Regulation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28(10): 735-747. DOI: 10.1016/j.tem.2017.07.002
  28. Ross M.T., Grahm D.V., Coffey A.J., Scherer S., McLay K., Muzny D., Platzer M., Howell G.R., Burrows C., Bird C.P., Frankish A., Lovell F.L., Howe K.L., Ashurst J.L., Fulton R.S., Sudbrak R., Wen G., Jones M.C., Hurler M.E., Andrews T.D., Scott C.E., Searle S., Ramser J., Whittaker A., Deadman R., Carter N.P., Hunt S.E., Chen R., Cree A., Gunaratne P., Havlak P., Hodgson A., Metzker M.L., Richards S., Scott G., Steffen D., Sodergren E., Wheeler D.A., Worley K.C., Ainscough R., Ambrose K.D., Ansari-Lari M.A., Aradhya S., Ashwell R.I.S., Babbage A.K., Bagguley C.L., Ballabio A., Banerjee R., Barker G.E., Barlow K.F., Barrett I.P., Bates K.N., Beare D.M., Beasley H., Beasley O., Beck A., Bethel G., Blechschmidt K., Brady N., Bray-Allen S., Bridgeman A.M., Brown A.J., Brown M.J., Bonnin D., Bruford E.A., Buhay C., Burch P., Burford D., Burgess J., Burrill W., Burton J., Bye J.M., Carder C., Carrel L., Chako J., Chapman J.C., Chavez D., Chen E., Chen G., Chen Y., Chen Z., Chinalt C., Ciccodicola A., Clark S.Y., Clarke G., Clee C.M., Clegg S., Clerc-Blankenburg K., Clifford K., Cobley V., Cole C.G., Conquer J.S., Corby N., Connor R.E., David R., Davies J., Davis C., Davis J., Delgado O., Deshazo D., Dhami P., Ding Y., Dinh H., Dodsworth S., Draper H., Dugan-Rocha S., Dunham A., Dunn M., Durbin K.J., Dutta I., Eades T., Ellwood M., Emery-Cohen A., Errington H., Evans K.L., Faulkner L., Francis F., Frankland J., Fraser A.E., Galgoczy P., Gilbert J., Gill R., Glöckner G., Gregory S.G., Gribble S., Griffiths C., Grocock R., Gu Y., Gwilliam R., Hamilton C., Hart E.A., Hawes A., Heath P.D., Heitmann K., Hennig S., Hernandez J., Hinzmann B., Ho S., Hoff M., Howden P.J., Huckle E.J., Hume J., Hunt P.J., Hunt A.R., Isherwood J., Jacob L., Johnson D., Jones S., de Jong P.J., Joseph S.S., Keenan S., Kelly S., Kershaw J.K., Khan Z., Kioschis P., Klages S., Knights A.J., Kosira A., Kovar-Smith C., Laird G.K., Langford C., Lawlor S., Leversha M., Lewis L., Liu W., Lloyd C., Lloyd D.M., Loulseged H., Loveland J.E., Lovell J.D., Lozado R., Lu J., Lyne R., Ma J., Maheshwari M., Matthews L.H., McDowall J., McLaren S., McMurray A., Meidl P., Meitinger T., Milne S., Miner G., Mistry S.L., Morgan M., Morris S., Müller I., Mullikin J.C., Nguyen N., Nordsiek G., Nyakatura G., O'Dell C.N., Okwuonu G., Palmer S., Pandian R., Parker D., Parrish J., Pasternak S., Patel D., Pearce A.V., Pearson D.M., Pelan S.E., Perez L., Porter K.M., Ramsey Y., Reichwald K., Rhodes S., Ridler K.A., Schlessinger D., Schueler M.G., Sehra H.K., Shaw-Smith C., Shen H., Sheridan E.M., Showkeen R., Skuce C.D., Smith M.L., Sotheran E.C., Steingruber H.E., Steward C.A., Storey R., Swann R.M., Swarbreck D., Tabor P.E., Taudien S., Taylor T., Teague B., Thomas K., Thorpe A., Timms K., Tracey A., Trevanion S., Tromans A.C., d'Urso M., Verdusco D., Villasana D., Waldron L., Wall M., Wang Q., Warren J., Warry G.L., Wei X., West A., Whitehead S.L., Whiteley M.N., Wilkinson J.E., Willey D.L., Williams G., Williams L., Williamson A., Williamson H., Wilming L., Woodmansey R.L., Wray P.W., Yen J., Zhang J., Zhou J., Zoghbi H., Zorilla S., Buck D., Reinhardt R., Poustka A., Rosenthal A., Lehrach H., Meindl A., Minx P.J., Hillier L.W., Willard H.F., Wilson R.K., Waterston R.H., Rice C.M., Vaudin M., Coulson A., Nelson D.L., Weinstock G., Sulston J.E., Durbin R., Hubbard T., Gibbs R.A., Beck S., Rogers J., Bentley D.R. