

АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»

А.Н. Ильницкий, К.И. Процаев, И.В. Авдеева

**КОГНИТИВНАЯ АСТЕНИЯ И  
ПРОФИЛАКТИКА ЕЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ:  
ФОКУС НА ПИТАНИЕ**

*Методическое пособие*

Москва 2020

## **Сведения об авторах:**

**Ильницкий Андрей Николаевич** – профессор, доктор медицинских наук, первый заместитель директора АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

**Прощаев Кирилл Иванович** – профессор, доктор медицинских наук, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

**Авдеева Ирина Владимировна** – старший научный сотрудник отдела клинической геронтологии АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»

В методическом пособии изложены данные об астеническом синдроме, его формах и клинических проявлениях. Подробно описаны этиопатогенетические механизмы развития и факторы риска прогрессирования астении, в частности, такой её формы как когнитивная астения. Представлены клинические особенности соматического, психического и гериатрического статуса у пациентов с выявленным астеническим синдромом.

В рамках современного концепта старения дается понятие о возрастной жизнеспособности и методах ее поддержания. Обсуждаются вопросы профилактики и современные методы ведения пациентов с астеническим синдромом через призму возрастной жизнеспособности, в частности, подробно изложены вопросы диетотерапии – резилиенс-диета, и возможность перорального приема плазмалогенов в комбинации с коэнзимом Q10.

Данное издание предназначено для специалистов в области антивозрастной медицины, неврологов, гериатров, терапевтов, врачей общей практики.

## Список сокращений

|       |   |  |
|-------|---|--|
| СоQ   | - | кофермент Q                                  |
| НСV   | - | вирус гепатита С                             |
| АГ    | - | артериальная гипертензия                     |
| АД    | - | артериальное давление                        |
| АС    | - | астенический синдром                         |
| АТФ   | - | аденозинтрифосфат                            |
| БА    | - | болезнь Альцгеймера                          |
| БВ    | - | биологический возраст                        |
| ВРАС  | - | восходящая ретикулярная активирующая система |
| ВЖ    | - | возрастная жизнеспособность                  |
| ГАМК  | - | гамма-аминомасляная кислота                  |
| ГК    | - | глюкокортикоиды                              |
| ГЭБ   | - | гемато-энцефалический барьер                 |
| ДЛП   | - | дислипидемия                                 |
| ИМТ   | - | индекс массы тела                            |
| ЛПВП  | - | липопротеиды высокой плотности               |
| ЛПНП  | - | липопротеиды низкой плотности                |
| ЛПОНП | - | липопротеиды очень низкой плотности          |
| ЛППП  | - | липопротеиды промежуточной плотности         |
| ПГ    | - | плазмалогены                                 |
| ПНЖК  | - | полиненасыщенные жирные кислоты              |
| СД    | - | сахарный диабет                              |
| ССА   | - | синдром старческой астении                   |

## Содержание

1. Когнитивная астения как новое клиническое понятие
  - 1.1. Определение
  - 1.2. Причины развития когнитивной астении у пациентов разных возрастных групп
  - 1.3. Патогенез разных вариантов когнитивной астении
  - 1.4. Когнитивная астения как «зонтик», характеризующий факторы риска снижения когнитивных способностей
    - 1.4.1. Биологический возраст
    - 1.4.2. Артериальная гипертензия
    - 1.4.3. Гиперхолестеринемия, дислипидемия
    - 1.4.4. Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет
    - 1.4.5. Особенности соматического статуса
    - 1.4.6. Особенности психического статуса
    - 1.4.7. Особенности гериатрического статуса
    - 1.4.8. Понятие возрастной жизнеспособности (неуязвимости) как оборотной стороны медали астении (слабости)
    - 1.4.9. Краткая характеристика методов профилактики прогрессирования когнитивной астении
2. Резилиенс-диета как новый метод профилактики когнитивной астении
  - 2.1. Плазмалогены и коэнзим Q10 как прорезилиенты животного происхождения
    - 2.2.1 Характеристика плазмалогенов и коэнзима Q10 – история открытия, химическая структура, происхождение в природе, биологические свойства, доказательная база по применению в комплексном лечении/профилактике состояний, объединенных понятием «когнитивная астения»
    - 2.2.2 Основные особенности резилиенс-диеты, ее научное обоснование, место в ряду других диет
3. Рекомендации по применению плазмалогенов и коэнзима Q10 как дополнения к резилиенс-диете, дозы, характеристика курса, показания и противопоказания, побочные эффекты.

Заключение о важности резилиенс диеты и ее дополнения плазмалогенами и коэнзимом Q10

# 1. Когнитивная астения как новое клиническое понятие

## 1.1 Определение

Астения является одним из наиболее частых синдромов в клинической практике врача любой специальности. По самым скромным подсчетам, примерно каждый пятый пациент, обращающийся за оказанием медицинской помощи, жалуется на продолжительную усталость, быструю утомляемость. Однако до сих пор не существует четких определений этого феномена, как нет и общепринятых классификаций.

Крайне противоречивы концепции этиопатогенеза астении, неоднозначны и терапевтические рекомендации. Как справедливо отметил один из разработчиков критериев DSM-III-R: “В настоящее время мы честно заявляем, что это существует, но что это такое мы не знаем”.

Тем не менее, не вызывает сомнений не только реальность существования астенического синдрома, но и его дезадаптирующее влияние на качество жизни пациентов, столкнувшихся с ним, нередко и тяжелая социальная инвалидизация.

Практически любое соматическое заболевание или транзиторное состояние сопровождается астенической симптоматикой, свидетельствующей об истощении психофизиологических ресурсов организма человека [18].

Терминология и нозологическая принадлежность астении или астенического синдрома, безусловно, требуют уточнения.

Снижение общей активности, в клинической практике, проявляется у пациентов жалобами на усталость и утомление, которые являются неспецифическими симптомами, сопровождающими различные нозологические единицы или физиологические состояния, возникающие после чрезмерной нагрузки. В данном случае усталость – некий транзиторный симптом, формирующийся после нагрузки (обычно чрезмерной) и прекращающийся спонтанно без какого-либо лечения или отдыха. Усталость, возникающая на фоне привычных для человека физических или интеллектуальных нагрузок, сохраняющаяся после отдыха, обозначается термином «астения», что в переводе с греческого языка «astheneia» означает «бессилие», «отсутствие сил» [1].

Под **астеническим синдромом (АС)** понимается клинический синдром, проявляющийся ощущениями слабости и повышенной утомляемости, возникающими без адекватной физической и интеллектуальной нагрузки и не проходящими после периода отдыха [24]. Астенический синдром характеризуется постепенно прогрессирующим, продолжается более 1 месяца [2].

С патофизиологической точки зрения, АС – это общая реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов. При этом снижение активности может расцениваться как универсальный психофизиологический механизм сохранения и поддержания жизнедеятельности системы [16].

Астенические расстройства встречаются достаточно часто и чрезвычайно распространены в популяции. Так, эпидемиологические исследования, проводимые в Великобритании, Японии и США, показали, что распространенность астении составляет от 1,5 до 18% от общей популяции [2]. При этом большая часть пациентов с выявленной астенией не получают какого-либо лечения по данному поводу.

Согласно данным отечественных исследователей, распространенность астенического синдрома в общей популяции составляет 7-45%, что связано с разными методами диагностики [2]. Соответственно, по самым скромным подсчетам, не менее 200 млн. человек на земном шаре страдают астенией, приводящей не только к развитию психосоматических, сердечно-сосудистых заболеваний, но и ухудшающей состояние уже имеющихся заболеваний, снижая эффективность их терапии. Стоит отметить, что около 60-90% всех жалоб пациентов, предъявляемых ими при первичном обращении в учреждения первичного здравоохранения, связаны с теми или иными проявлениями АС [3, 10].

Астения – полиморфный клинический синдром, в структуре которого выделяют наиболее характерные проявления:

- физические (слабость, снижение выносливости к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость);
- болевые (головная боль напряжения, миалгия, кардиалгия, боль в спине и пр.);
- когнитивные (снижение способности к концентрации внимания, рассеянность, затруднение при запоминании, снижение скорости и точности мыслительных процессов);
- психологические (пессимистическая оценка собственных возможностей, неуверенность в себе, изменения эмоциональной сферы, приводящие к снижению мотивации к достижению цели);
- вегетативные (тахикардия, полиурия, гипергидроз, нестабильность уровня АД и пр.);
- сексуальные (снижение эрекции, отсутствие либидо) [1, 4, 5, 11, 38].

Течение АС имеет определенные суточные колебания и особенности: при относительно удовлетворительном самочувствии утром, пациенты отмечают ухудшение днем и наиболее тяжелое состояние вечером. Выраженность клинических проявлений астении также переменчива в зависимости от метеоусловий, поездок в общественном транспорте, пребывания в тесных «душных» помещениях, интеллектуальных или физических нагрузок [12, 14].

Общепринятой классификации АС в настоящее время не существует, и большинство авторов указывает на сложность, а порой и невозможность дифференциации отдельных астенических проявлений.

Тем не менее, этиологически АС может быть органическим (соматогенным, вторичным или симптоматическим) и функциональным. Астения органического генеза, на которую приходится до 45% от всех случаев,

возникает на фоне хронических, часто прогрессирующих органических (прежде всего, неврологических), психических и соматических заболеваний. К данной форме астении можно отнести неврологические, эндокринные, инфекционные, гематологические, неопластические, гепатологические, неврологические и другие заболевания. В отличие от органической, функциональная (син. реактивная) астения составляет до 55% в общей выборке астении, характеризуется, прежде всего, принципиальной обратимостью своего течения, так как возникает в структуре или впоследствии ограниченных во времени или курабельных патологических состояний, например авитаминозов, дефицита микроэлементов [12, 14].

При этом в последнее время все большее внимание уделяется именно проблеме когнитивных проявлений астении, что должно привести к появлению такого термина, как **когнитивная астения**, рассматриваемого самостоятельно.

Характерными признаками когнитивного снижения при АС или когнитивной астении является изменение когнитивных функций, прежде всего кратковременной памяти и направленного внимания, замедление скорости принятия решения, трудности в усвоении новой информации [6, 14, 19]. Снижение памяти у пациентов с АС может быть связано с нарушением концентрации внимания: появляются трудности в сосредоточении на чем-либо, пациент забывает вопрос, который ему был только что озвучен, быстро теряет нить разговора. Второй, не менее значимой, причиной изменения памяти у пациентов с астенией является снижение побудительных мотивов к осуществлению какого-либо вида деятельности в целом и функции запоминания в частности. Пациенты указывают на ошибки при выполнении сложных видов деятельности, появляется общая неэффективность мышления. При этом непродолжительный отдых и перерывы в интеллектуальной деятельности не улучшают состояние [14].

Снижение направленного внимания отмечается вследствие быстрой психической истощаемости. Данные когнитивные нарушения носят обратимый характер и по мере уменьшения выраженности АС при адекватной линии терапии полностью регрессируют [13].

## **1.2 Причины развития когнитивной астении у пациентов разных возрастных групп**

Вопросы этиологии АС до сих пор остаются дискуссионными. Традиционно в качестве этиологических факторов астении обсуждаются психосоциальные, инфекционно-иммунные, метаболические и нейрогормональные факторы, однако преобладают концепции, объединяющие все эти факторы в единую систему [7, 8].

До начала XXI века в профессиональном сообществе ведущими в возникновении астенического синдрома считались следующие теории:

1. *Иммунологическая теория.* У пациентов с АС определялись специфические изменения функций иммунной системы: установлены различные иммунологические нарушения, преимущественно в виде снижения функциональной активности естественных и натуральных киллерных клеток. В настоящее время отмечается, что ни один из известных вирусов напрямую не связан с возникновением АС.
2. *Инфекционная теория.* С развитием АС связывали вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита С (НСV), ретровирус, энтеровирусы, Коксаки В и пр. Однако четкая взаимосвязь с патогенетическими механизмами развития астении не установлена.
3. *Нейроэндокринная теория.* Общеизвестно, что функционирование нервной системы осуществляется благодаря нейротрансмиттерным механизмам, нарушение в работе которых приводит к определенной «разбалансировке», нарушению деятельности отдельных структур и развитию ряда заболеваний. Клиническое обследование пациентов с АС, дополненное лабораторными исследованиями, выявило дисбаланс регулирующих механизмов вегетативной нервной системы, снижение уровня определенных возбуждающих нейротрансмиттеров (трофотропных). Установлены нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также в синтезе гормонов [2, 8, 9].

Нейроэндокринная теория развития АС не утратила своей актуальности и сегодня.

К наиболее частым причинам развития астении в настоящее время относятся атеросклероз и ассоциированное с ним поражение структур головного мозга сосудистого характера, эндогенные и экзогенные интоксикации с нарушением окислительно-восстановительных процессов в головном мозге, заболевания центральной нервной системы функционального и органического характера, психические заболевания, дефицит витаминов и микроэлементов и пр. [8, 13].

В контексте этиологического аспекта следует указать, что длительный прием некоторых лекарственных препаратов, влияющих на деятельность центральной нервной и эндокринной системы, может привести к ухудшению концентрационной функции внимания, снижению интеллектуальной и физической работоспособности, появлению раздражительности и сонливости. Так, чаще всего данные проявления АС возникают на фоне приема или после окончания курса терапии препаратами следующих фармакологических групп, особенно в пожилом возрасте: антигипертензивных средств центрального действия (резерпина, клонидина, метилдопы),  $\beta$ -адреноблокаторов, снотворных препаратов, транквилизаторов, нейролептиков, антигистаминных средств, пероральных контрацептивов, глюкокортикоидов, антидепрессантов с большим периодом полувыведения и выраженным холинергическим действием (флуоксетин, amitриптилин), ингибиторы антихолинэстеразы, диуретики (без приема калийсберегающих препаратов), интерферона-бета [1, 12].



К типичным факторам риска развития АС, которые могут усугубить течение заболевания, относятся неблагоприятные эколого-гигиенические условия проживания, частые и продолжительные стрессы, монотонная напряженная работа, гиподинамия при избыточном несбалансированном питании, отсутствие жизненных перспектив и широкого круга интересов в жизни [17].

Показано, что астении подвержены все возрастные группы, вне зависимости от гендерной принадлежности, однако пик заболеваемости приходится на возраст 35-40 лет [12]. Тем не менее, астения является одной из самых частых жалоб пациенток после родов, так как послеродовой период является для женщин особенно утомительным: организм подвергается большим, нежели прежде нагрузкам, связанным с грудным вскармливанием и непродуктивным сном [1]. Распространена астения и у женщин в период перименопаузы [20].

АС может быть у мужчин молодого и среднего возраста с сексуальными расстройствами. Причем выявление «сексуальной» астении требует серьезного разностороннего подхода в диагностике данного состояния [1].

Появление АС в пожилом возрасте не может рассматриваться как нормальное явление. При продолжительной и интенсивной физической или интеллектуальной нагрузке у людей пожилого возраста АС развивается быстрее. Часто при этом появляются нарушения сна и регуляции циркадных ритмов. Снижение интеллектуальной стимуляции в пожилом возрасте провоцирует умственное и психическое истощение, что выражается в появлении АС [1].

### **1.3 Патогенез разных вариантов когнитивной астении**

К наиболее общим патогенетическим механизмам в развитии АС относят перенапряжение подвижности как тормозных, так и возбуждающих процессов в нервной системе, с последующим запредельным охранительным торможением преимущественно в коре головного мозга [12].

Ведущее значение в развитии АС отводится нарушению функции восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС), которая представляет собой сложное полисинаптическое образование в верхних отделах варолиева моста, среднем мозге, зрительном бугре, формирующее обширные связи с корой головного мозга [1, 21].

Данная система отвечает за управление энергоресурсами организма человека и вовлечена в контроль координации произвольных движений, а также вегетативной и эндокринной регуляции, сенсорное восприятие, запоминание; ответственна за активацию коры головного мозга, регулирует уровень бодрствования и сна, общей и мышечной активности [12]. Учитывая наличие полисинаптических контактов, ВРАС играет одну из ключевых ролей

в физической активности, модуляции психологического отношения, аффективного выражения и в интеллектуальной деятельности [1].

