НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева» НАМН Украины

На правах рукописи

ХОЛИН ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 612.67: 612.821: 616.89-008.464

Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на функциональное состояние центральной нервной системы при старении

Клинико-экспериментальное исследование

14.03.03– нормальная физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Безруков Владислав Викторович,
акад. НАМН Украины, доктор
медицинских наук, профессор

Киев – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ…….....4

ВВЕДЕНИЕ…….....6

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……12

1.1 Функциональное состояние ЦНС при старении: изменения когнитивных и эмоциональных доменов в структуре личности

1.2 Синдром умеренных когнитивных нарушений: состояние когнитивной и эмоциональной сферы, биологический возраст ЦНС

1.3 Современные нефармакологические и фармакологические стратегии улучшения функционального состоянии ЦНС при старении и возрастзависимой патологии: эмоционально-когнитивная стимуляция

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЙ…….....38

2.1 Характеристика обследованных лиц

2.2 Характеристика экспериментальных животных

2.3 Клинические методы исследования

2.3.1 Эмоционально-когнитивная стимуляция у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений

2.4 Экспериментальные методы исследования

2.5 Эмоционально-когнитивная стимуляция у животных

РАЗДЕЛ 3. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЛИЧНОСТИ: КОГНИТИВНЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ.....59

РАЗДЕЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНОЙ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ПРИ СИНДРОМЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ……70

4.1 Нейропсихологическая и электрофизиологическая характеристика когнитивных изменений у лиц старшего возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений

4.2 Функциональный возраст Центральной нервной системы у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений

РАЗДЕЛ 5. ЭМОЦИОНАЛЬНО- КОГНИТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ…… ..85

5.1 Фармакологическая стимуляция с использованием препарата «Энтроп» у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений

5.2 Когнитивно-эмоциональная стимуляция у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений

РАЗДЕЛ 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНО-КОГНИТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ЖИВОТНЫХ.....99

6.1 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на состояние когнитивной сферы экспериментальных животных

6.1.1. Динамика обучения экспериментальных групп животных в водном лабиринте Морриса (ВЛМ)

6.1.2 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на систему пространственной памяти экспериментальных животных

6.1.3 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на функционирование рабочей (эпизодической) памяти экспериментальных животных

6.2 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на состояние эмоциональной сферы экспериментальных животных

6.2.1 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на поведение экспериментальных животных в крестообразно-приподнятом лабиринте (модель тревожности)

6.2.2 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на поведение экспериментальных животных в тесте вынужденного плавания (модель депрессии)

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....109

ВЫВОДЫ.....132

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....135

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БА	- болезнь Альцгеймера,
БВ	- биологический возраст
ВП	- вызванные потенциалы
ВЛМ	- водный лабиринт Морриса
ГШД	- гериатрическая шкала депрессии
Звук.п-ть, ЗП, СП	- звуковая память
Зрит. П-ть, ЗП	- зрительная память
К	- контрольная группа
КС	- когнитивная стимуляция
КВ	- календарный возраст
КВП	-когнитивные вызванные потенциалы
КТ	- компьютерная томография
МКС	- мягкое когнитивное снижение
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МТМО (MMSE)	- мини тест ментального обследования
НФВ (НФБВ)	- нейрофункциональный (биологический) возраст
РВЛ	- 6 лучевой радиальный водный лабиринт
СЦТ	- символ цифровой тест
Т. Ш.	- таблицы Шульте
УКН (MCI)	- умеренные когнитивные нарушения

УР	- условный рефлекс
ЦНС	- центральная нервная система
ЭКС	-эмоционально-когнитивная стимуляция
ЭЭГ	- электроэнцефалография
MMSE	- mini mental state examination (мини-тест ментального обследования)
WMS-R	- Wechsler Memory Scale- Revised / пересмотренная шкала памяти Векслера

