ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУР МОЗГА, РЕГУЛИРУЮЩИХ СОН

Трубчанина Екатерина Викторовна
Мухторова Гузал Бердиалиевна
Боратова Мохидил Абдумажидовна
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье рассматриваются возрастные гистологические и молекулярные изменения структур головного мозга, регулирующих сон, и их роль в формировании хронических нарушений сна у пожилых людей. Показано, что старение сопровождается дегенерацией нейронов гипоталамуса, снижением активности супрахиазматического ядра, уменьшением секреции мелатонина, а также развитием глиоза и сосудистых нарушений. Выделены ключевые молекулярные механизмы, включая нарушение протеостаза, митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс, ослабление аутофагии и нейровоспаление. Особое внимание уделено роли β-амилоида и тау-белка в нарушении нейрональной функции и прогрессировании нейродегенеративных процессов. Обсуждаются современные подходы к коррекции нарушений сна, включая нормализацию циркадных ритмов и применение мелатонина.*

Ключевые слова*: гипоталамус, супрахиазматическое ядро, мелатонин, глиоз, β-амилоид, тау-белок, нейродегенерация, деменция.*

UYQUNI TARTIBGA SOLUVCHI MIYA TUZILMALARIDA YOSHGA BOG‘LIQ O‘ZGARISHLARNING GISTOLOGIK VA MOLEKULYAR JIHATLARI

Trubchanina Yekaterina Viktorovna
Mukhtorova Guzal Berdialiyevna
Boratova Mohidil Abdumajidovna
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada uyquni tartibga soluvchi miya tuzilmalaridagi yoshga bog‘liq gistologik va molekulyar o‘zgarishlar va ularning keksa odamlarda surunkali uyqu buzilishlarini shakllantirishdagi roli ko‘rib chiqiladi. Qarish gipotalamus neyronlarining degeneratsiyasi, supraxiazmatik yadro faolligining pasayishi, melatonin sekretsiyasining pasayishi, glioz va qon tomir kasalliklarining rivojlanishi bilan birga keladi. Proteostazning buzilishi, mitoxondriyal disfunksiya, oksidlovchi stress, avtofagiyaning zaiflashishi va neyroinflamatsiyani o‘z ichiga olgan asosiy molekulyar mexanizmlar ta’kidlangan. Neyron disfunksiyasini buzishda va neyrodegenerativ jarayonlarning rivojlanishida b-amiloid va Tau oqsilining roliga alohida e’tibor qaratilgan. Uyqu buzilishlarini tuzatishning zamonaviy yondashuvlari, jumladan sirkadiyalik ritmlarni normallashtirish va melatoninni qo‘llash muhokama qilinadi*

Kalit so‘zlar: *gipotalamus, supraxiazmatik yadro, melatonin, glioz, b-amiloid, Tau oqsili, neyrodegeneratsiya, dementsiya.*

HISTOLOGICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF AGE-RELATED CHANGES IN BRAIN STRUCTURES REGULATING SLEEP

Trubchanina Ekaterina Viktorovna
Mukhtorova Guzal Berdialievna
Boratova Mohidil Abdumajidovna
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The article discusses age-related histological and molecular changes in the brain structures that regulate sleep, and their role in the development of chronic sleep disorders in older adults. It shows that aging is accompanied by degeneration of hypothalamic neurons, decreased activity of the suprachiasmatic nucleus, reduced secretion of melatonin, and the development of gliosis and vascular disorders. The article highlights key molecular mechanisms, including impaired proteostasis, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, weakened autophagy, and neuroinflammation. Special attention is paid to the role of β-amyloid and tau protein in the disruption of neuronal function and the progression of neurodegenerative processes. Modern approaches to the correction of sleep disorders, including the normalization of circadian rhythms and the use of melatonin, are discussed.*

Keywords: *hypothalamus, suprachiasmatic nucleus, melatonin, gliosis, β-amyloid, tau protein, neurodegeneration, dementia.*