Имеются данные, что в развитии АС может принимать участие митохондриальная дисфункция, которая приводит к снижению интенсивности синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) на мембране митохондрий, уменьшению активности транспортных цепей электронов и ферментных систем, участвующих в цикле Кребса. Именно нарушения регуляции энергетических ресурсов в организме человека, следующая за этим аутоинтоксикация продуктами метаболизма сопровождаются проявлениями симптомов АС и рассматриваются как сигнал о перегрузке ВРАС [1].

Специфическим маркером, информирующим человека о необходимости временного прекращения физической или интеллектуальной деятельности при перегрузке ВРАС, является появление тревоги в составе АС. Снижение активности – универсальный психофизиологический механизм сохранения и поддержания жизнедеятельности системы в случае угрожающей ситуации любого генеза, действующий по принципу: чем меньше активности, тем меньше требуется энергии. При этом любая угроза в отношении утраты энергетического потенциала приводит к процессу снижения общей активности, механизмы которого запускаются задолго до реальной потери энергоресурсов организмом [1, 12].

Формируется так называемый «порочный круг»: организму человека требуется дополнительная энергия для преодоления внешних воздействий (соматических, физических перегрузок и пр.), а внутренние энергетические ресурсы не готовы принять и переработать ее [21].

АС представляется универсальной защитной или компенсаторной реакцией организма человека на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов.

По мнению ряда авторов, также одними из ключевых факторов формирования АС у человека, являются изменения в сфере мотиваций. Так, механизмы мотиваций на уровне головного мозга также связаны с деятельностью ВРАС, регулирующей адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. Интеллектуальное, физиологическое или эмоциональное перенапряжение в условиях неадекватного распределения сил, неразрешимого интрапсихического конфликта, личностных особенностей приводит к недостижимости цели, формируется так называемый «мотивационный срыв» [12].

При объективной или субъективной невозможности избежать физической или интеллектуальной нагрузки, отказаться от выполняемой деятельности у человека неосознанное «должен, но не хочу» преобразуется в более социально приемлемую формулу, которая субъективно ощущается как «должен, но нет сил». При этом утомляемость, чувство потери силы и других симптомов АС трансформируется в ощущение болезни и принятие на себя «роли больного», что позволяет человеку существовать в обществе, не испытывая и не осознавая личностной ущербности, собственных

психологических проблем и внутренних конфликтов, вырабатывая соответствующую модель поведения [12].

Стоит отметить, что в дебюте развития АС отмечается адекватное усиление активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, что характеризует собой фазу напряженной адаптации к раздражителю. При длительном воздействии раздражителя (например, состояние хронического стресса, соматическое заболевание и пр.) присоединяются гормональные механизмы. При этом повышается приспособительная значимость последних и относительно уменьшается приспособительная роль нервных механизмов [3].

В последние годы все большее распространение получает мнение, что развитие АС связано с дисбалансом взаимосвязей между ВРАС и низлежащими отделами головного мозга, которые ответственны за конкретные висцеральные функции (например, дыхание, кровообращение и пр.) [22]. При этом дисбаланс реализуется как через нарушения во взаимоотношениях симпатической и парасимпатической части вегетативной нервной системы, так и через сдвиги в гипоталамо-гипофизарно-нейроэндокринной системе.

Такое патологическое состояние, как хроническая ишемия головного мозга, особенно ее начальные проявления, также приводит к дисбалансу в деятельности мозговых структур и, как следствие, к нарушению саморегулирования иммунной, эндокринной систем, их совместной деятельности [23]. АС у пациентов с хронической ишемией головного мозга встречается не менее чем 700 случаев на 10 000 населения, что зачастую рассматривается как нормальное явление и является в корне неправильным [2].

На фоне длительной и интенсивной интеллектуальной или физической нагрузки у пациентов с хронической ишемией головного мозга энергетические ресурсы истощаются гораздо быстрее, нарушается регуляция циркадных ритмов, развивается АС.

Длительное существование факторов, приводящих к формированию хронической ишемии головного мозга, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, ассоциированных с развитием эндотелиальной дисфункции, приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики. Срыв механизмов ауторегуляции приводит к формированию недостаточности мозгового кровообращения, гипоксии и следующей за этим ишемии мозговой ткани. Пусковым механизмом повреждающего действия ишемии на ткани головного мозга является снижение уровня высокоэнергетических фосфатов. Недостаток кислорода стимулирует переход на процессы анаэробного гликолиза, обеспечивающего сохранение возможности синтеза АТФ и приводящий к накоплению молочной кислоты, что ведет в конечном итоге к выраженному лактоацидозу. Данные процессы

приводят к снижению величины кислотности в ткани головного мозга и обеспечения доставки кислорода к тканям [33].

Процессы истощения энергетического субстрата приводят к нарушению функции калий-натриевого насоса, вследствие чего возникает деполяризация клеточных мембран, нарушается их проницаемость. При этом ионы кальция в достаточно больших количествах поступают из внеклеточного пространства внутрь клеток. Запускается механизм ишемического каскада, в результате чего происходит высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов [24]. Далее происходит увеличение внутриклеточного калия, активация ферментных систем клеток, синтез оксида азота с усилением образования свободных радикалов. В результате данных процессов возникает необратимая клеточная гибель, или так называемая апоплексическая деполяризация нейронов [27]. Медикаментозное воздействие в этом случае должно быть направлено на разрыв цепи ишемического каскада.

На фоне ишемических процессов избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. В тканях головного мозга фиксируется увеличение внеклеточной концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата, уменьшение синтеза дофамина и норадреналина, при том что, возрастает высвобождение серотонина. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может вызвать увеличение активности нейронов мозга и возникновение дополнительной потребности в энергетических ресурсах, что в условиях дефицита при ишемии углубляет поражение головного мозга [3].

Одним из ключевых факторов в развитии АС на фоне хронической ишемии головного мозга является хроническая ишемия структур ВРАС, которые тесно связаны с ассоциативными зонами коры больших полушарий и влияющих на уровень мозговой активности, психическую и физическую активность человека. Морфологические составляющие ВРАС являются территорией смежного кровоснабжения каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, поэтому страдают в первую очередь при развитии хронической цереброваскулярной недостаточности на фоне артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и других соматических заболеваний [9]. Даже при незначительном снижении показателей системного артериального давления (АД) происходит критическое снижение мозговой перфузии с запуском ишемического каскада [26].

Достаточно негативное влияние на уровень мозговой активности оказывает такой биологический фактор, как процессы старения головного мозга и сопряженные с ними механизмы снижения синтеза ростовых факторов и ключевых нейротрансмиттеров, оказывающих влияние на уровень мозговой активности психическую и физическую активность человека. Более того, известен и фактор соматической отягощенности пациентов старших возрастных групп, большинство из которых полиморбидны.

Не стоит забывать и об ангиологических особенностях головного мозга: плотность капилляров в белом веществе полушарий головного мозга значительно ниже, чем в сером веществе. Этим фактом объясняется изначально меньший в 5 раз объёмный кровоток в белом веществе, по сравнению с серым веществом и большая чувствительность белого вещества к ишемическим процессам [25].

У пациентов пожилого возраста с длительно текущей артериальной гипертензией и атеросклерозом наблюдается уменьшение плотности капилляров, как в белом веществе головного мозга, так и коре больших полушарий. Фиксируется развитие различных видов деформаций сосудов микроциркуляторного русла, что значительно, еще в большей степени снижает перфузию мозговой ткани и приводит к прогрессированию ишемического каскада [9].

На клеточном уровне возрастные изменения в стенке сосудов сопровождаются экспрессией рецепторов нейротрофинов и ростовых факторов, регуляторов роста и выживания клеточных систем. Утрачивается часть миоцитов клеточной стенки, уменьшается диаметр сосудов, что приводит к снижению способности поддерживать напряжение внутрисосудистого давления и, как следствие, снижение оксигенации тканей [29].

Особенностью функционирования мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами головного мозга, которое во многом поддерживается глиальными клетками, в большей степени астроцитами. Клеточная триада – нейроны, астроциты и клетки сосудистой стенки (эндотелиоциты, миоциты и перициты) функционально тесно связаны между собой и формируют так называемые нейроваскулярные единицы [32, 33]. Деятельность функциональных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях формирования недостаточности мозгового кровообращения в связи с разобщением их основных элементов, приводящих к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции.

Как показывает клиническая практика, достаточно уязвимой зоной головного мозга для артериальной гипертензии является гиппокамп: длительная ишемия ведет к его атрофии и развитию не только АС, но и истинного когнитивного дефицита. Уменьшение объёма гиппокампа, выявленное при магнитно-резонансной томографии, является индикатором перехода от процесса нормального старения к значительному когнитивному снижению [37].

С другой стороны, гиппокамп является одной из ключевых зон нейрогенеза. Накопленный нейрофизиологами материал косвенно или непосредственно указывает на значимость нейрогенеза для процессов обучения и памяти, решения возникающих задач, а также ухудшение памяти, выявляемое при тестировании, на фоне изменения в продуцировании новых нейронов [38]. Основным постулатом в данном случае может быть следующее:

гиппокамп – нейрогенез – когнитивные функции, где каждое звено абсолютно равнозначно.

Снижение нейрогенеза с развитием когнитивного дефицита и выраженного АС возникает в связи с возрастными процессами в головном мозге: уменьшается число нейрональных предшественников, снижается их пролиферативная активность, удлиняется клеточный цикл трансформации, нарушается пропорция выживших клеток к общему числу трансформирующихся нейробластов и дифференцирование клеток в сторону глиального фенотипа. Указанные процессы приводят к гибели новообразующихся клеток еще до того, как они смогут дифференцироваться в нейроны или иные клетки нейроглии [39].

Прогрессирующее поражение мелких сосудов головного мозга, ассоциированное с артериальной гипертензией, приводит к редукции сосудистой сети и к еще большей дезорганизации процессов дифференцирования клеток, энергодефициту. Сосудистая стенка является важным компонентом так называемой «ниши» нейрогенеза: она служит проводником паракринных регуляторов (ростовых факторов, гормонов и др.). Вновь образующиеся нейрональные клетки базируются в непосредственной близости к кровеносным сосудам [37].

В результате суммарного действия всех факторов риска на ткани головного мозга и развития ишемическо-гипоксического каскада с депрессией синтеза АТФ высвобождается большое количество интермедиатов кислорода со свободной валентностью. Развивается оксидантный стресс. Стоит отметить, что дефицит энергических ресурсов и оксидантный стресс – звенья одной патологической цепи, так как первичный энергодефицит делает невозможным полноценную трансформацию метаболитов в циклах анаэробного и аэробного гликолиза [27, 33]. Свободные радикалы оказывают патологическое воздействие на биологические мембраны клеток, в состав которых входят, как известно, фосфолипиды, повреждая их. Перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот на поверхности клеточной мембраны приводит к увеличению вязкости мембран и частичной утрате барьерной функции [27].

На фоне окислительного стресса нарушения метаболических процессов в клетке могут быть обусловлены изменением активности ферментов, связанных либо с их непосредственной инактивацией за счёт окислительной деструкции, либо за счёт окислительного нарушения кодирующих их нуклеиновых кислот и регуляции активности факторов транскрипции. При состояниях окислительного стресса наблюдаются глубокие изменения в метаболизме белков, жиров, нуклеиновых кислот, углеводов, водно-электролитном обмене [40].

### **1.3 Когнитивная астения как «зонтик», характеризующий факторы риска снижения когнитивных способностей**

АС в целом, как и когнитивная астения, в частности, в настоящее время может рассматриваться как психопатологическое состояние, характеризующееся слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, нарушениями сна с неустойчивостью настроения, когнитивными нарушениями. Подобное состояние часто встречается у пациентов старших возрастных групп.

Помимо субъективных жалоб на головные боли, ощущение тяжести в голове, колебание уровня АД, головокружение, у пациентов часто выявляются когнитивные нарушения в виде жалоб на забывчивость, трудности быстрого припоминания и концентрации внимания [1, 3, 104].

Общеизвестно, что астения – это полиморфный синдром, который является «базовым» по отношению ко многим другим расстройствам. Врачи-неврологи на основании такого спектра жалоб часто гипердиагностируют когнитивные нарушения от умеренных когнитивных вплоть до деменции, а терапевты часто интерпретируют эти жалобы или как физиологические проявления процессов старения, не требующие никакого терапевтического вмешательства, или как признаки сосудистых заболеваний головного мозга с АС.

Очень трудно представить себе заболевание головного мозга или церебральное осложнение соматического заболевания, которое не оказывало бы негативного влияния на когнитивные функции [108]. По данным отечественного исследования «ПРОМЕТЕЙ», выполненного под руководством академика Н.Н. Яхно, снижение когнитивных функций выявляется почти у 70% амбулаторных неврологических пациентов пожилого возраста [109]. Риск когнитивных нарушений значительно повышается при наличии таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия и др. [1, 33, 73, 108]. Поэтому необходима врачебная настороженность в отношении когнитивных нарушений при работе с пациентами, особенно пожилого возраста, и/или при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и других факторов риска когнитивных расстройств.

Клиническая практика показывает, что именно проявления АС являются одной из самых частых причин повторных обращений пациентов в учреждения амбулаторно-поликлинического профиля, так как длительные проявления физической, а самое главное когнитивной астении существенно ухудшают качество жизни [105].

Помимо этого, более 45% случаев АС имеют органическую природу, а среди лиц пожилого возраста эта доля возрастает в разы в связи с наличием такого явления как полиморбидность [3, 73, 104].

При подробном анализе жалоб пациентов, обратившихся в лечебные учреждения, становится очевидно, что ключевой признак повторных

обращений – быстрая утомляемость, которая проявляется в разных сферах: прежде всего в когнитивной (снижение концентрации активного внимания, неспособность к интеллектуальному усилию, ослабление умственной работоспособности), в аффективной (эмоциональная лабильность, чередование эпизодов раздражительности, тревожности и угнетенности, низкий порог фрустрации, ангедония), а также в физической (быстро наступающее чувство физического истощения, слабости, упадка сил, разбитости) [104].

Довольно часто АС могут быть проявлением и собственно невротических состояний. В мировом психиатрическом сообществе существует мнение, что в Российской Федерации такое понятие как «астено-невротический синдром» (син. астенический синдром) – определенная «уловка» для легальной подмены психиатрического диагноза рубрики «F» в МКБ – 10, который соответственно должен лечить психиатр или психотерапевт, на междисциплинарный (в первую очередь, неврологический) термин, который может лечить и невролог, и терапевт, и как показывает практика, - чем угодно [104].

В психическом статусе у пациентов может иметься сочетание астенических проявлений с явлениями тугоподвижности мышления, нарастанием психической истощаемости, легкими когнитивными нарушениями. Совокупность этих признаков часто трактуется неврологами и терапевтами как сосудистый психоорганический синдром. Диагностика «сосудистой», в первую очередь атеросклеротической, природы АС не вызывает больших сомнений при наличии в анамнезе частых эпизодов дисциркуляции в церебральных сосудах, гипертонических кризов, эпизодов транзиторной ишемии головного мозга или острых нарушений мозгового кровообращения. В старших возрастных группах АС обнаруживается в структуре проявлений сосудисто-мозговых заболеваний в 24,4% случаев [106].

Кроме того, общеизвестна концепция синдрома старческой астении (англ. frailty), который имеет несколько компонентов – physical frailty (например, преимущественное поражение локомоторного аппарата и, как следствие, снижение двигательной активности и устойчивости), cognitive frailty (например, присоединение к физическим изменениям различного спектра когнитивных нарушений) и social frailty (как пример, единый коморбидный комплекс двигательных и когнитивных нарушений ассоциирован с выраженными социальными ограничениями) [190]. Русскоязычного термина «cognitive frailty» нет, но в научной среде данное понятие переводится как синдром старческой астении с когнитивными нарушениями, и также может рассматриваться с точки зрения некоего «зонтика» среди лиц старших возрастных, за которым могут скрываться проявления АС.

Немало важным у гериатрических пациентов является рассмотрение концепции синдрома «психического упадка» в старости, согласно которой повышенная утомляемость, общая слабость, ощущение недомогания в



результате мышечной атрофии, появление болезненных ощущений в теле, снижение физической и психической активности, ослабление эмоционального тонуса являются естественными и закономерными проявлениями неуклонно прогрессирующей возрастной инволюции человеческого организма [107].

Таким образом, под когнитивной астенией можно объединить все симптомы и синдромы различных заболеваний, ассоциированных с утомляемостью, тревогой, депрессией и когнитивными нарушениями.