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Актуальность изучения возрастных изменений функционального состояния ЦНС [1, 2, 3, 4, 5], а также методов, позволяющих улучшать ее функционирование в пожилом возрасте, обусловлена в первую очередь тем, что возрастные изменения, возникающие при старении мозга являются базой для развития ряда возрастзависимых патологий, в частности такой как старческое слабоумие (деменция) [6, 7]. Исследование особенностей развития додементных изменений, таких как синдром умеренных когнитивных нарушений, с одной стороны, позволит выяснить пути и механизмы трансформации возрастных изменений в собственно патологию [8, 9]. С другой стороны, оно позволит разработать эффективные профилактические и терапевтические методы для увеличения когнитивного резерва мозга [10, 11, 12, 13] и, возможно, замедления процесса трансформации возрастных изменений в деменцию.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках бюджетной темы лаборатории физиологии и отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины: «Изучить клинико-физиологические и нейропсихологические особенности формирования синдрома мягкого когнитивного снижения» (номер государственной регистрации 0104U002270), а также темы «Изучение особенностей формирования синдрома умеренных когнитивных нарушений у лиц старшего возраста с артериальной гипертензией» (номер государственной регистрации 0107U002586).

Цель и задачи исследования

Цель работы – повышение эффективности влияния на функциональное состояние ЦНС у лиц пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями и старых экспериментальных животных путем сочетанной стимуляции эмоциональной и когнитивной сферы.

Исходя из поставленной цели, были сформулированы задачи исследования:

1. Определить возрастные особенности изменения когнитивного и эмоционального доменов структуры личности при старении.
2. Выяснить изменения параметров когнитивной и эмоциональной сферы у пожилых людей с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН).
3. Оценить показатель нейрофункционального возраста ЦНС у лиц с синдромом УКН.
4. Оценить влияние стимуляции эмоциональной и когнитивной сферы (с помощью ноотропного препарата фенотропил - Энтроп) на состояние центральной нервной системы у пожилых лиц с синдромом УКН.
5. Разработать метод стимуляции эмоциональной и когнитивной сферы мозга для улучшения функционального состояний центральной нервной системы при старении у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений.
6. Проанализировать эффективность влияния эмоционально-когнитивной стимуляции на функциональное состояние ЦНС пожилых лиц с синдромом УКН (в том числе на показатель нейрофункционального возраста).
7. Разработать аналог эмоционально-когнитивной стимуляции для экспериментальных животных и оценить влияние на функциональное состояние ЦНС а также проанализировать возможные механизмы реализации ее эффектов.

Объектом исследований были показатели функционального состояния центральной нервной системы у людей пожилого возраста, синдром умеренных когнитивных нарушений, эмоционально-когнитивная стимуляция.

Предмет исследований включал биологический (нейрофункциональный) возраст ЦНС, показатели факторов структуры личности, нейропсихологические и нейрофизиологические параметры когнитивной и эмоциональной систем мозга (объем кратковременной памяти различных модальностей, рабочую память, внимание, скорость распознавания стимулов, латентность когнитивных вызванных потенциалов Р300, уровни тревожности и депрессивности).

Методы исследований.

В работе применены современные методы оценки состояния когнитивных функций и эмоционального состояния людей: нейропсихологическое тестирование (MTMO/MMSE, тесты оценки внимания, различных видов памяти, тест оценки лобной дисфункции, тест тревожности, гериатрическая шкала депрессии), когнитивных вызванных потенциалов мозга (Р300), метод оценки нейрофункционального возраста ЦНС, а также экспериментальные поведенческие методики оценки когнитивных функций и эмоциональных реакций (водный лабиринт Морриса, шестилучевой водный лабиринт, крестообразный приподнятый лабиринт, тест вынужденного плавания Порсолта).

Научная новизна полученных результатов

Разработан нефармакологический метод коррекции функционального состояния ЦНС (эмоционально-когнитивная стимуляция) для пожилых людей с синдромом УКН, а также экспериментальная модель-аналог для изучения возможных механизмов реализации эффектов стимуляции у животных.

Впервые показано, что использование эмоционально-когнитивной стимуляции приводит к значительному улучшению функционального состояния ЦНС у лиц пожилого возраста с УКН, что отражалось в показателях нейропсихологических тестов (память, внимание, исполнительные функции, уровень тревоги и депрессии), уменьшении показателя нейрофизиологического возраста нервной системы. Положительные изменения также были отмечены при использовании эмоционально-когнитивной стимуляции у экспериментальных животных. Под влиянием стимуляции у старых экспериментальных животных статистически достоверно улучшались показатели динамики обучения, пространственной памяти в водном лабиринте, показатель рабочей памяти в 6-лучевом водном лабиринте на фоне уменьшения уровня тревожных и депрессивных паттернов поведения.