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature.* 2005; 434: 325-337. DOI: 10.1038/nature03440
  29. Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G., Repping S., Pyntikova T., Ali J., Bieri T., Chinwalla A., Delehaunty A., Delehaunty K., Du H., Fewell G., Fulton L., Fulton R., Graves T., Hou S.-F., Latrielle P., Leonard S., Mardis E., Maupin R., McPherson J., Miner T., Nash W., Nguyen C., Ozersky P., Pepin K., Rock S., Rohlfing T., Scott K., Schultz B., Strong C., Tin-Wollam A., Yang S.-P., Waterston R.H., Wilson R.K., Rozen S., Page D.C. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature.* 2003; 423: 825-837. DOI: 10.1038/nature01722
  30. Tower J. Mitochondrial maintenance failure in aging and role of sexual dimorphism. *Arch. Biochem. Biophys.* 2015; 576: 17-31. DOI: 10.1016/j.abb.2014.10.008
  31. Зимушкина Н.А., Косарева П.В. Динамика поведенческих реакций нелинейных белых крыс при воздействии регулярной дозированной физической нагрузки. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 21-26.

32. Hafycz J.M., Naidoo N.N. Sleep, Aging, and Cellular Health: Aged-Related Changes in Sleep and Protein Homeostasis Converge in Neurodegenerative Diseases. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 140. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00140
33. Mackiewicz M., Shockey K.R., Romer M.A., Galante R.J., Zimmerman J.E., Naidoo N., Baldwin D.A., Jensen S.T., Churchill G.A., Pack A.I. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiol. Genomics.* 2007; 31(3): 441-457. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00275.2006
34. Naidoo N., Ferber M., Master M., Zhu Y., Pack A.I. Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation and leads to proapoptotic signaling. *J. Neurosci.* 2008; 28(26): 6539-6548. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5685-07.2008
35. Hetz C., Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(8): 477-491. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.99
36. He Y., Cornelissen-Guillaume G.G., He J., Kastin A.J., Harrison L.M., Pan W. Circadian rhythm of autophagy proteins in hippocampus is blunted by sleep fragmentation. *Chronobiol. Int.* 2016; 33(5): 553-560. DOI: 10.3109/07420528.2015.1137581
37. Mander B.A., Winer J.R., Walker M.P. Sleep and human aging. *Neuron.* 2017; 94(1): 19-36. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
38. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(1): 79-88.
39. Решетняк В.К., Решетняк Д.В. Болевые синдромы и нарушения сна. *Патогенез.* 2013; 11(4): 22-31.
40. Решетняк В.К. Дизрегуляция дыхания и артериального давления во время сна. *Патогенез.* 2011; 9(1): 4-13.