### **1.3.1 Биологический возраст**

Процессы старения характеризуются изменениями на различных уровнях организации биосистем, причём с увеличением возраста выраженность деструктивных сдвигов возрастает. В то же время существуют значительные индивидуальные различия по скорости нарастания и выраженности изменений биосистем, что приводит к существованию внутри однородной возрастной группы широкого спектра колебаний различных морфофункциональных параметров. Данный факт вызывает необходимость поиска более надёжных показателей, характеризующих степень, темп и динамику процессов старения. Одним из таких показателей является биологический возраст [99].

Под биологическим возрастом (БВ), по мнению Фролькиса В.В., понимается показатель, отражающий степень морфологического и физиологического развития организма, который может служить мерой изменения во времени биологических возможностей организма. БВ даёт возможность оценить относительную степень износа организма и функциональные возможности органов и систем, в отличие от паспортного (т.н. хронологического) возраста, который лишь отражает период времени, прошедший в абсолютном выражении (т.е. годах, месяцах, днях и т.п.) [98, 157].

Старение затрагивает все компартменты диффузной нейроиммуноэндокринной системы, что приводит к дисрегуляции гомеостаза, как в отдельных органах, так и в организме в целом [100].

Поэтому в геронтологии в настоящее время в качестве одного из диагностических критериев старения используется БВ, который является интегральным показателем уровня здоровья человека, отражающим резервный потенциал организма. Возраст отдельно взятого человека определяется на основе функциональной зависимости БВ от биомаркеров старения – физиологических показателей [101, 102, 103].

БВ имеет значение и как объективный метод ненозологической диагностики индивидуального здоровья человека, которое связано с динамическим равновесием организма со средой при осуществлении биологических и социальных функций. Данный процесс может быть наглядно представлен в виде гипотетической «траектории здоровья» по уровням жизнеспособности человека в зависимости от возраста [85].

К факторам, снижающим показатели БВ, относятся повышенная масса тела, сниженный индекс физической активности (обратная взаимосвязь прослеживается только в старших возрастных группах, чем выше индекс физического состояния, тем меньше БВ), курение. Среди факторов, улучшающих показатели БВ, отмечаются факторы, замедляющие процессы старения, способствующие повышению устойчивости организма. Среди них особое значение имеют физические упражнения различной направленности и напряженности, снижение уровня стресса, отказ от вредных привычек [102].

Таким образом, определение БВ для геронтологии приобретает особое значение, так как, во-первых, по мере развития процессов старения нарастают различия в степени возрастных изменений; во-вторых, определение БВ важно для достижения конечной цели геронтологии – разработки и внедрения средств увеличения продолжительности жизни человека, об эффективности которых можно судить по изменениям БВ.

#### **1.4.2 Артериальная гипертензия**

Потенциально модифицируемым фактором в развитии когнитивной астении, усугубляющим имеющуюся возрастную сосудистую патологию, выступает артериальная гипертензия (АГ) с микро- и макроангиопатией головного мозга и следующим за ними атерогенезом [25, 28].

При этом распространенность АС, развивающегося на фоне АГ, достигает 60-75% на всех стадиях заболевания, вне зависимости от возраста пациента, что ухудшает течение основного заболевания и существенно снижает качество жизни [67].

Клинические проявления АС наблюдаются у пациентов уже на ранних стадиях АГ: на I стадии – раздражительность, беспокойство, тревога, суетливость, нарушается качество выполняемой работы. На II и III стадиях АГ – нарушения памяти, внимания, снижение аналитико-синтетической деятельности мышления, присоединяются характерные изменения личности [68]. Причем на II и III стадии АГ симптомы АС сочетаются с клиническими проявлениями атеросклеротического процесса в сосудах головного мозга, такими как головокружение, шум в ушах, вазо-вегетативные нарушения (тахикардия, усиленная потливость, нестабильность уровня АД, вегето-сосудистые пароксизмы) [67].

По данным целого ряда крупных эпидемиологических исследований, в том числе и лонгитудинальных, повышение уровня систолического АД в среднем возрасте достоверно повышает риск развития когнитивной дисфункции в пожилом возрасте [41, 42, 43].

В качестве патоморфологического субстрата у пациентов, страдающих АГ, выступает диффузное поражение белого вещества (т.н. лейкоареоз) и формирование лакун (т.н. «немые» инфаркты) в подкорковых структурах головного мозга, в большинстве случаев в области базальных ганглиев и глубинных отделах белого вещества [25, 35]. Причем поражение белого

вещества головного мозга, ассоциированное с хронической ишемией на фоне АГ, патогенетически более значимо: происходит функциональное разобщение лобных долей и подкорковых церебральных, в том числе и стволовых структур, и дисфункция передних отделов головного мозга, что клинически проявляется развитием как когнитивной астении, так и истинными когнитивными нарушениями сосудистого генеза, а также постуральными нарушениями с расстройством функции опоры и ходьбы, равновесия.

При длительной АГ возрастает риск не только сосудистых когнитивных нарушений, но и ассоциации их с болезнью Альцгеймера (БА) [44]. Такая ассоциация дегенеративно-сосудистого поражения структур головного мозга объясняется следующим образом. Общеизвестно, что БА – медленно прогрессирующий нейродегенеративный процесс, который долгие годы может себя никоим образом клинически не проявлять, несмотря на морфологические изменения в головном мозге, пациент остается клинически здоровым. Лишь на последних стадиях патологического процесса развиваются умеренные когнитивные нарушения, а затем и деменция. Тем не менее, согласно данным Nun Study, наличие хотя бы одного-двух лакунарных инфарктов в подкорковых зонах, а именно в области базальных ганглиев, может значительно ускорить клиническую манифестацию латентного нейродегенеративного процесса. Таким образом, АГ, протекающая с образованием лакунарных подкорковых инфарктов, приводит к более ранней клинической манифестации БА.

Имеются данные, что АГ усиливает накопление в головном мозге патологического бета-амилоида, характерного для БА [36, 47, 48].

Более того, АГ в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к БА: около 8% случаев БА ассоциируется с АГ [46].

АГ приводит к артериосклерозу (липогиалинозу) мелких пенетрирующих артерий и артериол в глубинных отделах головного мозга, что приводит к развитию церебральной микроангиопатии [9].

Присоединяющиеся изменения сосудистой стенки на фоне АГ усугубляют гипоксические явления в тканях головного мозга: формируется сдвиг метаболизма клеток головного мозга в сторону анаэробного гликолиза с развитием метаболических нарушений [30]. Нарастающую гипоксию головной мозг старается восполнить усиленным поглощением кислорода из крови. Способность эритроцитов деформироваться уменьшается, тем самым усиливается склонность к тромбированию сосудов микроциркуляторного русла [6].

Патоморфологически длительно повышенное АД приводит к плазматическому пропитыванию стенки сосудов, с набуханием и гомогенизацией эндотелиального монослоя и его утолщением с развитием эндотелиальной дисфункции. Нарушение структуры эндотелия влечет за собой экспансию в сосудистую стенку липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), лейкоцитов, циркулирующих в крови аутоантител и инфекционных

агентов с формированием фибриноидного некроза стенки, образованию милиарных и расщепляющихся аневризм; усилению атерогенеза [9, 33]. Развивается гиалиноз мышечной оболочки, который ведет к сужению просвета сосуда и снижению адаптационной способности к изменениям уровня АД. Следствием данных процессов выступает срыв ауторегуляции мозгового кровообращения и большая его зависимость от показателей системной гемодинамики: при малом изменении показателей системного АД происходит критическое снижение мозговой перфузии [34]. Замыкается порочный круг, связанный с энергоресурсами головного мозга.

С другой стороны, длительно существующая и неконтролируемая АГ влечет за собой такие морфофункциональные изменения, как гипертрофия миокарда левого желудочка, его концентрическое ремоделирование и, как следствие, сердечной недостаточности, а также к дестабилизации атеросклеротических внутрисосудистых бляшек и возникновению эмболов, приводящих к возникновению «немых» инфарктов головного мозга [33].

При длительной АГ происходит смещение границ ауторегуляции мозгового кровообращения в сторону более высокого уровня АД, что приводит к критическому снижению перфузии даже при незначительном снижении системного АД [49].

Развивающаяся на фоне АГ эндотелиальная дисфункция приводит к целому ряду цереброваскулярных осложнений, к которым относятся:

- образование мешотчатых и милиарных аневризм;
- удлинение артерий и приобретение ими патологической извитости;
- усугубление атеросклеротического поражения сосудистой стенки;
- образование лакунарных инфарктов и пр.

Как упоминалось ранее, АГ более чем на 40 % увеличивает риск развития сосудистых когнитивных нарушений, утяжеляет течение АС, что особенно заметно в старших возрастных группах. Так, когнитивные нарушения выявляются у 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительной, более 5 лет, АГ: 26,5% - умеренные когнитивные нарушения, 46,5% - легкие [50].

У пациентов с АГ фиксируются более низкие результаты показателей по всем нейропсихологическим тестам: пространственная и зрительная память, время реакции, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, программирование действий, умозаключение, произвольное внимание [49].

Согласно только данным Фрамингемского исследования, где в течение 12-15 лет наблюдались 1695 пациентов с АГ в возрасте от 55 до 88 лет, установлена отрицательная обратная связь между уровнем систолического АД и диастолического АД, длительностью АГ и показателями зрительной и слуховой памяти на основании результатов нейропсихологического тестирования [45].

Весьма неблагоприятным прогностическими признаками считаются подъёмы уровня АД в ночные часы (такие пациенты относятся к категориям «нон-диппер» и «найт-пикер»), вариабельность АД, эпизоды ортостатической гипотензии особенно у лиц старших возрастных групп. Кризовое течение АГ также приводит к более раннему манифесту когнитивного дефицита как проявления АС.

### 1.4.3 Гиперхолестеринемия, дислипидемия

Понятие дислипидемия (ДЛП) включает широкий спектр нарушений липидного обмена.

Дислипидемии – состояния, при которых концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы [51].

ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких конкретно липидов и липопротеидов крови выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях принципиально отличается тактика ведения пациентов. Основными причинами вторичных ДЛП являются сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь почек [52].

К доказанным факторам риска когнитивной дисфункции относится также увеличение выше нормы индекса массы тела и гиперхолестеринемия [44, 60].

В плазме крови липопротеиды переносят липиды в ткани, где они используются для получения энергии, формирования жировых запасов, образования стероидных гормонов и желчных кислот. Липопротеиды состоят из этерифицированного и неэтерифицированного холестерина, триглицеридов и фосфолипидов, а также белковых компонентов, называемых аполипипотеинами. Данные белки выполняют функцию структурных компонентов, лигандов для связывания с рецепторами клеточных мембран, а также активаторов или ингибиторов ферментов. В крови присутствует шесть основных липопротеидов: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

Все липопротеиды, содержащие апоВ, диаметром < 70 нм, в том числе более мелкие липопротеиды, богатые триглицеридами, и их ремнантные частицы, способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно при наличии эндотелиальной дисфункции, где они могут «застревать» при взаимодействии с компонентами внеклеточного матрикса, такими как протеогликаны [53].

Задерживаясь в стенке артерий, липопротеиды, содержащие апоВ, запускают сложный каскад, приводящий к отложению липидов и образованию атеросклеротических бляшек. Продолжительное воздействие липопротеидов на сосудистую стенку, содержащих апоВ, приводит к тому, что с течением времени в стенке артерий задерживается все больше частиц, а это

способствует росту и прогрессированию атеросклеротических бляшек. В целом, чем выше концентрация липопротеидов, содержащих апоВ, в плазме крови, тем больше частиц задерживается в стенке артерий и тем быстрее накапливаются липиды, что приводит к быстрому росту и прогрессированию атеросклеротических бляшек. Поскольку рост атеросклеротических бляшек происходит постепенно, по мере того как в стенке артерий задерживается все больше частиц липопротеидов, содержащих апоВ, общий объем атеросклеротических бляшек будет определяться как концентрацией циркулирующих ЛПНП и других липопротеидов, содержащих апоВ, так и общей продолжительностью воздействия этих липопротеидов.

Таким образом, общий объем атеросклеротических бляшек у конкретного человека будет соотноситься с совокупным воздействием этих липопротеидов.

Со временем увеличение объема атеросклеротических бляшек наряду с изменениями в составе бляшек достигает критического уровня, когда может произойти разрыв бляшки с образованием пристеночного тромба. Обусловленное тромбозом резкое ограничение кровотока может привести к нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда или смерти. Таким образом, риск развития острого состояния значительно возрастает по мере удерживания в стенке артерий все большего количества липопротеидов, содержащих апоВ, и увеличения объема атеросклеротических бляшек. Именно этот процесс позволяет понять, почему чтобы замедлить прогрессирование атеросклероза, необходимо придерживаться здорового образа жизни для поддержания низких уровней липопротеидов, содержащих апоВ, в течение всей жизни. Он также объясняет целесообразность назначения препаратов для снижения уровня холестерина-ЛПНП и других липопротеидов, содержащих апоВ, при проведении как первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и вторичной профилактики рецидивов сердечно-сосудистых событий [53].

В целом, развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудистой стенки – сложный и до конца не изученный хронический многофакторный процесс, основными звеньями которого являются избыточное накопление атерогенных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве с развитием воспаления и аутоиммунных изменений сосудистой стенки, а также дефицит поглощения клетками сосудов незаменимых полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -6 и  $\omega$ -3), приводящий к развитию воспаления [54].

Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки приводит к снижению способности сосудистой сети к перераспределению кровотока, что крайне важно при нестабильности уровня АД с резкими колебаниями. Церебральная сосудистая сеть становится неспособной поддерживать гемодинамику на нужном уровне [49].

По данным скандинавских эпидемиологов [55], увеличение выше нормы индекса массы тела и гиперхолестеринемия в среднем и пожилом возрасте увеличивает риск развития тяжелого когнитивного дефицита в 1,5-2 раза.

Возможным объяснением данному факту является увеличение вероятности церебральных инфарктов, развитие хронической ишемии головного мозга, формирование инсулинорезистентности. Активно исследуется патогенетическая роль повышенного уровня холестерина в развитии церебрального амилоидоза при БА. Тем не менее, прямой корреляции между содержанием холестерина в крови и в паренхиме головного мозга не установлено.

Согласно представлениям отечественных и зарубежных исследователей, такое состояние, как гипертриглицеридемия также влияет на развитие когнитивных нарушений у пациентов среднего и пожилого возраста, при этом женщины чаще являются группой риска по их развитию [56, 57]. Причем одним из патогенетических вариантов протекания данного процесса может быть лизосомальная дисфункция, которая предшествует нейродегенерации и когнитивному дефициту [58]. Другим – триглицериды, опосредующие когнитивные нарушения, изменяют содержание N-метил-D-аспартата – компонента гиппокампа, поэтому снижение триглицеридов может уменьшить когнитивные нарушения и окислительный стресс в головном мозге [59].

#### **1.4.4 Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет**

В нескольких эпидемиологических проспективных исследованиях была показана связь между сахарным диабетом (СД) и выраженными когнитивными нарушениями как сосудистого, так и дегенеративного характера [44]. Самое значимое из них – Роттердамское исследование, длительность которого составила 6 лет, включившее 6370 человек в возрасте 55-99 лет. В нем исследователи пришли к выводу, что пациенты с СД 2-го типа имеют в 1,9 раза больший риск развития выраженных когнитивных нарушений, чем не страдающие диабетом сверстники, а те пациенты, кто в качестве терапии получают инсулин, - в 4,3 раза.

Вероятно, это объясняется тем, что пациенты, получающие инсулин, имеют более тяжелое течение диабета. При этом нельзя исключить неблагоприятное воздействие медикаментозной терапии, которое, как известно, может способствовать увеличению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

По имеющимся данным, явление инсулинорезистентности может играть определенную роль в патогенезе когнитивного дефицита у пациентов с БА. Причем этиопатогенетически когнитивные нарушения при сахарном диабете могут быть как сосудистой, так и дегенеративной природы [44].

Тем не менее, СД 2-го типа в большинстве случаев сопровождается когнитивными нарушениями, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей цереброваскулярной патологии. В то же время СД 1-го типа редко сопровождается когнитивным дефицитом, вероятно, в силу более молодого возраста пациентов и, соответственно, большего «церебрального резерва» [61, 62].