Впервые установлено, что индивиды с синдромом умеренных когнитивных нарушений характеризуются более высоким темпом старения ЦНС, по сравнению с лицами пожилого возраста без когнитивных нарушений, что отражалось в

показателях нейрофункционального возраста, который превышал контроль на более чем 5,2 года.

При старении в структуре личности женщин по сравнению с мужчинами отмечаются более выраженные тревожно-аффективные изменения, что проявляется в их большей невротичности, а также нарастании интроверсии. Фактор структуры личности B (сообразительность), как основной показатель когнитивного кластера теста структуры личности Кеттелла, в ходе исследования продемонстрировал снижение своих значений в старших возрастных группах, по сравнению с группой среднего возраста (20-39 лет).

Впервые установлено, что на основе параметров латентности когнитивного комплекса вызванных потенциалов Р300 можно значительно более точно проводить дифференциальную диагностику уровня когнитивного дефицита в континууме: норма – УКН – начальная деменция.

Установлены возможные механизмы реализации положительных эффектов ЭКС в отношении ее влияния на функциональное состояние ЦНС при старении. Данные эффекты могут реализовываться посредством активации опиоидных рецепторов, моноаминовой и ацетилхолиновой систем мозга.

Практическое значение полученных результатов

Полученные данные имеют значение для понимания особенностей старения ЦНС у пациентов с синдромом УКН и изменений когнитивной и эмоциональной сферы при данном синдроме.

Результаты работы позволили предложить пути повышения эффективности лечения пациентов пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений с использованием методики эмоционально-когнитивной стимуляции.

Предложено определять риск развития возрастзависимой когнитивной патологии на основе оценки ряда параметров когнитивного и эмоционального доменов теста Кеттелла.

Выделены параметры когнитивных вызванных потенциалов, позволяющих значительно уточнить процесс диагностики и дифференциальной диагностики

синдрома умеренных когнитивных нарушений у пожилых людей.

Для лечения пожилых людей с УКН предложено использовать метод эмоционально-когнитивной стимуляции.

Разработаны новые способы диагностики и лечения умеренных когнитивных нарушений у пожилых людей (патенты Украины на полезную модель № 49012, №89638).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельной научной работой соискателя. Автор самостоятельно провел анализ научной литературы, обосновал актуальность и необходимость проведения данного исследования. Совместно с научным руководителем были определены цели, задачи, методические подходы и программа исследования. Основной вклад диссертанта заключается в разработке новой методики: эмоционально-когнитивной стимуляции (для людей и ее аналога для экспериментальных животных), проведении нейропсихологического, нейрофизиологического, инструментального исследования, исследований поведения экспериментальных животных, статистической обработки данных. Диссертантом обобщены и проанализированы полученные результаты, сформулированы основные положения и выводы, осуществлена подготовка результатов исследования к публикации.

Апробация результатов диссертации

Основные теоретические и практические положения диссертационной работы были представлены на: IV и V Национальных конгрессах геронтологов и гериатров Украины (Киев, 2005, 2011); XVII съезде физиологов Украины (Черновцы, 2005); Украинских конференциях молодых ученых с международным участием, посвященных памяти академика В.В. Фролькиса (Киев, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2013); IV Европейском конгрессе геронтологов (Берлин, Германия, 1999); Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера (Вена, Австрия, 2009), международной конференции

«Дискуссионные вопросы неврологии» (Афины, Греция, 2010), конференциях Европейской ассоциации неврологических обществ (Женева, Швейцария, 2010; Вена, Австрия, 2013), Международном конгрессе « сосудистая деменция »(Рига, Латвия 2011; Афины, Греция, 2013), а также на заседаниях сектора биологии старения и клиническом секторе Института геронтологии НАМН Украины. Доклады, подготовленные на основе диссертационной работы, получили первые премии на конференции, посвященной памяти академика В. В. Фролькиса (Киев, 2011), и XVII съезде Украинского физиологического общества (г. Черновцы, 2005).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, в том числе 5 статей в научных изданиях, рекомендованных МОН Украины, 1 статью в иностранном научном издании, который входит в международную наукометрическую базу, 1 методические рекомендации; 16 тезисов опубликованы в сборниках материалов научно-практических конференций и с съездов. По материалам работы получено 2 патента Украины на полезную модель.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Функциональное состояние ЦНС при старении: изменения когнитивных и эмоциональных доменов в структуре личности.