Введение. Старение организма сопровождается комплексными структурно-функциональными изменениями центральной нервной системы, затрагивающими, в том числе, механизмы регуляции сна. Нарушения сна являются одной из наиболее распространённых проблем у пожилых людей и рассматриваются не только как следствие возрастных изменений, но и как значимый фактор риска развития нейродегенеративных заболеваний, включая деменция. По современным представлениям, регуляция сна тесно связана с функционированием гипоталамуса, в частности супрахиазматическое ядро, обеспечивающего синхронизацию циркадные ритмы [1]. С возрастом отмечается снижение активности нейронов супрахиазматического ядра, а также уменьшение продукции мелатонин — ключевого гормона, регулирующего циклы сна и бодрствования [2]. Эти изменения сопровождаются морфологическими перестройками нервной ткани, включая развитие глиоза и прогрессирующие сосудистые нарушения, что в совокупности приводит к нарушению нейрональных сетей, ответственных за поддержание физиологического сна [3]. На молекулярном уровне возрастные изменения характеризуются нарушением протеостаза, развитием оксидативный стресса, митохондриальная дисфункция, снижением активности аутофагия и активацией нейровоспаление [4]. Существенную роль в этих процессах играет накопление нейротоксических белков, таких как β-амилоид и тау-белок, ассоциированных с развитием нейродегенерации [5]. В последние годы особое внимание уделяется роли сна в обеспечении нейронального гомеостаза, в частности функционированию глимфатическая система, обеспечивающей выведение метаболитов и токсических белков из ткани мозга. Нарушение сна приводит к снижению эффективности этого механизма и способствует накоплению β-амилоида, что увеличивает риск когнитивных нарушений [6]. Следовательно, изучение возрастных изменений структур мозга, регулирующих сон, и их молекулярных механизмов является актуальной задачей современной нейробиологии и геронтологии. Целью настоящего обзора является систематизация данных о гистологических и молекулярных изменениях мозга при старении и анализ их роли в развитии хронических нарушений сна.

Материалы и обсуждение. Установлено, что возрастные нарушения сна имеют многофакторную природу и обусловлены совокупностью гистологических, молекулярных и функциональных изменений в структурах головного мозга, регулирующих циркадные ритмы и цикл сон–бодрствование. С учётом данных эпидемиологических исследований, данные изменения лежат в основе высокой распространённости нарушений сна у пожилых людей и включают дегенерацию нейронов гипоталамуса, снижение активности супрахиазматического ядра, уменьшение секреции мелатонина, а также развитие глиоза и сосудистых нарушений [7,8].

Настоящая работа выполнена в формате научно-обзорного исследования, основанного на анализе современных отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых возрастным изменениям структур головного мозга, регулирующих сон, а также механизмам формирования хронических нарушений сна и их связи с нейродегенеративными процессами. Поиск литературных источников осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов: «возрастные изменения мозга», «нарушения сна», «гипоталамус», «супрахиазматическое ядро», «мелатонин», «циркадные ритмы», «β-амилоид», «тау-белок», «нейродегенерация», «деменция». Были включены публикации за последние 15–20 лет, а также классические работы, имеющие фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции сна. Критериями включения являлись: наличие экспериментальных или клинических данных о структурно-функциональных изменениях головного мозга при старении, исследования роли циркадной системы в регуляции сна, а также работы, посвящённые связи нарушений сна с накоплением патологических белков и развитием деменции. Исключались публикации без рецензирования, дублирующие данные и исследования с недостаточной методологической прозрачностью. Анализ включённых источников проводился методом сравнительно-описательного и системного подхода с выделением основных патофизиологических механизмов и их взаимосвязей.

1. Дегенерация нейронов гипоталамуса

Латеральный гипоталамус и перифорникальная область содержат нейрональные популяции, экспрессирующие орексин (гипокретин) и меланин-концентрирующий гормон, обеспечивающие регуляцию бодрствования и энергетического гомеостаза.

В процессе старения наблюдается прогрессирующая дегенерация этих нейронов, сопровождающаяся снижением их функциональной активности и нарушением межнейронных взаимодействий.

Молекулярной основой этих изменений является нарушение белкового гомеостаза, ослабление аутофагии и накопление повреждённых белков и органелл. Это приводит к формированию нейротоксических агрегатов, включая β-

амилоид и патологически модифицированный тау-белок, которые нарушают синаптическую передачу и вызывают гибель нейронов [13].

Дополнительным механизмом является митохондриальная дисфункция, сопровождающаяся снижением окислительного фосфорилирования, увеличением продукции активных форм кислорода и развитием оксидативного стресса, что усиливает нейрональное повреждение.

2. Снижение активности супрахиазматического ядра

Супрахиазматическое ядро гипоталамуса (SCN) представляет собой центральный эндогенный генератор циркадных ритмов, обеспечивающий их синхронизацию с внешними световыми циклами через ретиногипоталамический тракт и координацию периферических биологических часов.