Так, в Austrian Stroke Prevention Study было установлено, что повышенный уровень гликозилированного гемоглобина является фактором риска развития церебральной атрофии с развитием когнитивного дефицита и АС.

При этом клинически становятся значимыми не только основные симптомы СД, такие как полиурия, полидипсия, снижение веса (особенно у пациентов с СД 1-го типа), сколько второстепенные симптомы, на которые мало направлено внимание специалистов. К таким симптомам можно отнести, прежде всего, общую слабость, снижение выносливости к физическим нагрузкам, повышенную утомляемость, снижение способности к концентрации внимания, рассеянность, затруднение при запоминании, снижение скорости и точности мыслительных процессов, неуверенность в себе, изменения эмоциональной сферы, приводящие к снижению мотивации к достижению цели, то есть основные симптомы АС, и когнитивной астении, в частности [33, 49].

Распространенность АС у пациентов с СД по некоторым данным может достигать 38-79 % на всех стадиях заболевания, вне зависимости от возраста пациента, что естественным образом ухудшает течение основного заболевания и снижает качество жизни [63, 64]. При длительном наблюдении установлено, что АС предшествует появлению тревожно-депрессивных расстройств, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию макроангиопатий и нейропатии при СД [65, 66].

#### **1.4.5 Особенности соматического статуса**

Кроме проявлений собственно АС, в клинической практике необходимо учитывать этиологический фактор, приведший к развитию болезни. Как известно, АС сопровождается самыми разнообразными соматическими заболеваниями: инфекционные (ОРВИ, туберкулез, инфекционный эндокардит, вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз и пр.), эндокринные и метаболические (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гипергликемия, гиперкальциемия и пр.), гематологические (анемии, лейкозы, миеломная болезнь), нервные (хроническая ишемия головного мозга, рассеянный склероз, миопатии, миастения), сезонные авитаминозы и дефицит микроэлементов и др. [1, 69].

Для соматогенного АС характерен параллелизм проявлений с ремиссиями основного заболевания, а в клинической структуре доминирует физическая слабость и утомляемость [12].

АС наиболее часто развивается субклинически, проявляясь на первом этапе состоянием повышенного утомления при невысоком, привычном уровне нагрузок, снижением показателей работоспособности. При усугублении течения АС большинство пациентов описывает соматические проявления: физические (мышечные боли, ощущения мышечной слабости, судорожные сведения в мышцах, снижение выносливости), болевые (миалгии, кардиалгии, абдоминалгии, боли в спине), диспепсические (запоры, чередующиеся с



поносами, вздутие живота), сексуальные (снижение эрекции, отсутствие либидо), вегетативные (избыточная потливость, ощущение перебоев работе сердца, тахикардия, полиурия, нестабильность уровня АД) и пр. [1, 2, 11, 19].

Для пациентов с хронической ишемией головного мозга, особенно с поражением белого вещества, в соматическом статусе характерно нарушение статического и динамического равновесия, клинически проявляющееся нарушением функции опоры и ходьбы [9]. Также к клиническим проявлениям хронической ишемии головного мозга относятся такие первичные статико-локомоторные расстройства, как затруднение при начале движения (нарушение инициации ходьбы), замедленность движений, укорочение и неравномерность шага, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры при стоянии и ходьбе [70, 71].

АС часто встречается у женщин в послеродовом периоде, когда организм подвергается большим, чем обычно нагрузкам. Основными соматическими проявлениями выступают общие боли по типу миалгии, боль в спине, спазмы в мышцах, расстройства аппетита [1].

Особое внимание уделяется АС у лиц старших возрастных групп, так как проявления АС во многом сходны с клиническими проявлениями синдрома старческой астении (ССА) [1, 72]. ССА определяется наличием таких симптомов, как прогрессирующая генерализованная потеря массы и силы скелетных мышц (саркопения), выраженная утомляемость, снижение скорости передвижения, значительное снижение физической активности [72, 73]. Аналогичные проявления характерны для АС на фоне большого числа соматических заболеваний у лиц старших возрастных групп, с учетом их полиморбидности.

Кроме того, достаточно часто среди людей старших возрастных групп выявляются постуральная неустойчивость и нарушение походки [158, 159]. Согласно литературным данным, только нарушения ходьбы встречаются более чем в 15 % случаев среди людей в возрасте старше 60 лет, в 35 % – старше 70 лет и в 80 % – среди возрастной группы старше 85 лет. Кроме того, нарушения ходьбы диагностируются в 60 % случаев среди пациентов, получающих стационарное лечение в отделениях неврологического профиля [160]. При этом нарушения равновесия и походки не рассматриваются как исключительно неизбежное следствие старения.

В настоящее время не существует единой точки зрения о механизмах развития постуральной неустойчивости и нарушения походки. Тем не менее разнообразны причины формирования указанных расстройств, среди которых выделяются: нарушение сенсорной афферентации, пирамидная, мозжечковая и экстрапирамидная недостаточность сосудистого или дегенеративного характера, боль в нижней части спины, ассоциированная с гетерогенной группой заболеваний, артрозы и артриты с болевыми синдромами различной степени выраженности, поражение периферических нервов, а также психогенные расстройства и астенический синдром [161, 162, 163, 164, 165].

Постепенное нарушение походки у клинически «здорового» пожилого человека рассматривается в настоящее время как один из наиболее значимых физиологических признаков старения [166]. Однако данный признак требуется дифференцировать с быстро нарастающими изменениями в процессе ходьбы как проявлениями различных нозологических единиц, при которых нарушение походки – значимый клинический признак.

Согласно зарубежным многоцентровым исследованиям, впервые с поструральной неустойчивостью сталкиваются люди в возрасте уже 50 лет [167, 168]. По данным других исследований, впервые статическая и динамическая неустойчивость может возникать уже в 40-летнем возрасте [169].

Распространенность нарушения ходьбы и равновесия в старших возрастных группах достаточна велика. Отмечено, что не менее 30 % людей в 65-летнем возрасте и старше сталкиваются с трудностями в передвижении при ходьбе на расстояния, равные трем кварталам, или подъёму по двум лестничным пролетам. Также известно, что около 50–70 % всех падений у лиц пожилого и старческого возраста происходят именно во время ходьбы [170].

Столь пристальное изучение поструральных нарушений обусловлено их подавляющей ролью в развитии синдрома падений. Постуральная неустойчивость увеличивает риск развития падения человека, как в вертикальном положении, так и при ходьбе, способствуя возникновению переломов с последующей длительной вынужденной иммобилизацией, прогрессированием когнитивного дефицита и усугублением АС. Данные состояния формируют функциональную зависимость пациента, снижают качество жизни [171].

#### **1.4.6 Особенности психического статуса**

Общеизвестно, что АС – это полиморфный синдром, который является «базовым» по отношению ко многим другим расстройствам.

Характеризуя особенности психического статуса пациентов с астенией, следует обратить внимание на общность патогенетических механизмов таких патологических состояний как депрессия, тревога, нарушение сна с самим АС. Речь идет, прежде всего, о нарушениях в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Установлено, что депрессия, тревога и стресс сопровождаются активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [19, 33, 74, 76]. Во время активации системы происходит высвобождение глюкокортикоидов (ГК) из коры надпочечников, которые затем поступают в кровоток и проникают через ГЭБ в мозг, распределяются в различных его областях, включая префронтальную кору, миндалину и гиппокамп. ГК, взаимодействуя с нейронами указанных областей, вызывают как функциональные, так и анатомические изменения [75].

Значительные изменения у пациентов с АС происходят в сфере мотиваций в виде снижения уровня базовых (таких как, аппетит, либидо, сон)

и высших (таких как, самосовершенствование, самореализация и пр.) мотиваций [12].

Как результат, помимо повышенной утомляемости у таких пациентов отмечается непродуктивность интеллектуальной деятельности: невозможность сосредоточиться на предмете, неустойчивое внимание, забывчивость, замедление скорости принятия решения, трудности в усвоении новой информации. Появляются ошибки при выполнении сложных видов деятельности, общая неэффективность мышления. Непродолжительный отдых и перерывы в работе не улучшают состояние. У молодых работающих пациентов нередко АС приводит к ощущению интеллектуальной несостоятельности, собственной никчемности и выводу, что прежняя работа является слишком сложной и непосильной [19].

Обычно АС развивается постепенно, дебютируя повышенной утомляемостью, как физической, так и интеллектуальной, в сочетании с раздражительностью на фоне постоянного стремления к выполнению прежнего объема работы, в условиях, когда непродолжительный отдых не приносит улучшения состояния. Такое состояние при когнитивной астении имеет весьма определенное – усталость, не ищущая покоя [2].

По мере прогрессирования АС у пациентов отмечается склонность к аффективным нарушениям (депрессии и тревоге), а также раздражительность, повышенная чувствительность к сенсорным раздражителям. В этот период на первый план начинают так же выходить вегетативные нарушения: гипергидроз ладоней и стоп, всего тела, приливы крови к лицу, тахикардия, полиурия. Эмоциональные всплески непродолжительны по времени, быстро истощаются, и наступает слабость, ощущение бессилия с развитием апатии, нарушения сна [1, 2, 19]. Сон у данной группы пациентов перестает приносить чувство отдыха, может становиться поверхностным с трудностями засыпания и ранними пробуждениями, а также возможна бессонница [19].

Возникающая психическая неуравновешенность, раздражительность, вспыльчивость, колебания настроения сочетаются, как правило, с появлением пессимистических мыслей и подавленности со слезливостью [19].

Ярким представителем АС выступает гиперестезия, возникающая за счет снижения порога раздражения, на поддержание которого недостаточно нервно-психической энергии. В итоге формируется «порочный круг»: снижение порога чувствительности приводит к нарастанию количества проникающих в нервную систему импульсов, что ведет к еще большей раздражительности пациента, и, как следствие, еще большей его астенизации, что в свою очередь сильнее снижает порог и т.д. Чаще всего гиперестезия проявляется в виде сенсibilизации к внешним раздражителям (как пример, капающая вода, «тикание» часов, шум машин, резкие запахи, структура ткани одежды) и физиологическим ощущениям (гиперпатии, перистальтика, сердцебиение и пр.) [12].

Характеризуя психические процессы пациентов с АС, большинство исследователей сходится во мнении, что мышление у них качественно не

нарушается. Однако у пациентов формируется так называемое «астеническое соскальзывание», характеризующееся неспособностью долго удержать мысль путем концентрации сознания. Более того, при АС нервная система не имеет возможности тратить дополнительное количество психических энергоресурсов на эмоциональное окрашивание мыслительных процессов, эмоциональные реакции становятся короткими [1, 2, 9, 12].

Клинические проявления АС различной этиологии имеют свои особенности [18]. Так, у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом АС сочетается со слабодушием, инертностью, трудностью быстрого переключения с одного вида деятельности на другой. Пациенты с АГ отмечают «усталость, не ищущую покоя» с раздражительностью, ощущением пустоты в голове, постуральными нарушениями, головными болями распирающего характера по типу «свинцовой тяжести» в затылочной области, приступообразного характера, головокружение с внезапным проваливанием [24].

Более того, клинически I стадия хронической ишемии головного мозга, по сути, представляется АС, а именно когнитивной астенией: повышенной утомляемостью, резкими перепадами настроения, приступами агрессивного отношения к окружающим, снижением памяти на фоне потери концентрации к деятельности, нарушением сна, рассеянностью, головными болями диффузного характера [2, 9, 12]. Примерно у 38-72% пациентов с хронической ишемией головного мозга выявляется депрессия. Отличительной особенностью депрессии сосудистого характера является то, что пациенты данной группы не склонны предъявлять жалобы на пониженное настроение и подавленность, а фиксированы на дискомфортных ощущениях соматического характера [9, 12, 77]. Именно поэтому своевременная диагностика когнитивной астении с учетом выявления всех факторов риска сосудистых заболеваний головного мозга в случае отсутствия или минимальной объективной неврологической симптоматики позволяет с большей степенью вероятности предположить наличие у пациента начальные проявления хронической ишемии головного мозга и назначить необходимую терапию для предотвращения прогрессирования заболевания и развития острых цереброваскулярных расстройств [1, 3, 12].

Депрессии у пациентов старших возрастных групп, в том числе на фоне хронической ишемии головного мозга, относятся к депрессиям позднего возраста, в структуре которых на первый план выходит тревога и астенические проявления. Под тревогой понимается ощущение неопределенности, ожидание негативных событий, трудноопределимые предчувствия. Так же тревога представляет собой некий расплывчатый, длительный и смутный страх по поводу будущих событий [77].

Пациенты, как правило, выражают обеспокоенность своим состоянием, дальнейшим течением заболевания, возможным присоединением новых симптомов и пр. Причем «тревожные» симптомы проявляются больше в вечернее время, нежели утром. Немало важным аспектом являются и

возрастные особенности пациентов с депрессией, заключающиеся в присоединении страха недееспособности, одиночества и даже смерти.

Характерным клиническим признаком для пациентов с хронической ишемией головного мозга является нарушение сна, ассоциированное непосредственно с АС [13]. Могут наблюдаться следующие изменения структуры сна: поверхностный сон с обилием сновидений, трудности засыпания, ночные пробуждения. Причем описанные нарушения чаще выявляются у одного и того же пациента одновременно. По мере прогрессирования ишемии головного мозга с развитием лакунарных инфарктов и лейкоареоза нарастает ухудшение структуры сна с появлением инверсии – состояния, при котором отмечается бессонница в ночное время и выраженная сонливость днем [9].

Пациенты с АС на фоне хронической ишемии головного мозга, как правило, чрезвычайно чувствительны к внешним воздействиям. Большинство из них метеозависимы и плохо переносят периоды гелиогеофизической нестабильности, что приводит с клинической точки зрения к развитию метеопатологических реакций в виде колебаний уровня АД, появлением или усилением болевых ощущений, нарастанием раздражительности, тревоги, нетерпимости, что нередко становится причиной конфликтов с близкими и родственниками [9].

На более поздних стадиях хронической ишемией головного мозга АС у пациентов сменяется пассивностью, аспонтанностью, что связано с нарастанием когнитивного дефицита и депрессии на фоне вовлечения в патологический процесс фронтостриарной системы.

#### **1.4.7 Особенности гериатрического статуса**

Как уже рассматривалось ранее, проявления АС во многом сходны с клиническими проявлениями ССА [1, 72, 78]. В связи с этим крайне интересным аспектом является фокусирование на этиопатогенетических механизмах развития и прогрессирования гериатрических синдромов, особенностях гериатрического статуса пациентов старших возрастных групп с имеющимся АС.

К основным факторам риска прогрессирующего ухудшения показателей гериатрического статуса у лиц старших возрастных групп с астенией можно отнести развитие когнитивной дисфункции, расстройств аффективного спектра, нарушений статического и динамического равновесия, походки, диспепсических расстройств, вегетативных нарушений и пр.

С патогенетической точки, между АС и ССА имеется общность механизмов их развития и прогрессирования: дисфункция иммунной и нейроэндокринной систем с формированием провоспалительного полиморбидного статуса и стероидной дисрегуляции, что в итоге приводит к снижению метаболического индекса [73, 78].

В результате развития ССА пациенты становятся уязвимыми. При этом ССА в совокупности с синдромом недостаточности питания (син. мальнуриция), саркопенией, снижением метаболического уровня и уровня физической активности формируют замкнутый патогенетический круг [79]. Более того, минимальное воздействию экзо- или эндогенных факторов на этот круг приводит к ухудшению состояния пациента [78]. Утяжеляется и течение АС: нарастают расстройства в когнитивной сфере, уровень тревоги и депрессии, утомление, вегетативные проявления, а также снижается аппетит [1].

Синдром падений является вторым по частоте встречаемости среди гериатрических синдромов после ССА. Характеризуется неосознанным изменением положения тела в пространстве, которое может сопровождаться у пациентов травмами [73]. К основным факторам риска развития синдрома падений у пациентов с АС относятся когнитивный дефицит, прием таких лекарственных средств как транквилизаторы, снотворные, антигистаминные, антидепрессанты и др., постуральные расстройства с нарушением динамического и статического равновесия, походки, нутритивный дефицит [1, 2, 3, 78, 81].