41. Winer J.R., Mander B.A., Helfrich R.F., Maass A., Harrison T.M., Baker S.L., Knight R.T., Jagust W.J., Walker M.P. Sleep as a Potential Biomarker of Tau and  $\beta$ -Amyloid Burden in the Human Brain. *J. Neurosci.* 2019; 39(32): 6315-6324. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019
42. Shokri-Kojori E., Wang G.-J., Wiers C.E., Demiral S.B., Guo M., Kim S.W., Lindgren E., Ramirez V., Zehra A., Freeman C., Miller G., Manza P., Srivastava T., De Santi S., Tomasi D., Benveniste H., Volkow N.D.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(17): 4483-4488. DOI: 10.1073/pnas.1721694115
43. Loughrey D.G., Lavecchia S., Brennan S., Lawlor B.A., Kelly M.E. The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Nutr.* 2017; 8(4): 571-586. DOI: 10.3945/an.117.015495
44. Godos J., Castellano S., Marranzano M. Adherence to a Mediterranean Dietary Pattern Is Associated with Higher Quality of Life in a Cohort of Italian Adults. *Nutrients.* 2019; 11(5): 981. DOI: 10.3390/nu11050981
45. Gu Y., Brickman A.M., Stern Y., Habeck C.G., Razlighi Q.R., Luchsinger J.A., Manly J.J., Schupf N., Mayeux R., Scarmeas N. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology.* 2015; 85(20): 1744-1751. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002121
8. Lukyanova L.D. [Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy].* 2011; 55(1): 3-19. (in Russian)
9. Labbadia J., Morimoto R.I. Proteostasis and longevity: When does aging really begin? *F1000 Prime Rep.* 2014; 6, 7. DOI: 10.12703/P6-7
10. Matai L., Sarkar G.C., Chamoli M., Malik Y., Kumar S.S., Rautela U., Jana N.R., Chakraborty K., Mukhopadhyay A. Dietary restriction improves proteostasis and increases life span through endoplasmic reticulum hormesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116 (35), 17383-17392. DOI: 10.1073/pnas.1900055116
11. Brown M.K., Naidoo N. The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases. *Front. Physiol.* 2012; 3, 263. DOI: 10.3389/fphys.2012.00263
12. Paz Gavilán M., Vela J., Castaño A., Ramos B., del Río J.C., Vitorica J., Ruano D. Cellular environment facilitates protein accumulation in aged rat hippocampus. *Neurobiol. Aging.* 2006; 27(7): 973-982. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.010
13. Vasilaki A., Iwanejko L.M., McArdle F., Broome C.S., Jackson M.J., McArdle A. Skeletal muscles of aged male mice fail to adapt following contractile activity. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31(2), 455-456. DOI: DOI: 10.1042/bst0310455
14. Pomatto L.C.D., Carney C., Shen B., Wong S., Halaszynski K., Salomon M.P., Davies K.J.A., Tower J. The mitochondrial lon protease is required for age-specific and sex-specific adaptation to oxidative stress. *Curr. Biol.* 2017; 27(1): 1-15. DOI: 10.1016/j.cub.2016.10.044
15. Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P. [Proteasomal system of protein degradation and processing]. *Uspekhi biologicheskoy khimii [Advances in Biological Chemistry].* 2009; 49: 3-76. (in Russian)
16. Kern A., Behl C. Special Issue on "Proteostasis and Autophagy". *Cells.* 2019; 8(7). pii: E642. DOI: 10.3390/cells8070642
17. Pomatto L.C.D., Sun P.Y., Davies K.J.A. To adapt or not to adapt: Consequences of declining Adaptive Homeostasis and Proteostasis with age. *Mech. Ageing Dev.* 2019; 177: 80-88. DOI: DOI: 10.1016/j.mad.2018.05.006
18. Bucciantini M., Giannoni E., Chiti F., Baroni F., Formigli L., Zurdo J., Taddei N., Ramponi G., Dobson C.M., Stefani M. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature.* 2002; 416(6880): 507-117. DOI: DOI: 10.1038/416507a
19. Philo J.S., Arakawa T. Mechanisms of protein aggregation. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2009; 10(4): 348-351. DOI: 10.2174/138920109788488932
20. Levine R.L., Stadtman E.R. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp. Gerontol.* 2001; 36(9): 1495-1502. DOI: 10.1016/s0531-5565(01)00135-8.