С возрастом наблюдается прогрессирующее снижение функциональной активности SCN, сопровождающееся нарушением нейрональной синхронизации и ослаблением амплитуды циркадных сигналов. Эти изменения ассоциированы с геномной нестабильностью, эпигенетической перестройкой, нарушением кальциевой и синаптической сигнализации, а также снижением устойчивости нейронных сетей к метаболическому стрессу [13].

Дополнительным патогенетическим фактором является накопление β-амилоида, который оказывает нейротоксическое действие на SCN-нейроны, нарушает их электрическую активность и изменяет экспрессию циркадных генов, что приводит к снижению стабильности эндогенного ритмогенеза [10]. В результате формируется выраженная десинхронизация циркадной системы, проявляющаяся нарушением цикла сон–бодрствование, снижением предсказуемости фаз сна и ухудшением адаптации к внешним временным сигналам.

3. Уменьшение секреции мелатонина

Возрастные изменения супрахиазматического ядра и эпифиза приводят к прогрессирующему снижению продукции мелатонина — ключевого гормона циркадной регуляции, обеспечивающего синхронизацию внутренних биологических ритмов с внешними световыми сигналами.

Дефицит мелатонина в пожилом возрасте имеет не только функциональное, но и структурно-патогенетическое значение, поскольку сопровождается нарушением антиоксидантной защиты нейронов и снижением их устойчивости к метаболическому стрессу.

В условиях его недостатка усиливается оксидативное повреждение клеточных структур, что способствует накоплению β-амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка, ускоряя каскады нейродегенерации [11]. Одновременно наблюдается нарушение регуляции цикла сон–бодрствование с увеличением фрагментации сна, снижением его глубины и ухудшением восстановительных процессов [9].

Таким образом, снижение секреции мелатонина выступает связующим звеном между дисфункцией циркадной системы и прогрессированием нейродегенеративных процессов.

4. Развитие глиоза и сосудистых нарушений

Старение центральной нервной системы сопровождается активацией глиальных клеток, прежде всего астроцитов и микроглии, что приводит к формированию хронического нейровоспалительного состояния.

Данный процесс характеризуется устойчивой продукцией провоспалительных цитокинов, активацией комплемент-зависимых механизмов и нарушением межклеточной регуляции, что формирует продегенеративную микросреду, усиливающую повреждение нейронов [12].

На фоне хронического воспаления ускоряется накопление β-амилоида и нарушается метаболизм тау-белка, что дополнительно усиливает нейрональную дисфункцию и снижает устойчивость нейронных сетей.

Параллельно развиваются сосудистые нарушения, включая эндотелиальную дисфункцию, снижение перфузии головного мозга и нарушение микроциркуляции. Это приводит к хронической гипоксии, энергетическому дефициту нейронов и усилению оксидативного стресса, что потенцирует процессы нейродегенерации и усугубляет нарушения сна.

Результаты. Проведённый анализ научной литературы показал, что возрастные изменения структур головного мозга, участвующих в регуляции сна, носят системный и прогрессирующий характер и затрагивают как центральные регуляторные ядра циркадной системы, так и периферические нейрональные и глиальные элементы.

Установлено, что с возрастом в гипоталамических структурах, прежде всего в супрахиазматическом ядре, наблюдается снижение плотности нейронов и уменьшение экспрессии генов, отвечающих за генерацию циркадных ритмов. Данные изменения сопровождаются ослаблением амплитуды суточных колебаний физиологических процессов и снижением синхронизации циркадных сигналов с внешними факторами.

Выявлено, что продукция мелатонина эпифизом снижается, что коррелирует с увеличением латентности засыпания, уменьшением об-

щей продолжительности сна и ростом фрагментации ночного сна у пожилых пациентов. Эти изменения рассматриваются как один из ключевых факторов возрастной инсомнии.

Морфологические исследования свидетельствуют о наличии выраженного глиоза в гипоталамических и лимбических структурах, а также признаков микроангиопатии, включая утолщение сосудистых стенок, снижение капиллярной плотности и нарушение гематоэнцефалического барьера. Эти сосудистые изменения ассоциированы с ухудшением трофики нейронов и усилением их дегенерации.