Синдром недостаточности питания (син. мальнутриция) – часто встречающийся гериатрический синдром, проявляющийся значительным снижением аппетита; снижением массы тела за последний месяц более чем на 3 кг. Также характеризуется снижением мышечной силы и выносливости, уменьшением объёма привычной физической активности [73, 80, 81]. Синдром мальнутриции может рассматриваться как причина АС, а также как следствие астении. Установить причинно-следственную связь и показать, что первично в данном случае, крайне сложно. Недостаточность питания в сочетании с дефицитом микронутриентов является одной из причин развития АС. В то же время такие проявления АС как когнитивные нарушения, болевые синдромы (в частности, абдоминалгии), снижение аппетита, диспепсические расстройства приводят к развитию синдрома мальнутриции у пациентов старших возрастных групп [73].

Не менее актуальной проблемой представляются сенсорные дефициты в пожилом и старческом возрасте – нарушений зрения, слуха, вкуса и обоняния. Примерно у 20% пациентов старше 74 лет снижены зрительные функции и более чем у 30% значительно снижен слух. Данные расстройства в значительной степени влияют на качество жизни пожилого человека: затрудняют выполнение повседневных задач, увеличивают риск развития падений, приводят к развитию изоляции, аффективных расстройств, когнитивной дисфункции. Примерно у четверти пожилых людей теряется способность чувствовать один из четырех вкусов (сладкий, горький, соленый, кислый). Сниженная чувствительность к запахам и вкусу пищи приводит к снижению аппетита [82].

#### **1.4.8 Понятие возрастной жизнеспособности (неуязвимости) как оборотной стороны медали астении (слабости)**

В последнее время появилось новое определение так называемого нормального старения, под которым понимается переход от «привычного» или «обычного» старения к «успешному» [73, 83, 84].

Под «успешным» старением подразумевается психологическая ситуация, когда у человека при наличии внешних признаков старения (наличие трости, нарушенная походка, тремор, общая неухоженность, немощность, депрессией, сниженный фон настроения и пр.) имеет место положительная установка на жизнедеятельность, а имеющиеся возраст-ассоциированные клинические состояния и характерные для поздних этапов жизни проблемы, такие как выход на пенсию, одиночество, уход из жизни близких людей служат основой не для развития повышенной уязвимости (синдрома старческой астении), а, напротив, работают на адаптацию, формирование целей и смыслов старшего возраста, несмотря на физиологические дефициты и психологические потери [85].

Базисом для подобной адаптивности людей старших возрастных групп является новое для современных геронтологии и гериатрии понятие, определяемое как возрастная жизнеспособность [85].

Возрастная жизнеспособность (ВЖ) представляет собой био-психосоциальный феномен у людей старших возрастных групп, суть которого заключается в возможности мобилизации ресурсов индивидуальной жизнеспособности на поддержание функциональной активности пациента гериатрического профиля при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды [87, 88, 89].

Стоит сказать, что впервые термин «возрастная жизнеспособность» был применен в психопатологии и был связан с такими понятиями как возможность позитивной психологии, развития личности, активации внутренних психологических резервов при воздействии неблагоприятной жизненной стрессовой ситуации. Другими словами, ВЖ можно расценить как возможность поддержания физического и психического здоровья перед лицом серьезных жизненных невзгод и испытаний [90, 91].

Основными компонентами формирования ВЖ с патогенетической точки зрения являются следующие: адекватное возрасту и имеющимся заболеваниям функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, генетические и эпигенетические влияния, нейрохимические особенности функционирования организма (нейротрансмиттеры, нейропептиды, гормоны), статус хронического иммунного воспаления и оксидативный статус, состояние микробиоты кишечника, иммунный статус [92, 93]. Более того, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось представляется одним из ведущих звеньев в формировании ВЖ [85].

Не менее важное место в снижении ВЖ занимает оксидативный стресс, характеризующийся дисбалансом между активными формами кислорода и

антиоксидантами, что приводит к необратимому повреждению протеинов, липидов и углеводов. Патоморфологически значима для снижения ВЖ повышенная проницаемость ГЭБ для циркулирующих активных агентов кислорода на фоне оксидативного стресса. Церебральные структуры крайне чувствительны к оксидативным повреждениям, что способствует формированию АС и снижению сопротивляемости к стрессовым факторам [33, 85, 86].

В последнее время появляется все больше эмпирических данных и публикаций отечественных и зарубежных авторов по вопросу отличия ВЖ и ССА. Наиболее характерными являются следующие различительные признаки [85, 94, 95, 96]:

- принцип формирования – ССА формируется из других гериатрических синдромов, которые, по сути, являются дефицитарными (например, синдром падений, депрессия, недостаточность питания, ограничение подвижности, снижение уровня активности в повседневной жизни); ВЖ базируется на имеющихся остаточных адаптационных, резервных возможностях организма;
- характеристика воздействия – ССА подразумевает лечение; ВЖ – понятие из профилактической среды;
- источник воздействия – пациентами с ССА занимается система здравоохранения; ВЖ – понятие более широкое, ее укрепление входит в задачи социальной помощи, волонтеров, микроокружения пациентов, в широком смысле – местной общины (community);
- продолжительность воздействия – при ССА медицинская помощь основывается на принципах мультидисциплинарности, при этом продолжительность воздействия регламентировано протоколами оказания медицинской помощи; ВЖ предполагает длительное наблюдение за человеком с самых разных точек зрения, от состояния жилища до духовной помощи;
- вовлеченность среды обитания – при ССА ограничено в связи с ориентацией на коррекцию гериатрических дефицитов; при ВЖ – пожилой человек рассматривается через призму среды жизнедеятельности и потому ее изменение важно для повышения диапазона адаптации к стрессу.

Таким образом, ССА и ВЖ являются противоположными, но взаимодополняющими состояниями, которые характеризуют пациента гериатрического профиля [85, 97].

#### **1.4.9 Краткая характеристика методов профилактики прогрессирования когнитивной астении**

В случае развития когнитивной астении на фоне соматического или психического заболевания, своевременная постановка диагноза и соответствующее лечение основного заболевания, коррекция факторов риска,



как правило, ведет к исчезновению или существенному ослаблению симптомов астении [3]. Так, например, крайне важна нормализация АД, особенно у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Усиление выраженности астении вызывает как повышение АД, так и его резкое снижение, что приводит к срыву ауторегуляции мозгового кровотока [13].

Целесообразно объяснить пациентам механизмы возникновения когнитивной астении и пути ее преодоления, в частности, методы профилактики.

Профилактику когнитивной астении целесообразно начинать с психогигиенических мероприятий. Общие рекомендации для пациентов должны включать [1, 11, 12, 19, 69, 111]:

- оптимизацию режима труда и отдыха;
- улучшение эргономики рабочего места;
- овладение навыками таймменеджмента и личной эффективности;
- введение тонизирующих физических нагрузок, согласно возрастным особенностям;
- нормализацию ночного сна;
- оптимизацию рациона питания с увеличением удельного веса продуктов – источников протеинов (мяса, сои, бобовых), продуктов, богатых углеводами, витаминами группы В (яиц, печени) и триптофаном (хлеба грубого помола, сыра, бананов, мяса индейки); обязательно введение продуктов питания с выраженными витаминными свойствами (черной смородины, плодов шиповника, облепихи, черноплодной рябины, цитрусовых, яблок, киви, клубники, разнообразных овощных салатов, фруктовых соков и витаминных чаев).

Хорошо зарекомендовали себя психотерапевтические методы ведения пациентов с АС [11, 12, 13]. К группе методов, направленных непосредственно на этиологический фактор, относят психодинамическую терапию, гештальт-терапию, семейную психотерапию. А такие методы как рациональная психотерапия, условно-рефлекторные или поведенческие техники, когнитивные методики, телесноориентированные методы, нейролингвистическое программирование действуют преимущественно патогенетически. С помощью симптоматических методик аутотренинга, гипноза достигается снятие тревожного напряжения, придание оптимизма, уверенности в себе, усиливается мотивация пациента на выздоровление.

В мультицентровом исследовании Prins J.V. с соавт. показано, что результаты когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с АС в сравнении с контрольными группами, получавшими стандартную терапию или социальную поддержку, были достоверно лучше по таким показателям, как уменьшение тяжести астении, нарастание продуктивности, степень профессиональной реабилитации, улучшение качества жизни [12].

Для адекватной терапии астенических расстройств необходимо, прежде всего, воздействовать на ядро астенического синдрома – повышенную истощаемость психических функций [110].

Эффективным методом профилактики когнитивной астении выступает регулярная физическая активность [112]. Более того, физическая активность также расценивается как наиболее обоснованный среди всех имеющихся немедикаментозных методов снижения вероятности развития и прогрессирования когнитивного дефицита любого генеза [21]. Выделены основные механизмы, объясняющие связь между физической активностью и когнитивными функциями человека [113]. Один из них заключается в повышении аэробной ёмкости, что ведет в активации мозгового кровотока, улучшению утилизации кислорода и глюкозы в головном мозге, ускорению транспорта продуктов клеточного обмена и активации антиоксидантной системы.

Регулярные занятия нагрузкой способствуют также снижению индекса массы тела (ИМТ), уровня АД, депрессии, повышению уровня мобильности, кровоснабжения весьма значимых для когнитивного функционирования церебральных зон, что, в конечном итоге, ведет к профилактике развития когнитивных нарушений, прогрессирования астении [114]. Физические упражнения, особенно аэробные нагрузки, увеличивают кровоток в области гиппокампа, причем даже при ходьбе, и чем выше скорость, тем эффективнее [115].

У «сохранных» пожилых людей физическая активность значительно снижает риск прогрессирования соматических заболеваний, повышает функциональный статус [116]. Также подтверждено снижение риска развития ССА на 80% в пожилом и старческом возрасте у людей с высоким уровнем физической активности, как и улучшение показателей ежедневной активности, сохранение функции опоры и ходьбы и уменьшение количества падений [73, 117, 118, 119].

Согласно Глобальным рекомендациям по физической активности ВОЗ (2010), к рекомендуемой физической нагрузке для взрослых здоровых людей в возрасте 18-64 лет относят [120]:

1. занятия средней интенсивности не менее 150 минут в неделю или выполнение гимнастических упражнений высокой интенсивности не менее 75 минут в неделю, или занятия таким же объемом физической активности средней и высокой интенсивности. Для получения дополнительной пользы, взрослые пациенты должны увеличивать время выполнения гимнастических упражнений средней интенсивности до 300 минут в неделю или выполнять занятия по гимнастике высокой интенсивности до 150 минут в неделю, или эквивалентный объем физической активности средней и высокой интенсивности;
2. упражнения по гимнастике, следует выполнять несколькими сериями не менее 10 минут по продолжительности;
3. силовые упражнения, которые следует выполнять с вовлечением основных групп мышц 2 и более дней в неделю.

К рекомендуемой физической нагрузке для взрослых здоровых людей старше 65 лет относят [120]:

1. занятия средней интенсивности не менее 150 минут в неделю или выполнение упражнений гимнастического характера высокой интенсивности не менее чем 75 минут в неделю, или занятия равным объемом средней и высокой интенсивности. Для получения дополнительной пользы, взрослые люди могут увеличивать время выполнения упражнений гимнастикой средней интенсивности до 300 минут в неделю или выполнять занятия по гимнастике высокой интенсивности до 150 минут в неделю, или равный объем средней и высокой интенсивности;
2. упражнения по гимнастике выполняются несколькими сериями не менее 10 минут по продолжительности;
3. силовые упражнения выполняются с вовлечением основных мышечных групп два и более дней в неделю;
4. упражнения на баланс – 3 и более дней в неделю.

Несколько иначе выглядят рекомендации относительно физической активности для пациентов с уже имеющимся ССА. Для пожилых людей с ССА рекомендовано выполнение упражнений на преодоление сопротивления низкой интенсивности, силовых упражнений и мультимодальных тренировок [121]. Согласно данным исследований, у пожилых пациентов с ССА аэробные тренировки продемонстрировали большую эффективность за счет увеличения потребления кислорода тканями и нарастания мышечной массы [122]. Установлено, что аэробные нагрузки различной интенсивности в пожилом и старческом возрасте улучшают исполнительные функции головного мозга [123].

Безусловно, целесообразен индивидуальный подход к каждому пациенту: с учетом имеющегося опыта физической активности, возрастных особенностей и полиморбидности.

Большинство авторов считают абсолютно оправданным в качестве методов профилактики назначение витаминных комплексов с макроэлементами и микроэлементами, дефицит которых зарегистрирован у пациентов с АС. В профилактике любых форм АС огромное значение имеет своевременное назначение и применение методов неспецифической общеукрепляющей терапии с использованием антиоксидантов природного происхождения, макро- и микроэлементов [12, 19].

Неспецифическая общеукрепляющая терапия направлена на улучшение адаптации пациента к окружающим условиям. Поэтому оправданным является назначение препаратов, которые улучшают метаболизм головного мозга и энергетические процессы, стимулируют общий обмен веществ, обладают антиоксидантными свойствами (например, коэнзим Q10 и пр.) [19, 78, 80]. Важно направленное действие антиоксидантов на гипергоз – фундамент астенических проявлений. Своевременная антиоксидантная энергокоррекция может способствовать повышению устойчивости и жизнеспособности нейронов, устранять нейробиохимические нарушения, которые наблюдаются при когнитивной астении [69].

## 2. Резилиенс-диета как новый метод профилактики когнитивной астении

На сегодняшний день новым методом профилактики когнитивной астении в структуре правильного питания представляется резилиенс-диета, ориентированная, прежде всего, на поддержание возрастной жизнеспособности и снижение проявлений астенического синдрома.

Особенностью данной диеты является максимальное суточное потребление килокалорий (ккал) – не более 1500 ккал, сочетающееся с регулярной физической активностью в соответствии с возрастными характеристиками.

Основными положениями диеты являются:

1. Поступление белка в организм должно быть из нескольких источников, прежде всего:
  - а. белки растительного происхождения (например, гречневая, овсяная, перловая крупы, бобовые, орехи и т.п.),
  - б. белки животного происхождения:
    - продукты на основе молока (например, сыры, кисло-молочные продукты, творог и т.п.), являющиеся основными источниками кальция,
    - нежирное мясо (например, курица, индейка, кролик); важно ограничение поступления красного мяса – говядины,
    - рыба, преимущественно морская (например, треска, лосось), являющаяся основным источником полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).
2. Поступление углеводов в организм должно быть ограничено; рекомендовано поступление цельного зерна, меньше рафинированных продуктов:
  - а. не более 500 гр/сутки «чего-то зеленого, желтого, красного, хрустящего», соотношение овощей и фруктов регламентируется следующими показателями – 1,5:1 (например, 300 гр. овощей: 200 гр. фруктов); их поступление в организм важно с точки зрения наличия фруктозы и клетчатки;
  - б. ограничение приема клубневых культур (например, разрешено не более 50 гр. картофеля в сутки),
  - в. разрешен прием горького шоколада с содержанием какао не менее 75% (например, 1 плитка = 15-20 гр.).
3. Поступление жиров в организм должно быть ограничено по принципу «чем меньше – тем лучше»; основной источник жиров – растительные масла (оливковое, подсолнечное и пр.).
4. Поступление соли в организм должно быть ограничено, так как она содержится в минимальных количествах в рекомендуемых продуктах питания.

5. Обязательно соблюдение водного режима с потреблением жидкости не менее 30 мл/кг веса тела, куда относятся вода, чай (например, зеленый или травяной, где содержится урсоловая кислота, которая участвует в профилактике саркопении, воздействуя на кардиомиоциты), морсы и т.п.

Резилиенс-диета по своей сути представляется веганством, с небольшими послаблениями. При длительном ее соблюдении в обязательном порядке требуются дополнительные источники микроэлементов, антиоксидантов – прорезилиентов. Прорезилиенты принимают участие в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, снижают уровень аффективных нарушений, тем самым приводя к снижению проявлений когнитивной астении и повышению ВЖ.

Кроме того, для противодействия оксидативному стрессу в организме человека, ассоциированного с ишемическими явлениями в тканях, также крайне важна поддержка антиоксидантной системы извне веществами, обладающими нейро-, кардиомиоцито-, гепатоцитопротекторными эффектами. Основным механизмом действия прорезилиентов связан с воздействием на компоненты энергодисбаланса и, в идеале, с блокированием максимального количества «верееобразных» патохимических реакций ишемического каскада [172].