21. Chun Y., Kim J. Autophagy: An Essential Degradation Program for Cellular Homeostasis and Life. *Cells.* 2018; 7(12). pii: E278. DOI: DOI: 10.3390/cells7120278
22. Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Ávila J., Llorens-Martín M. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Abundant in Neurologically Healthy Subjects and Drops Sharply in Patients With Alzheimer's Disease. *Nat. Med.* 2019; 25(4): 554-560. DOI: 10.1038/s41591-019-0375-9
23. Zhang H., Davies K.J.A., Forman H.J. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88: 314-336. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036
24. Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T., Vitale S.R., Penning T.M., Dinkova-Kostova A.T., Hayes J.D. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88(Pt B): 108-146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021
25. Keane M., Semeiks J., Webb A.E., Li Y.I., Quesada V., Craig T., Madson L.B., van Dam S., Brawand D., Marques P.I., Michalak P., Kang L., Bhak J., Yim H.-S., Grishin N.V., Nielsen N.H., Heide-Jørgensen M.P., Oziolor E.M., Matson C.W., Church G.M., Stuart G.W., Patton J.C., George J.C., Suydam R., Larsen K., López-Otín C., O'Connell M.J., Bickham J.W., Thomsen B., de Magalhães J.P. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome. *Cell Rep.* 2015; 10(1): 112-122. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.008
26. Tower J. Sex-specific regulation of aging and apoptosis. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127(9): 705-718. DOI: 10.1016/j.mad.2006.05.001
27. Tower J. Sex-Specific Gene Expression and Life Span Regulation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28(10): 735-747. DOI: 10.1016/j.tem.2017.07.002

## References

1. Davies K.J.A. Adaptive homeostasis. *Mol. Aspects Med.* 2016; 49, 1-7. DOI: 10.1016/j.mam.2016.04.007
2. Paltsyn A.A. [Hormesis of exercise and calorie restriction: health and longevity]. *Patogenez [Pathogenesis].* 2017; 15(1): 11-18. (in Russian).
3. Pomatto L.C.D., Tower J., Davies K.J.A. Sexual Dimorphism and Aging Differentially Regulate Adaptive Homeostasis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; 73(2): 141-149. DOI: 10.1093/gerona/glx083
4. Davies K.J.A. Cardiovascular Adaptive Homeostasis in Exercise. *Front. Physiol.* 2018; 1, 9: 369. DOI: 10.3389/fphys.2018.00369
5. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015; 25 (Suppl 3): 1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
6. Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Y.D., Kubyshev A.V., Markelova M.M., Pokusaeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects]. *Patogenez [Pathogenesis].* 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian).
7. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. *J. Physiol.* 2017; 595(24): 7275-7309. DOI: 10.1113/JP275072

28. Ross M.T., Grafham D.V., Coffey A.J., Scherer S., McLay K., Muzny D., Platzer M., Howell G.R., Burrows C., Bird C.P., Frankish A., Lovell F.L., Howe K.L., Ashurst J.L., Fulton R.S., Sudbrak R., Wen G., Jones M.C., Hurler M.E., Andrews T.D., Scott C.E., Searle S., Ramser J., Whittaker A., Deadman R., Carter N.P., Hunt S.E., Chen R., Cree A., Gunaratne P., Havlak P., Hodgson A., Metzker M.L., Richards S., Scott G., Steffen D., Sodergren E., Wheeler D.A., Worley K.C., Ainscough R., Ambrose K.D., Ansari-Lari M.A., Aradhya S., Ashwell R.I.S., Babbage A.K., Bagguley C.L., Ballabio A., Banerjee R., Barker G.E., Barlow K.F., Barrett I.P., Bates K.N., Beare D.M., Beasley H., Beasley O., Beck A., Bethel G., Blechschmidt K., Brady N., Bray-Allen S., Bridgeman A.M., Brown A.J., Brown M.J., Bonnin D., Bruford