На молекулярном уровне установлено, что старение мозга сопровождается нарушением протеостаза, проявляющимся накоплением β-амилоидных пептидов и гиперфосфорилированного тау-белка. Данные процессы особенно выражены у лиц с хроническими нарушениями сна и коррелируют с признаками когнитивного снижения.

Дополнительно выявлено, что снижение качества сна ассоциировано с нарушением функционирования глимфатической системы, ответственной за удаление нейротоксических метаболитов из межклеточного пространства головного мозга. У пожилых лиц с выраженной инсомнией отмечается снижение эффективности клиренса β-амилоида, что может способствовать его накоплению.

Также установлено усиление процессов оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и нейровоспаления, что формирует неблагоприятный метаболический фон и ускоряет нейродегенеративные изменения.

В совокупности полученные данные демонстрируют тесную взаимосвязь между возрастными изменениями циркадной регуляции, нарушениями сна и развитием нейродегенеративных процессов, включая деменцию.

Заключение. Проведённый обзор литературы свидетельствует о том, что возрастные изменения структур головного мозга, участвующих в регуляции сна, представляют собой сложный многоуровневый процесс, включающий нейрональные, глиальные, сосудистые и молекулярные нарушения. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в гипоталамических структурах и супрахиазматическом ядре, что приводит к прогрессирующей десинхронизации циркадных ритмов и снижению адаптационных возможностей организма к циклу «сон–бодрствование».

Установлено, что ключевыми патофизиологическими механизмами развития хронических нарушений сна в пожилом возрасте являются снижение секреции мелатонина, нарушение протеостаза, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, нейровоспаление и ослабление аутофагических процессов. Эти изменения формируют условия для накопления β-амилоида и тау-белка, что способствует прогрессированию нейродегенеративных процессов.

Особое значение имеет выявленная взаимосвязь между хроническими нарушениями сна и развитием деменции, которая, вероятно, опосредуется снижением эффективности глимфатической системы и нарушением клиренса нейротоксических метаболитов во время сна. Таким образом, нарушения сна следует рассматривать не только как следствие возрастных изменений, но и как самостоятельный фактор риска нейродегенерации.

Современные подходы к коррекции нарушений сна, направленные на восстановление циркадных ритмов и оптимизацию мелатонинергической регуляции, представляются перспективными, однако требуют дальнейшего изучения их долгосрочной эффективности в профилактике когнитивного снижения.

В целом, комплексное понимание взаимосвязи между старением, нарушениями сна и нейродегенерацией открывает новые перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий, направленных на замедление когнитивного старения и снижение риска деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1.Moore R.Y. Suprachiasmatic nucleus in sleep–wake regulation // *Sleep Medicine*. — 2013. — Vol. 14. — P. 27–33.

2.Hardeland R. Melatonin and circadian oscillators in aging // *Ageing Research Reviews*. — 2012. — Vol. 11. — P. 164–177.

3.Swaab D.F., Fliers E., Partiman T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia // *Brain Research*. — 1985. — Vol. 342. — P. 37–44.

4.López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // *Cell*. — 2013. — Vol. 153. — P. 1194–1217.

5.Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease // *EMBO Molecular Medicine*. — 2016. — Vol. 8. — P. 595–608.

6.Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science*. — 2013. — Vol. 342. — P. 373–377.

7.National Institute on Aging. Sleep and Aging: Changes in Sleep Patterns in Older Adults [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.nia.nih.gov/health/sleep-and-aging (дата обращения: 02.05.2026).

8.Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // Science. – 2013. – Vol. 342, № 6156. – P. 373–377. – DOI: https://doi.org/10.1126/science.1241224.

9.Brzezinski A. Melatonin in humans // New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 336. – P. 186–195. – DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360306.

10. Musiek E.S., Holtzman D.M. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration // Science. – 2016. – Vol. 354, № 6315. – P. 1004–1008. – DOI: https://doi.org/10.1126/science. aah4968.

11. Cardinali D.P., Hardeland R. Melatonin and sleep disorders // Sleep Medicine Reviews. – 2017. – Vol. 34. – P. 1–9. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.001.

12. Salter M.W., Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease // Nature Medicine. – 2017. – Vol. 23. – P. 1018–1027. – DOI: https://doi.org/10.1038/nm.4397.

13. Wang X., Sun S., Cao Y. et al. Tau pathology and neurodegeneration // Nature Reviews Neurology. – 2021. – Vol. 17. – P. 15–28. – DOI: https://doi.org/10.1038/s41582-020-00418-2.