## **2.1 Плазмалогены и коэнзим Q10 как прорезилиенты животного происхождения**

К прорезилиентам животного происхождения, обладающим выраженными антиоксидантными, а также нейро-, кардиомиоцито-, гепатоцитопротекторными эффектами, можно отнести плазмалогены и коэнзим Q10.

Плазмалогены, относящиеся к липидам, играют протективную роль в окислении ПНЖК, управлении выброса холестерина из клеток [173].

Стоит отметить, что липиды представляют собой большую и структурно разнообразную группу в составе биомолекул, играющую важнейшую роль в поддержании энергетического баланса клетки и осуществлении внутриклеточной и межклеточной сигнализации [174].

### **2.2.1 Характеристика плазмалогенов и коэнзима Q10 – история открытия, химическая структура, происхождение в природе, биологические свойства, доказательная база (в лаборатории и клинике) по применению в комплексном лечении/профилактике состояний, объединенных понятием когнитивная астения**

Термин «плазмалогены» (ПГ) применяется для обозначения класса глицерофосфолипидов (как этаноламин-, так и холинсодержащих),

отличительной особенностью строения которых является наличие в sn-1 положении простой эфирной связи, сопряженной с двойной связью [124].

Плазмалогены (альдегидогенные липиды), фосфолипиды общей формулы  $\text{cis-RCH=CH-OR}'\text{-CH}_2\text{-OR(O)(OH)OX}$ , где R-обычно алкил- или алкенил-, содержащий 14 или 16 атомов С; R'-ацил насыщенной или ненасыщенной кислоты с 16-24 атомами С в цепи; X = Н (фосфатидалеваая кислота),  $\text{X}_4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$  (фосфатидаль-холин),  $\text{X}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$  (фосфатидальэтанолламин),  $\text{X}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}_3$  (фосфатидальсерин) и др. [156].

Особенности строения ПГ обуславливают их способность к достаточно быстрому окислению по двойной связи, что служит подтверждающим фактом их антиоксидантных свойств у веществ с характерным строением цепи, а также свидетельствует о малой устойчивости данных соединений в связи с быстрым окислением [125].

Синтез плазмалогенов осуществляется в печени благодаря действию пероксисом, далее они упаковываются в липопротеиды и доставляются в мозг, где регулируют ряд важных функций, включая регуляцию мембранных потенциалов нейронов и высвобождение медиаторов в синапсах [155]. Именно дисфункцией пероксисом, в которых происходят начальные этапы биосинтеза данных липидов, может быть обусловлен дефицит в организме человека липидов с простой эфирной связью, в частности, ПГ [175]. С возрастом активность пероксисом снижается, уровень циркулирующих ПГ в крови уменьшается, из-за чего нарушаются, прежде всего, когнитивные функции [155].

ПГ, учитывая свою важную роль в качестве антиоксидантов животного происхождения, липидных медиаторов и депо ПНЖК, являются, к сожалению, самыми наименее изученными в спектре различных фосфолипидов [124]. Пик научного интереса к ПГ наблюдался в 60-80-х годах прошлого столетия, когда рядом ученых из разных стран был представлен механизм биосинтеза ПГ и их распределение в различных системах и органах; определен количественный состав и структура жирных кислот в морфологии ПГ; изучено изменение количества ПГ при различных заболеваниях [126, 127, 128].

В настоящее время учеными установлена достоверная связь между снижением содержания ПГ и болезнью Альцгеймера, проявляющейся когнитивными нарушениями, рядом респираторных заболеваний и пр. [126, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135]. Кроме того, рассматриваются возможные пути компенсации дефицита ПГ, в том числе алиментарным путем [128, 132, 136, 137].

Уровень ПГ в различных системах и органах колеблется в пределах от 0 до 70% [124]. Структурно-функциональные особенности ПГ объясняют их наличие в большинстве энергоемких органов и тканей человека и животных: головном мозге, легких и сердце, сетчатке глаза, лейкоцитах [124, 139, 140, 153]. При этом ткани растений не содержат ПГ [141].

ПГ составляют около 30% общего количества фосфолипидов головного мозга и около 70% всех глицеро-фосфолипидов в миелине, являются структурными компонентами мембран, депо вторичных мессенджеров, играют роль в мембранном синтезе, переносе ионов и оттоке холестерина, а также могут выступать в роли антиоксидантов [151].

В то же время вторичный дефицит ПГ может возникнуть на фоне метаболических и воспалительных заболеваний, таких как СД, АГ, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, респираторные заболевания, а также быть следствием замедления синтеза и/или ускорения распада ПГ [154].

Присутствие ПГ в клеточных мембранах тканей млекопитающих определяет свойства биологических мембран и специфичность мембранных рецепторов [176].

Помимо основной, структурной роли в клеточных биомембранах, ПГ принимают участие в дифференцировке клеток и осуществлении внутриклеточной сигнализации соответственно в реализации физиологических, в том числе и когнитивных функций [177]. ПГ действуют как эндогенные представители антиоксидантной системы за счет наличия винильной связи в алкенильном радикале. Так, есть сведения А. Bronіес и соавт., позволяющие предположить, что ПГ могут защитить мембранные липиды от окисления синглетным кислородом [178].

Также недавнее исследование А. Bronіес и соавт. представляет данные, что антиоксидантное действие ПГ реализуется как внутримолекулярно, так и межмолекулярно и не зависит от положения остатка глицерина sn-1 и sn-2 или конформации их мембран [179].

ПГ составляют в количественном отношении примерно 18 % от общего числа фосфолипидов в клеточных мембранах, наиболее распространенными из них являются ПГ фосфатидилэтаноламинов (5-22%) и фосфатидилхолинов (0,8-22%) [180].

В исследовании Т. Rog и А. Koivuniemi установлено, что клеточные мембраны, состоящие преимущественно из ПГ, имели меньшую толщину в молекулярно-динамическом моделировании, в частности, в сравнении с пальмитоил-олеил-фосфатидилхолином [181]. К ПГ-формам относят фактор активации тромбоцитов, который является универсальным сигнальным посредником, эндогенно образующимся в клетках млекопитающих и принимающим непосредственное участие в различных физиологических процессах человека. Он участвует в процессах активации тромбоцитов, аллергических реакциях, ишемии и вовлечен во все провоспалительные и регуляторные реакции в организме млекопитающих [182]. Липиды с простой эфирной связью оказывают иммуностимулирующее действие, реализуемое посредством активации макрофагов, проявляют антибактериальную и противогрибковую активность, антиангиогенный эффект, ингибируют рост опухолевых клеток [183].

Стоит отметить, что содержание ПГ увеличивается у тренированных людей и лиц, придерживающихся диетического питания [184]. В то же время установлено, что уровень ПГ повышается в печени крыс, получающих высокожировую диету [185], что, по мнению ряда исследователей, может свидетельствовать об активации защитных механизмов, направленных на нивелирование проявлений окислительного стресса [186].

Недавние исследования показали клинико-патологическую значимость взаимодействий между липидами и эндотелиальными клетками [187]. ПГ, как и сфингомиелин, составляющий около 10 % фосфолипидов, играют важную роль в реакции эндотелиальных клеток на развитие воспалительного процесса, и их дисфункция является важным патофизиологическим механизмом развития различных заболеваний.

Общеизвестно, что источниками ПГ выступают сердечная мышца и головной мозг млекопитающих, кожа птиц (курицы) и жировая фракция морских беспозвоночных (например, морской звезды, морского гребешка) [134, 142, 143]. Перечисленные пищевые продукты достаточно специфичны и не всегда могут приниматься в пищу.

Однако морские моллюски, являющиеся популярным продуктом питания во многих странах, богаты плазменил-фосфолипидами.

В настоящее время появились работы, в которых именно диета, в состав которой входят данные морепродукты, является наиболее приемлемым источником ПГ для человека [188, 189]. Поэтому крайне актуальной задачей является разработка специализированных пищевых продуктов или пищевых добавок (т.н. специализированного липидного модуля), содержащих ПГ, для диетотерапии.

Другим, не менее значимым, природным антиоксидантом является коэнзим (син. кофермент) Q10. Его история открытия, химическая структура, происхождение в природе, биологические свойства изучены в большей степени, нежели ПГ.

Кофермент Q (кофермент Q10, убихинон, коэнзим Q10) – это группа коферментов-бензохинонов, содержащих хиноидную группу (обозначение Q) и несколько изопрениловых групп. Химическая формула представляется в виде  $C_{59}H_{90}O_4$ . По химической природе кофермент Q (CoQ) представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении. Число остатков изопрена в боковой цепи убихинон в разных организмах варьируется от 6 до 10. Такие варианты кофермента Q обозначают как CoQ6, CoQ7 и т.д. CoQ представляет собой желто-оранжевые кристаллы без вкуса и запаха. Растворим в диэтиловом эфире, крайне плохо растворим в этаноле, практически не растворим в воде (с водой образует эмульсию с концентрацией 10%, 20% и 40%). На свету постепенно разлагается и окрашивается [144].

Убихиноны – жирорастворимые коферменты, представленные преимущественно в митохондриях эукариотических клеток. В митохондриях клеток большинства млекопитающих, включая человека, встречается только



CoQ10. Максимальное содержание убихинона наблюдается в энергоемких органах, например, в сердце и печени. Кофермент Q принимает участие в реакциях окислительного фосфорилирования, при котором энергия, образовавшаяся при окислении питательных веществ, запасается в митохондриях клеток в виде АТФ [80, 144].

Также известно, что CoQ является антиоксидантом, но при этом регенерируется организмом. Кроме того, CoQ восстанавливает антиоксидантную активность витамина E. Антиоксидантное действие CoQ обусловлено главным образом его восстановленной формой (Co QH<sub>2</sub>). Активность восстановленной формы кофермента Q на три порядка выше невосстановленной CoQ, который необходим для нормальной жизнедеятельности живых организмов и, прежде всего, для функционирования тканей с высоким уровнем энергетического обмена. Наибольшая концентрация CoQ – в тканях сердечной мышцы. Естественный уровень CoQ в плазме крови человека составляет около 0,8-1,2 мкг/мл.

Основные причины, которые могут вести к дефициту CoQ10 у людей: уменьшение биосинтеза и повышенный расход организмом. Основным источником кофермента является биосинтез. В организме человека CoQ10 синтезируется из мевалоновой кислоты и производных тирозина и фенилаланина. Дефицит CoQ10 может развиваться из-за генетических мутаций и дефектов митохондриальной ДНК.

CoQ10 является жирорастворимым соединением с большим размером молекулы. Усвоение CoQ10 организмом происходит так же, как всех жирорастворимых веществ. Его всасывание происходит в тонком кишечнике с обязательным этапом предварительного эмульгирования желчью и образованием мицелл. В составе мицелл он проникает в клетки кишечника. Эффективность всасывания зависит от различных факторов: степени эмульгирования желчью CoQ10; размеров образующихся после эмульгирования мицелл (не более 0,5 мкм); площади поверхности активного всасывания в кишечнике; присутствия других жиров в пище [80, 144].

Препараты на основе CoQ позиционируются некоторыми исследователями для профилактики и терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Клинические исследования с участием больных с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний (например, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и др.) доказали эффективность кофермента [145].

Доказана способность организма трансформировать высокие концентрации окисленной формы CoQ10 в эффективную антиоксидантную восстановленную форму [80].

С возрастом синтез кофермента практически прекращается. Поэтому актуальной становится нутритивная поддержка, прежде всего, за счет оптимизации рациона питания, включения в рацион продуктов с максимально возможным содержанием CoQ10.

### **2.2.2 Основные особенности резилиенс-диеты, ее научное обоснование, место в ряду других диет**

Резилиенс-диета может рассматриваться как часть нейронутрициологии, определяемой как современное перспективное направление в науке [152].

Эффективная работа центральной нервной системы (головного и спинного мозга) зависит не только от передачи нервных импульсов нейронами, но и от рациона питания, интенсивности обменных (катаболических и анаболических) процессов, гормонального фона, что обуславливается взаимосвязью нервных и гуморальных процессов.

Недостаточное потребление рыбы и морепродуктов, сочетающееся с высоким потреблением растительных масел, приводит к несбалансированности соотношения ПНЖК – омега-3-ПНЖК/омега-6, что является фактором риска многих алиментарно-зависимых заболеваний и состояний, в частности АС.

Функциональные пищевые продукты с высоким содержанием длинноцепочечных ПНЖК семейства  $\omega$ -3 [докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой] способны в определенной степени нивелировать избыток насыщенных жиров и ПНЖК семейства  $\omega$ -6 в питании человека. ДГК (22:6  $\omega$ -3) необходима для нормального функционирования мозга, является основной ПНЖК в клеточных мембранах нервных клеток, обеспечивает защиту нервной ткани от окислительного стресса, оказывает противовоспалительное действие при неврологических заболеваниях [140].

При недостаточном поступлении ДГК с пищей ее концентрация в мозге уменьшается. Недостаток ДГК рассматривают в качестве одного из факторов в этиологии депрессивных расстройств [116, 117]. При этом основным депо ДГК в мембранах клеток являются ПГ.

Как уже упоминалось, в организме человека ПГ выполняют ряд важных биологических функций в качестве антиоксидантов и сигнальных молекул, снижение их уровня является биомаркером развития ряда нейродегенеративных заболеваний и заболеваний обмена веществ [126, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 148]. При этом в настоящее время появляются новые исследования, свидетельствующие о потенциальной терапевтической значимости использования ПГ [149, 150].

### **3. Рекомендации по применению плазмалогенов и коэнзима Q10 как дополнения к резилиенс-диете, дозы, характеристика курса, показания и противопоказания, побочные эффекты.**

Единственным зарегистрированным источником плазмалогенов в комбинации с коэнзимом Q10 на сегодняшний день в Российской Федерации выступает ТАМОЦУ/ТАМОТСУ – биологически активная добавка (БАД) к

пище (капсулы массой 230 мг), как естественный регулятор состояния организма.

Данная БАД является источником коэнзима Q10 и экстрактом морского гребешка\*\* (Plasmalogen) приморского (*Mizuhopecten yessoensis* (Jay, 1856)), страна происхождения: Япония (Хоккайдо или Аомори).

***Данный продукт может быть составной частью комплексных программ профилактики и реабилитации при следующих состояниях, обуславливающих снижение жизнеспособности и подверженность стрессам:***

- Синдром преждевременного старения;
- Доброкачественная возрастная забывчивость, как комплементарный метод мультимодальных программ профилактики нарушений памяти;
- Дополнение к резилиенс-диете, способствующей повышению жизнеспособности и профилактике нарушений памяти;
- Нутритивная поддержка при различных формах ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, миокардиодистрофии, нарушений сердечного ритма и проводимости;
- Синдром хронического информационного истощения со снижением памяти и способностью концентрировать внимание;
- При функциональных расстройствах, сопровождающих астенический синдром, после психоэмоциональных перегрузок, напряженного физического труда, нутритивная поддержка в восстановительном периоде после операций, травм, тяжелых заболеваний, инфекционных болезней;
- При интенсивных физических тренировках;
- Нутритивная поддержка при сахарном диабете;
- При снижении неспецифического иммунитета, в том числе сезонного характера;
- Как нутритивная поддержка при возрастном снижении памяти на фоне синдрома старческой астении и когнитивной астении;
- Нутритивная поддержка при саркопении (снижение мышечной массы и силы);
- В сопровождении программ снижения веса; в профилактике атеросклероза.

***Способ применения и дозировка:***

- взрослым по 1 капсуле 2 раза в день во время еды в дневное и вечернее время. Продолжительность приёма – 1 (один) месяц.

***Противопоказания:***

- индивидуальная непереносимость компонентов,
- беременность,
- кормление грудью.

В качестве дополнительных рекомендаций отмечены следующие: принимается в качестве БАД к пище, не является лекарством. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

**Содержание биологически активных веществ в суточном приеме:**

| <b>Биологически активные компоненты</b>   | <b>Содержание в 2 капсулах, мг</b> | <b>% от адекватного уровня потребления*</b> |
|---|------------------------------------|---|
| Коэнзим Q 10  | 30                                 | 100   |
| Пищевая ценность (на 100 г продукта): жиры–14,2 г., белки–0 г., углеводы–77,6 г |                                    |   |
| Энергетическая ценность (на 100 г продукта):1834 кДж /438 ккал                  |                                    |   |

\* - согласно приложению 5 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС.