E.A., Buhay C., Burch P., Burford D., Burgess J., Burrill W., Burton J., Bye J.M., Carder C., Carrel L., Chako J., Chapman J.C., Chavez D., Chen E., Chen G., Chen Y., Chen Z., Chinault C., Ciccodicola A., Clark S.Y., Clarke G., Clee C.M., Clegg S., Clerc-Blankenburg K., Clifford K., Cobley V., Cole C.G., Conquer J.S., Corby N., Connor R.E., David R., Davies J., Davis C., Davis J., Delgado O., Deshazo D., Dhami P., Ding Y., Dinh H., Dodsworth S., Draper H., Dugan-Rocha S., Dunham A., Dunn M., Durbin K.J., Dutta I., Eades T., Ellwood M., Emery-Cohen A., Errington H., Evans K.L., Faulkner L., Francis F., Frankland J., Fraser A.E., Galgoczy P., Gilbert J., Gill R., Glöckner G., Gregory S.G., Gribble S., Griffiths C., Grocock R., Gu Y., Gwilliam R., Hamilton C., Hart E.A., Hawes A., Heath P.D., Heitmann K., Hennig S., Hernandez J., Hinzmann B., Ho S., Hoff M., Howden P.J., Huckle E.J., Hume J., Hunt P.J., Hunt A.R., Isherwood J., Jacob L., Johnson D., Jones S., de Jong P.J., Joseph S.S., Keenan S., Kelly S., Kershaw J.K., Khan Z., Kioschis P., Klages S., Knights A.J., Kosiura A., Kovar-Smith C., Laird G.K., Langford C., Lawlor S., Leversha M., Lewis L., Liu W., Lloyd C., Lloyd D.M., Loulseged H., Loveland J.E., Lovell J.D., Lozado R., Lu J., Lyne R., Ma J., Maheshwari M., Matthews L.H., McDowall J., McLaren S., McMurray A., Meidl P., Meitinger T., Milne S., Miner G., Mistry S.L., Morgan M., Morris S., Müller I., Mullikin J.C., Nguyen N., Nordsiek G., Nyakatura G., O'Dell C.N., Okwuonu G., Palmer S., Pandian R., Parker D., Parrish J., Pasternak S., Patel D., Pearce A.V., Pearson D.M., Pelan S.E., Perez L., Porter K.M., Ramsey Y., Reichwald K., Rhodes S., Ridler K.A., Schlessinger D., Schueler M.G., Sehra H.K., Shaw-Smith C., Shen H., Sheridan E.M., Showkeen R., Skuce C.D., Smith M.L., Sotharan E.C., Steingruber H.E., Steward C.A., Storey R., Swann R.M., Swarbreck D., Tabor P.E., Taudien S., Taylor T., Teague B., Thomas K., Thorpe A., Timms K., Tracey A., Trevanion S., Tromans A.C., d'Urso M., Verdusco D., Villasana D., Waldron L., Wall M., Wang Q., Warren J., Warry G.L., Wei X., West A., Whitehead S.L., Whiteley M.N., Wilkinson J.E., Willey D.L., Williams G., Williams L., Williamson A., Williamson H., Wilming L., Woodmansey R.L., Wray P.W., Yen J., Zhang J., Zhou J., Zoghbi H., Zorilla S., Buck D., Reinhardt R., Poustka A., Rosenthal A., Lehrach H., Meindl A., Minx P.J., Hillier L.W., Willard H.F., Wilson R.K., Waterston R.H., Rice C.M., Vaudin M., Coulson A., Nelson D.L., Weinstock G., Sulston J.E., Durbin R., Hubbard T., Gibbs R.A., Beck S., Rogers J., Bentley D.R. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005; 434: 325-337. DOI: 10.1038/nature03440
29. Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G., Repping S., Pyntikova T., Ali J., Bieri T., Chinwalla A., Delehaunty A., Delehaunty K., Du H., Fewell G., Fulton L., Fulton R., Graves T., Hou S.-F., Latrielle P., Leonard S., Mardis E., Maupin R., McPherson J., Miner T., Nash W., Nguyen C., Ozersky P., Pepin K., Rock S., Rohlfing T., Scott K., Schultz B., Strong C., Tin-Wollam A., Yang S.-P., Waterston R.H., Wilson R.K., Rozen S., Page D.C. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*. 2003; 423: 825-837. DOI: 10.1038/nature01722
30. Tower J. Mitochondrial maintenance failure in aging and role of sexual dimorphism. *Arch. Biochem. Biophys.* 2015; 576: 17-31. DOI: 10.1016/j.abb.2014.10.008
31. Zimushkina N.A., Kosareva P.V. [Dynamics of behavioral reactions of nonlinear white rats exposed to regular dosed physical activity]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2017; 61(1): 21-26. (In Russian).