\*\*Экстракт из морского гребешка в количестве 1000 мкг содержится в 2 капсулах препарата (в виде эфира фосфолипида).

*Соответствует требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 029/2012.*

*Не содержит ГМО.*

*Хранится в прохладном, сухом, защищённом от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше +25 °С.*

*Срок годности 2 (два) года.*

*Производитель: B&S Corporation Co., Ltd, 4-1-28 Kudankita, Chiyoda-ku, Токио 102-0073, Япон.*

## **Заключение о важности резилиенс-диеты и ее дополнения плазмалогенами и коэнзимом Q10 в профилактике когнитивной астении**

Когнитивная астения как новое состояние динамично меняющегося окружающего мира имеет разнообразные клинические проявления и может быть ассоциирована не только с соматическими заболеваниями, функциональными расстройствами, но с процессами старения организма. При этом «константами» современной медицины остаются вопросы терапии и профилактики данного состояния, где на первый план выходят регулярная физическая активность, правильное питание (резилиенс-диета) с назначением прорезилиентов.

Резилиенс-диета, по нашему мнению, может рассматриваться как часть нейронутрициологии, определяемой как перспективное направление в науке, которое находится на стыке неврологии, гериатрии и нутрициологии и изучает влияние экзонутриентов и/или их метаболитов на регуляцию обменных процессов в организме.

Длительное следование основным её положениям в обязательном порядке требует применение дополнительных источников микроэлементов, антиоксидантов и липидов, которые, в свою очередь, принимают активное участие в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, снижают уровень спектра аффективных нарушений, тем самым приводя к снижению проявлений когнитивной астении и повышению возрастной жизнеспособности.

## Литература

1. Федин А.И. Амбулаторная неврология. Избранные лекции для врачей первичного звена здравоохранения / А.И. Федин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с.
2. Нарушения памяти и астения / Силина Е.В., Румянцева С.А., Орлова А.С. – Москва: Тактик-Студио, 2015. – 180 с.
3. Авдей Г.М. Астения и цереброваскулярная патология // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2012. – №3(15). – С. 15-22.
4. Воробьева О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия // Русский медицинский журнал. – 2009. – №20. – С. 1330-1334.
5. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Федотова А.В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 104-111.
6. Особенности функционального состояния мозга и когнитивных функций у больных вегетативной дистонией в сочетании с выраженной астенией С.А. Гордеев, С.Б. Шварков, Г.В. Ковров, С.И. Посохов, Н.А. Дьяконова. Клиническая неврология Функциональное состояние мозга у больных с астенией. 2010. Том 4. № 4. С. 31-36.
7. Amsterdam J.D., Shults J., Rutherford N. Open-label study of s-citalopram therapy of chronic fatigue syndrome and co-morbid major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Jan 1; 32 (1): 100–6.
8. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии // Лечение заболеваний нервной системы. С. 8-13.
9. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста. – М., 2017. – 206 с.
10. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 60–64.
11. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача // РМЖ. 2016. № 13. С. 824– 829.
12. Львова О.А., Орлова Е.А. Астенические состояния: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы). Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010. №3. С. 23-28.
13. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова, Е.М. Кашина. Нервные болезни №1. 2012. С. 24-28.
14. Сергиенко, А.В. Астенический синдром у больных с последствиями различной неврологической патологии и возможности его коррекции / А.В. Сергиенко, Е.А. Симонян, С.К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 104–109.

15. М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров, Е.П. Шукина, Х.Т. Биняминов. Астения – симптом, синдром, болезнь. Эффективная фармакотерапия. 1/2014. С. 30-38.
16. Шавловская О.А. Терапия астенических расстройств. Медицинский совет. 2013. 12: 66-71.
17. Пизова Н.В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости. Медицинский совет, 2015. 2: 48-52.
18. О.А. ШАВЛОВСКАЯ. Терапия астении и связанных с ней состояний препаратами витаминно-минерального комплекса. Медицинский совет. 2015. №17. С. 55-61.
19. Титова Н.В. Функциональная астения: возможности коррекции с помощью витаминно-минеральных комплексов // РМЖ. 2016. № 7. С. 453–456.
20. Белокрылова М.Ф., Гарганеева Н.П., Никитина В.Б., Епанчинцева Е.М. Астения как актуальная проблема здоровья женщин с непсихотическими психическими расстройствами: возрастной аспект. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (1): 21–28.
21. Barnes, D.E. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study / D.E. Barnes, G.S. Alexopoulos, O.L. Lopez // Arch. Gen Psychiatry. – 2006. – Vol. 63 (3). – P. 273–279
22. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 2002. – С. 18–78.
23. Авдей, Г.М. Дизрегуляторная патология в неврологии / Г.М. Авдей // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 1. – С. 43–46.
24. Путилина, М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция / М.В. Путилина // Consilium Medicum. – 2010. – № 9. – С. 15–18.
25. Дамулин И.В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014;8:103-8.
26. Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Боголепова А.Н. Роль артериального давления в формировании когнитивных нарушений // Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия. – 2016;26(289):11-4.
27. Федин А.И. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. М., 2016. 20 с., илл.
28. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение и профилактика / М.: Медпресс-информ, 2016. – С. 62-134.
29. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапии. – М.: 2011. – 93 с.
30. Федин А. И., Путилина М. В., Федотова А.В., Миронова О.П. Гипертоническая энцефалопатия / М.: РГМУ, 2010. – С. 4-52.

31. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – Т.114, №9. – С.124-128.
32. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №10. – С.103-108.
33. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (Факторы риска, патогенез, клиника, лечение). – М.: АСТ 345, 2016. – 87 с.
34. Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Боголепова А.Н. Роль артериального давления в формировании когнитивных нарушений // Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 26, №289. – С.11-14.
35. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. / М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – С. 8-70.
36. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011. – №.1. – С.27-33.
37. Гомазков О.А. Нейрогенез как репаративная функция мозга. Молекулярные мишени нейротрофической терапии. – М.: Издательство ИКАР, 2015. – 172 с.
38. Coras R., Siebzehnrubl F.A., Pauli E., et.al. Low proliferation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans // Brain. – 2010. –133(1). – P.3359-3372.
39. Cuppini R., Bucherelli C., Ambrogini P., et.al. Age-related naturally occurring depression of hippocampal neurogenesis does not affect trace fear conditioning // Hippocampus. – 2006. – 16(2). – P.141-148.
40. Донцов, В.И. Медицина антистарения: фундаментальные основы: [монография] / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, А.И. Труханов. – М.: URSS, 2010. – 678 с.
41. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Неврол. Журн. 2009; 14: 4: 54-58.
42. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Неврол. Журн. 2010; 15: 4: 25-30.
43. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е., Пустовитова Т.С., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журн неврол и психиатр 2008; 4: 19-23.
44. Захаров В.В. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(8):86-91.
45. Elias, P.K., Elias, M.F., Robbins, M.A., Budge, M.M. (2004). Blood pressure-related cognitive decline: Does age make a difference? Hypertension, 44, 631-636.



46. Gorelick, P.B. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment [Text] / P.B. Gorelick // JAMA Neurol. – 2014. – Vol.71. – P. 1211-1213.
47. Carnevale D., Mascio G., D'Andrea I. et al. Hypertension induces brain beta-amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. Hypertension 2012; 60: 188-97.
48. Периферическая дисфункция как один из механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний. М.А.Мухамедьяров, А.В. Мартынов, Е.О. Петухова, П.Н. Григорьев, Р.А. Эшпай, А.А. Ризванов, А.Л. Зефилов. Гены и клетки. 2015. Т. X, №4, с. 8-14.
49. Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 160 с.
50. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: Автореф. Дисс....канд. мед. наук. – М., 2006.
51. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., et al. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3. С. 5-22.
52. В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Г.Г. Арабидзе, Т.В. Балахонова, В.С. Гуревич, П.А. Зелвеян, Т.М. Мураталиев, Г.Ш. Мырзахметова, О.А. Суджаева, А.Б. Шек, В.А. Азизов, Н.Б. Горнякова, М.А. Качковский, П.П. Малышев, С.Н. Покровский, А.А. Соколов, А.Б. Сумароков, А.Г. Обрезан, И.И. Шапошник. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29.
53. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019: коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал, 2020. 25 (5). С. – 121-193.
54. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т.1, №4. – С. 126-134.
55. Kivipelto M., Ngandu T., Laatikainen T. et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. Lancet Neurol 2006; 5: 9: 735-741.
56. Дубина Е.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В., и др. Метаболический синдром и когнитивная дисфункция у лиц пожилого возраста: женщины – группа риска // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. - № 4. – С. 238-248.
57. Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. J Alzheimers Dis. 2010; 20(3):737-47.

58. Sims-Robinson C, Bakeman A, Rosko A, et al. The Role of Oxidized Cholesterol in Diabetes-Induced Lysosomal Dysfunction in the Brain. *Mol Neurobiol.* 2016;53(4):2287-2296.
59. Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA, et al. Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment. *Endocrinology.* 2008;149(5):2628-2636. doi: 10.1210/en.2007-1722.
60. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Ожирение и когнитивная дисфункция // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 3-8. doi: 10.14341/ОМЕТ201633-8
61. Korf E.S., van Straaten E.C., de Leeuw F.E., van der Flier W.M., Barkhof F., Pantoni L., Basile A.M., Inzitari D., Erkinjuntti T., Wahlund L.O., Rostrup E., Schmidt R., Fazekas F., Scheltens P. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study. *Diabet Med* 2007; 24: 2: 166-171.
62. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. *Неврол. Журн.* 2009; 14: 4: 54-58
63. Новоселова М. В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н. Г., Тонких О. С. Анализ ассоциативных взаимосвязей кли-нико-метаболических, когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // В мире научных открытий. — 2014. — № 6 (54). — С. 191—202.
64. Францева А. П., Карпов С. М, Белякова Н. А. и др. Состояние зрительного анализатора при использовании препарата «Тиогамма» при сахарном диабете 1 типа // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 5. — С. 164—167.
65. Гарганеева Н. П. Психосоциальные аспекты сахарного диабета 2-го типа: инновации профилактики // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 26 (4), вып. 2. — С. 121—125.
66. Зеленин К. А., Ковалев Ю. В., Трусов В. В. Тревожные расстройства у больных сахарным диабетом 2 типа // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 7. — С. 24—31.
67. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, Л.В. Полетаева, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок. *Рациональная Фармакопея в Кардиологии*, 2013; 9(1): 25-29.
68. Cockshell S. J., Mathias J. L Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 2010; 40 (08):1253-1267.
69. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 80–84.
70. Кадыков А.С., Шахрапонова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. – М.: АСТ 345, 2014. – с. 64.

71. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // Неврология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 237-659.
72. Клинические рекомендации «Старческая астения», 2018. Режим доступа [http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia\\_recomend.pdf](http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf).
73. Гериатрия: национальное руководство / под ред. О. Н. Ткачевой, Е. В. Фроловой, Н. Н. Яхно. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 608 с.: ил.
74. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Практическое руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2010; 272.
75. Mora F, Segovia G, del Arco A, et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. Brain Res. 2012 Oct 2;1476:71–85.
76. Табеева ГР. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):87–93
77. Гусев Е.И. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.
78. Ильницкий А.Н. Метабиотики в профилактике возрастной патологии: Методические рекомендации для врачей лечебных специальностей / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Е.И. Коршун, Т.Л. Петрище, И.С. Носкова, Э.В. Фесенко. – М.: Изд-во Триумф, Лучшие книги, 2019. – 32 с.
79. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. - Т. 1. - № 1. Режим доступа <http://gerontology.esrae.ru/1-2>
80. Ильницкий А.Н. Клеточные хроноблокаторы в клинической практике: монография / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Т.Л. Петрище. – М.: Изд-во Триумф, Лучшие книги, 2019. – 168 с.
81. Основные гериатрические синдромы в амбулаторно-поликлинической практике / Е. Д. Голованова, И.А. Аргунова, Т.Е. Афанасенкова, Т.Н. Янковая, Н.Е. Титова. – Смоленск: СГМУ, 2019. – 117 с.
82. Christine R., Schmader K.E., Lipman T.O. et al. Geriatric nutrition: Nutritional issues in older adults [Electronic resource] // URL: <http://www.uptodate.com/contents/geriatric-nutrition-nutritional-issues-in-older-adults> (date of access: 08.01.2018).
83. Всемирный доклад о старении и здоровье [Электронный ресурс] / пер. с англ. ВОЗ. 2016. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049\\_rus.pdf?sequence=10](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10) (дата обращения: 13.05.2019).
84. Resnick B., Gwyther L.P., Roberto K.A. Resilience in Aging. Concepts, Research, Outcomes. USA: Springer, 2018. 420 p

85. Ильницкий АН, Прощаев КИ, Матейовска-Кубешова Х, и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4): 102-116.
86. Гомазков О.А. Нейрогенез как репаративная функция мозга. Молекулярные мишени нейротрофической терапии / О.А. Гомазков. – М.: Издательство ИКАР, 2015. – 172 с.
87. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача / Д.А. Сычев [и др.] // Врач. 2013. N 5. С. 5-9.
88. Smith T.W. Personality as risk and resilience in physical health // Current Directions in Psychological Science. 2006. Vol. 15(5). P. 2222-
89. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Петрище Т.Л. Клеточные хроноблокаторы в клинической практике: Монография. М.: Триумф, 2019. 180 с.
90. STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): Consensus Validation / P. Gallagher [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 46(2). P. 72-83. DOI: 10.5414/cpp46072
91. Превентивная гериатрия, или антивозрастная медицина / А.Н. Ильницкий [и др.] // Успехи геронтологии. 2015. Т. 28, N 3. С. 589-592
92. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения / А.Н. Ильницкий [и др.] // Российский семейный врач. 2013. Т. 17, N 3. P. 37-39. DOI: <http://www.gerontology.su/magazines?textEn=229>
93. Синдром старческой астении (FRAILTY): клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. Ильницкий [и др.] // Врач. 2014. N 6. P. 3-5. DOI: <https://vrachjournal.ru/?q=ru/vrach-2014-06-01>.
94. Charu G., Dhan P. Nutraceuticals for geriatrics // Journal of traditional and complementary medicine. 2015. Vol. 5(2). P. 5-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.004>.
95. Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults / A. Pustavoitau [et al.] // Experimental Gerontology. 2016. N 74. P. 29-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.12.003>
96. Insulin resistance and adipogenesis: Role of transcription and secreted factors / D.N. Penkov [et al.] // Biochemistry. 2013. N 78. P. 818. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297913010021>
97. Bonanno G., Wortman C., Nesse R. Prospective patterns of resilience and maladjustment during widowhood // Psychology and Ageing. 2014. N 19. P. 260-271.
98. Чупина М.С., Гудовских Н.В., Толмачёв Д.А. Определение биологического возраста у пенсионеров. Международный научно-исследовательский журнал, 2019. №5 (83), часть 1, май, с. 108-110.