32. Hafycz J.M., Naidoo N.N. Sleep, Aging, and Cellular Health: Aged-Related Changes in Sleep and Protein Homeostasis Converge in Neurodegenerative Diseases. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 140. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00140
33. Mackiewicz M., Shockley K.R., Romer M.A., Galante R.J., Zimmerman J.E., Naidoo N., Baldwin D.A., Jensen S.T., Churchill G.A., Pack A.I. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiol. Genomics*. 2007; 31(3): 441-457. DOI: 10.1152/physiolgenom.00275.2006
34. Naidoo N., Ferber M., Master M., Zhu Y., Pack A.I. Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation and leads to proapoptotic signaling. *J. Neurosci.* 2008; 28(26): 6539-6548. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5685-07.2008
35. Hetz C., Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(8): 477-491. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.99
36. He Y., Cornelissen-Guillaume G.G., He J., Kastin A.J., Harrison L.M., Pan W. Circadian rhythm of autophagy proteins in hippocampus is blunted by sleep fragmentation. *Chronobiol. Int.* 2016; 33(5): 553-560. DOI: 10.3109/07420528.2015.1137581
37. Mander B.A., Winer J.R., Walker M.P. Sleep and human aging. *Neuron*, 2017; 94(1): 19-36. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
38. Arushanian E.B., Schetinina E.V. [Melatonin as a universal modulator of any pathological processes]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2016; 60(1): 79-88. (in Russian).
39. Reshetnyak V.K., Reshetnyak D.V. [Pain syndromes and sleep disorders]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2013; 11(4): 22-31. (in Russian).
40. Reshetnyak V.K. [Disregulation of breathing and blood pressure during sleep]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2011; 9(1): 4-13. (in Russian).
41. Winer J.R., Mander B.A., Helfrich R.F., Maass A., Harrison T.M., Baker S.L., Knight R.T., Jagust W.J., Walker M.P. Sleep as a Potential Biomarker of Tau and  $\beta$ -Amyloid Burden in the Human Brain. *J. Neurosci.* 2019; 39(32): 6315-6324. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019
42. Shokri-Kojori E., Wang G.-J., Wiers C.E., Demiral S.B., Guo M., Kim S.W., Lindgren E., Ramirez V., Zehra A., Freeman C., Miller G., Manza P., Srivastava T., De Santi S., Tomasi D., Benveniste H., Volkow N.D.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115(17): 4483-4488. DOI: 10.1073/pnas.1721694115
43. Loughrey D.G., Lavecchia S., Brennan S., Lawlor B.A., Kelly M.E. The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Nutr.* 2017; 8(4): 571-586. DOI: 10.3945/an.117.015495
44. Godos J., Castellano S., Marranzano M. Adherence to a Mediterranean Dietary Pattern Is Associated with Higher Quality of Life in a Cohort of Italian Adults. *Nutrients*. 2019; 11(5): 981. DOI: 10.3390/nu11050981
45. Gu Y., Brickman A.M., Stern Y., Habeck C.G., Razlighi Q.R., Luchsinger J.A., Manly J.J., Schupf N., Mayeux R., Scarmeas N. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015; 85(20): 1744-1751. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002121

### Сведения об авторах:

**Пальцын Александр Александрович** — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Свиридкина Надежда Борисовна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»