99. Новоселов В.М., Конев Ю.В. О старости. Клиническая геронтология. 2019; 25 (1-2): Doi: 10.26347/1607-2499201901-02069-072
100. Маковский Р. Д. Здоровье населения и окружающая природная среда региона / Р Д. Маковский // Экология человека. - 2006. - № 12. - С. 9-11
101. Клаучек С. В. Физиология стареющего организма : метод. пособие / С. В. Клаучек, Е. В. Лифанова. - Волгоград, 2007. - С. 42.
102. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. А. Н. Плакуев, М. Ю. Юрьева, Ю. Ю. Юрьев. Экология человека. 2011. №4. С. 17-25.
103. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения. Крутько В.Н., Донцов В.И., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017. №3. С. 82-99.
104. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив. 12, 2013. С. 100-105.
105. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврол. Журн. 2004; 1: 4—8.
106. Стаховская Л.В., Гудкова В.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения. Consilium medicum 2009; 2: 28—34.
107. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии. Ю.И. Полищук, З.В. Летникова. Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 4. С. 71-74.
108. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. Медицинский совет. 2019; 6: 27-33.
109. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006; 11: 27-32.
110. Абаимов, Д.А. Изучение влияний 1- и 2-аминопроизводных адамантана на дофаминовые и глутаматные рецепторы in vivo / Д.А. Абаимов, Ю.Ю. Фирстова, М.В. Воронина // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы 4-й Международной конференции. – М., 2006. – С. 3.
111. Путилина М.В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии // Нервные болезни. 2013. № 4. С. 26–33.
112. Башкирева, А.С. Влияние финской ходьбы на темпы старения и качество жизни лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / А.С. Башкирева, Е.Ю. Качан // Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии: болевые синдромы в гериатрической практике. Материалы

- Х научно-практической геронтологической конференции «Пушковские чтения». – 2014. – С. 12-16.
113. Tseng, C. N. The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review [Text] / C. N. Tseng, B. S. Gau, M. F. Lou // *J. Nurs. Res.* – 2011. – Vol. 19, № 2. – P. 119–131.
114. Парфенов, В. А. Профилактика и лечение болезни Альцгеймера [Текст] / В. А. Парфенов // *Медицинский совет.* – 2014. – № 18. – С. 20–26.
115. Erickson, K.I. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory [Text] / K.I. Erickson, M.W. Voss, R.S. Prakash [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, №7. – P. 3017-3022.
116. Health benefits of physical activity in older patients: a review [Text] / T. Vogel, P. H. Brechat, P. M. Leprêtre [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63, № 2. – P. 303–320.
117. Leisure-time physical activity in midlife is related to old age frailty [Text] / S. L. Savela, P. Koistinen, S. Stenholm [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 1433–1438.
118. Lewis, M. Long-term home and community-based exercise programs improve function in community-dwelling older people with cognitive impairment: a systematic review [Text] / M. Lewis, C. L. Peiris, N. Shields // *J. Physiother.* – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 23–29.
119. Оценка двигательной активности и состояния мышечной функции у людей пожилого возраста в процессе применения аэробных и анаэробных тренировок [Текст] / К. И. Прощаев, К. О. Ивко, П. А. Фадеева [и др.] // *Научный результат. Сер. Медицина и фармация.* – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 27–38.
120. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья [Текст] / Всемирная организация здравоохранения. – Geneva : ВОЗ, 2010. – 60 с.
121. Ткачева, О. Н. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями [Текст] / О. Н. Ткачева, М. А. Чердак, Э. А. Мхитарян // *Русский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 25, № 25. – С. 1880–1883.
122. Izquierdo, M. Muscle Power Training in the Institutionalized Frail: A New Approach to Counteracting Functional Declines and Very Late-Life Disability [Text] / M. Izquierdo, E. Lusa Cadore // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2014. – Vol. 30. – P.1385-1390.
123. Lista, I. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline [Text] / I. Lista, G. Sorrentino // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 493–503.
124. Плазмалогены – биологически активные липиды: свойства, получение. Глазкова И.В., Саркисян В.А., Жилинская Н.В., Кочеткова А.А., Коденцова В.М., Зорина Е.Е., Малинкин А.Д. *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология.* 2016. № 4 (352). С. 69-73.

125. Rizzo W.B. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: review and importance for epidermal structure and function // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1841. 3. P. 377–389.
126. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Basis Dis.* Elsevier B.V. 2012. Vol. 1822. 9. P. 1442–1452.
127. Dawson G. Measuring brain lipids // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids.* Elsevier B.V. 2015. Vol. 1851. P. 1026–1039.
128. From brain to food: Analysis of phosphatidylcholins, lysophosphatidylcholins and phosphatidylcholin-plasmalogens derivatives in Alzheimer's disease human post mortem brains and mice model via mass spectrometry / M.O.W. Grimm, S. Grosgen, M. Riemenschneider, H. Tanila, H.S. Grimm, T. Hartmannet // *J. Chromatogr. A.* Elsevier B.V. 2011. Vol. 1218. 42. P. 7713–7722.
129. Changes in Plasma Lipids during Exposure to Total Sleep Deprivation / E.C.-P. Chua, G. Shui, A. Cazenave-Gassiot, M.R. Wenk, J.J. Gooley // *Sleep*. 2015. 38. P. 1683–1691.
130. Gorgas K., Teigler A., Komljenovic D., Just W.W. The ether lipid-deficient mouse: Tracking down plasmalogen functions // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res.* 2006. Vol. 1763. 12. P. 1511–1526.
131. Anti-inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice / M. Ifuku, T. Katafuchi, S. Mawatari, M. Noda, K. Miake, M. Sugiyama, T. Fujino // *J. Neuroinflammation*. 2012. Vol. 9. 1. P. 197.
132. Kullenberg D., Taylor L.A., Schneider M., Massing U. Health effects of dietary phospholipids // *Lipids Health Dis.* BioMed Central Ltd. 2012. Vol. 11. 1. P. 3.
133. Saab S., Buteau B., Leclere L., Acar N. Involvement of plasmalogens in post-natal retinal vascular development // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. 6.
134. Plasma / R. Maeba, M. Nishimukai, S.I. Sakasegawa, D. Sugimori, H. Hara // *Serum Plasmalogens: Methods of Analysis and Clinical Significance.* Advances in Clinical Chemistry. 1st ed. Elsevier Inc. 2015. P. 31–94.
135. Plasmalogens participate in very-long-chain fatty acid-induced pathology / P. Brites, P.A. Mooyer, L. El Mrabet, H.R. Waterham, R.J. Wanders // *Brain*. 2009. Vol. 132. 2. P. 482–492.
136. Mawatari S., Katafuchi T., Miake K., Fujino T. Dietary plasmalogen increases erythrocyte membrane plasmalogen in rats // *Lipids Health Dis. Lipids in Health and Disease*, 2012. Vol. 11, 1. P. 161.
137. Lymphatic absorption of choline plasmalogen is much higher than that of ethanolamine plasmalogen in rats / M. Nishimukai, M. Yamashita, Y. Watanabe, Y. Yamazaki, T. Nezu, R. Maeba, H. Hara // *Eur. J. Nutr.* 2011. Vol. 50. 6. P. 427–436.
138. Nagan N., Zoeller R.A. Plasmalogens: Biosynthesis and functions // *Progress in Lipid Research*. 2001. Vol. 40. 3. P. 199–229.

139. Horrocks L., Sun G. Ethanolamine plasmalogens // *Res. methods in Neurochem.* 1972. P. 223–231.
140. Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Зорин С.Н., Саркисян В.А., Мазо В.К., Кочеткова А.А. Новый функциональный пищевой ингредиент - липидный модуль, источник астаксантина и плазмалогенов // *Вопр. питания.* 2019. Т. 88, № 1. С. 49-56. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10005.
141. Goldfine H. The appearance, disappearance and reappearance of plasmalogens in evolution // *Prog. Lipid Res.* 2010. Vol. 49, 1 4. P. 493–498.
142. Mawatari S., Yunoki K., Sugiyama M., Fujino T. Simultaneous preparation of purified plasmalogens and sphingomyelin in human erythrocytes with phospholipase A1 from *Aspergillus oryzae* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009. Vol. 73, 1 12. P. 2621–2625.
143. Separation and Determination of Functional Complex Lipids from Chicken Skin / K. Yunoki, O. Kukino, Y. Nadachi, Fujino T., M. Ohnishi // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2008. Vol. 85. 1 5. P. 427–433
144. Гашимова У.Ф., А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев, Т.Л. Петрище. КЛЕТОЧНЫЕ ХРОНОБЛОКАТОРЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ. Монография. Москва, 2018. – 166 с.
145. Оценка кардиопротекторного действия убихинола на модели реперфузионного повреждения миокарда крыс [Текст] / А.В. Калатанова [и др.] // *Биомедицинская химия.* – 2018. – Т. 64, вып. 2. – С. 188-194.
146. Choudhary R., Lacombe R.J.S., Bazinet R.P. Mechanisms regulating brain docosahexaenoic acid uptake: what is the recent evidence? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017 Dec 4. doi: 10.1097/MCO.0000000000000440.
147. Echeverria F., Valenzuela R., Catalina Hernandez-Rodas M., Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: new dietary sources. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2017. Vol. 124. P. 1-10. doi: 10.1016/j.plefa.2017.08.001.
148. Brites P., Waterham H.R., Wanders R.J.A. Functions and biosynthesis of plasmalogens in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2004. Vol. 1636, N 2. P. 219-231.
149. Hossain M.S., Mineno K., Katafuchi T. Neuronal orphan G-protein coupled receptor proteins mediate plasmalogens-induced activation of ERK and Akt signaling // *PloS One.* 2016. Vol. 11, N 3. Article ID e0150846.
150. Ifuku M. et al. Anti-inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice // *J. Neuroinflamm.* 2012. Vol. 9, N 1. P. 197
151. Петров Н.А., Саркисян В.А., Фролова Ю.В., Сидорова Ю.С. Сравнительная физиолого-биохимическая оценка in vivo продуктов, обогащенных плазмалогенами и лецитином. Вопросы питания. Том 87, №5, 2018. Приложение. С. 265-266.



152. Апрятин С.А., Шипелин В.А., Кирбаева Н.В., Трусов Н.В., Гайнетдинов Р.Р. Нейронутрициология: перспективное современное направление исследований алиментарно-зависимых заболеваний. Вопросы питания. Том 87, №5, 2018. Приложение. С. 23-24.
153. Эффективность перорального приема плазмалогена и изменение его содержания в крови у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера в легкой стадии и умеренными когнитивными нарушениями: двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование. Тахехико Фудзино, Тацуо Ямада, Такаси Асада, Ёсио Цубои, Тикако Вакана, Сиро Маватар, Суминори Коно. *EbioMedicine*. 17(2017). 199-205.
154. Mawatari et al.: Dietary plasmalogen increases erythrocyte membrane plasmalogen in rats. *Lipids in Health and Disease*. 2012. 11:161.
155. Pauline Anderson. Faulty Lipid Metabolism Linked to Alzheimer's. Режим доступа <https://www.medscape.com/viewarticle/900188> (дата обращения 20.09.2020).
156. Horrocks L. A., Sharma M., "New Compr. Biochem.", 1982, v. 4, p. 51-93.
157. Линькова Н.С. Применение пептидных геропротекторов для снижения биологического возраста: методология исследования: учебное пособие / Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Мещерякова И.Е.; Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. – Санкт-Петербург: Русская коллекция, 2020. – 72 с.
158. Зитева, О. О. Постуральные нарушения у людей пожилого возраста по данным компьютерной стабилometрии [Текст] / О. О. Зитева, И. Е. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 291–294.
159. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease [Text] / M. Vaugoyeau, S. Viel, C. Assaiante [et al.] // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 146, № 2. – P. 852–863.
160. Progressive nature of a higher level gait disorder: a 3-year prospective study [Text] / V. Huber-Mahlin, N. Giladi, T. Herman [et al.] // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257, № 8. – P. 1279–1286.
161. Парфенов, В. А. Вопросы оптимизации ведения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины в амбулаторной практике [Текст] / В. А. Парфенов // *Медицинский совет*. – 2012. – № 4. – С. 66–70.
162. Кадыков, А. С. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии [Текст] / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // *Нервные болезни*. – 2014. – № 1. – С. 22–25.
163. Постуральный баланс после декомпрессивно-стабилизирующих операций у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника [Текст] /

- А. В. Стрельникова, В. П. Михайлов, О. В. Шелякина [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 63–69.
164. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society [Text] / R. Chou, A. Qaseem, V. Snow [et al.] ; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, American College of Physicians, American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147, № 7. – P. 478–491.
165. Falls and gait disorders in geriatric neurology [Text] / H. Axer, M. Axer, H. Sauer [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112, № 4. – P. 265–274.
166. Interventions for preventing falls in elderly people [Electronic resource] / W. J. Gillespie, M. C. Robertson, S. E. Lamb [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2009. – № 2. – Art. CD000340. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000340.pub2>.
167. Punakallio, A. Balance abilities of workers in physically demanding jobs: with special reference to firefighters of different ages [Electronic resource] / A. Punakallio // *Journal of Sports Science and Medicine.* – 2005. – Vol. 4, suppl. 8. – Mode of access: <https://www.jssm.org/suppls/8/v4s8text.php>.
168. Carbonneau, E. Effects of age and lean direction on the threshold of single-step balance recovery in younger, middle-aged and older adults [Text] / E. Carbonneau, C. Smeesters // *Gait Posture.* – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 365–371.
169. Postural balance in a random sample of 7,979 subjects aged 30 years and over [Text] / P. Era, P. Sainio, S. Koskinen [et al.] // *Gerontology.* – 2006. – Vol. 52, № 4. – P. 204–213.
170. Дёмин, А. В. Особенности постральной нестабильности и факторов риска падений у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] : лит. обзор / А. В. Дёмин, Т. П. Мороз // *Молодой ученый.* – 2014. – № 3. – С. 164–175.
171. Ахмадеева, Л. Р. Объективная оценка постральной функции и профилактика падений [Текст] : обзор / Л. Р. Ахмадеева, Э. В. Харисова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 250–253.
172. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Болевич С.Б., Федин А.И., Силина Е.В., Хоконов М.А. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). – М.: МИГ «Медицинская книга». – 2011. – 176 с.
173. Платонова А.Г., Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015; 60 (12): 46-55.

174. Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Knysheva V.V., Zhukova N.V., Gvozdenko T.A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases // *Lipids Health Dis.* 2013. 12. 117.
175. Argyriou C., D'Agostino M.D., Braverman N. Peroxisome biogenesis disorders // *Transl. Sci. Rare Dis.* 2016. 1. (2). 111-144.
176. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. 1822. (9). 1442-52.
177. Wallner S., Schmitz G. Plasmalogens the neglected regulatory and scavenging lipid species // *Chem. Phys. Lipids.* 2011. 164. 573-589.
178. Broniec A., Klosinski R., Pawlak A. Interactions of plasmalogens and their diacyl analogs with singlet oxygen in selected model systems // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. 50. 892-898.
179. Broniec A., Zqdlo A., Pawlak A. Interaction of plasmalogen lipids with free radicals in selected model systems // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. 106. 368-378.
180. Перспективы использования природных алкил-глицеринов в таргетной терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением (обзор литературы). Т.П. Новгородцева, О. Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк. *Сибирский научный медицинский журнал.* Том 38, №6. 2018. С. 103-110.
181. Rog T., Koivuniemi A. The biophysical properties of ethanolamine plasmalogens revealed by atomistic molecular dynamics simulations // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. 1858. 97-103.
182. Dorninger F., Forss-Petter S., Berger J. From peroxisomal disorders to common neurodegenerative diseases - the role of ether phospholipids in the nervous system // *FEBS Lett.* 2017. 591. (18). 2761-2788.
183. Messias M.S.F., Mecatti G.C., Priolli D.G., Carvalho P.O. Plasmalogen lipids: functional mechanism and their involvement in gastrointestinal cancer // *Lipids Health Dis.* 2018. 17. 41.
184. Lankinen M., Schwab U., Kolehmainen M. A healthy nordic diet alters the plasma lipidomic profile in adults with features of metabolic syndrome in a multicenter randomized dietary intervention // *J. Nutr.* 2016. 146. 662-672.
185. Eisinger K., Krautbauer S., Hebel T. Lipidomic analysis of the liver from high-fat diet induced obese mice identifies changes in multiple lipid classes // *Exp. Mol. Pathol.* 2014. 97. 37-43.
186. Barr J., Caballería J., Martínez-Arranz I. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression // *J. Proteome Res.* 2012. 11. 2521-2532.
187. Nakamura Y., Shimizu Y., Horibata Y., Tei R., Koike R., Masawa M., Watanabe T., Shiobara T., Arai R., Chibana K., Takemasa A., Sugimoto H., Ishii Y. Changes of plasmalogen phospholipid levels during differentiation of induced pluripotent stem cells 409B2 to endothelial phenotype cells // *Sci. Rep.* 2017. 7. 9377.

188. Denisenko Y.K., Lobanova E.G., Novgorod-tseva T.P., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review // *Int. J. Chem. Biomed. Sci.* 2015. 1. (3). 70-78.
189. Ermolenko E.V., Latyshev N.A., Sultanov R.M., Kasyanov S.P. Technological approach of 1-O-alkyl-sn-glycerols separation from *Beryteuthis magister* squid liver oil // *J. Food Sci. Technol.* 2016. 53. 1722-1726.
190. Hidenori Arai, Shosuke Satake, Koichi Kozaki. Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clin Geriatr Med.* 2018 Nov;34(4):667-675. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.011.