Изучение возрастных изменений личности, и особенностей ее структуры представляют значительный интерес. Он обусловлен как теоретическими представлениями об особенностях возрастного развития личности, так и собственно геронтологическим аспектом [14]. Особенности личности во многом определяют тип реакции на стресс [15], болезнь [16**,** 17] адаптивные и компенсаторные возможности поведения, межличностные отношения, социальную направленность, т.е. факторы, которые в пожилом возрасте имеют немаловажное значение. В этой связи следует отметить, что ряд работ демонстрирует, например, что индивидуумы с низким уровнем нейротизма и высокими показателями доброжелательности и такого фактора личности как открытость (openness) живут дольше и характеризуются лучшим состоянием здоровья и когнитивных функций [18, 19]. Кроме того, исследования в области особенностей личностной структуры также позволяют определять возможные предикторы возрастзависимой патологии [20]. Относительно особенностей взаимодействия развития личности и процесса старения существует два противоположных утверждения. Первое предполагает, что взрослая личность является относительно стабильной. Например, McCrae R.R. и Costa P.T. [21]. , не выявили значительных изменений в структуре личности после 25-30-летнего возраста. Авторы полагают, что, подобно физиологическому, личностный рост достигает оптимального уровня зрелости и стабилизируется к 30-ти годам. Согласно второй точке зрения, личность характеризуется пластичностью или изменяемостью на протяжении всей жизни. Так, A. Caspi, 1998 [22]. и A. Baltes, 1987 [23]. утверждают, что, несмотря на высокий уровень постоянства свойств личности, они все же могут изменяться на протяжении жизненного цикла индивида. Важным обстоятельством в изменении структуры личности и ее возрастных изменений является то, что основные факторы личности во многом определяются особенностями функционирования когнитивной и эмоциональной

сфер головного мозга. Так исследования особенностей структуры личности у пациентов старшего возраста, проведенные Н. Ю. Бачинской [24] , продемонстрировали, что для данной категории характерен ряд изменений факторной структуры. Так, было отмечено, что повышение на первой шкале MMPI до 70 Т-баллов и выше свидетельствует о соматизации тревоги, повышенном беспокойстве за состояние своего здоровья, которое возникает на фоне высокого уровня тревожности. Повышенное внимание к себе может быть обусловлено перенесением тревоги с межперсональных отношений на процессы, происходящие в собственном организме. У лиц с повышенным уровнем профиля на первой шкале отмечается чрезмерная склонность к жалобам.

Повышение профиля на второй шкале теста более 73 Т-баллов в сочетании с невысокими значениями на девятой шкале (52 – 49) Т-баллов отражает нарастание депрессии, утрату интересов, ощущение безразличия, затруднение межличностных связей, недостаток побуждения к активной деятельности, подавленность влечений. Установлена также связь между рядом личностных факторов и особенностями интеллекта у пожилых. Высокая интеллектуальная сохранность ассоциировалась с более низкими значениями проявлений аутизма, тревожности, что приводило к стимуляции социальной активности. Другие исследователи также обращали внимание на то, что многие характерные для позднего возраста черты личности выражены не у всех людей в одинаковой степени. Этому может способствовать высокая индивидуальная вариабельность структурных изменений в мозге. При ослаблении влияния интеллекта на личностные особенности и увеличении неадекватности личности наблюдается формирование психологических механизмов защитного поведения. У лиц старшего возраста, ведущих малоактивный образ жизни, живущих в социальной изоляции, устраненных от общественно полезных дел, снижается интеллектуальный потенциал и нарастает личностная неадекватность. Рядом других авторов дискутируется проблема, связанная с возможностью изменения такого фактора личности, как тревожность. Данный фактор обуславливает эмоциональный компонент поведения и особенности реакций организма на изменяющиеся параметры как внешней среды, так и

организма. Поскольку показано, что с возрастом уменьшается эффективность процессов внутреннего торможения в мозге, то у пожилых могут складываться обстоятельства, ведущие к доминированию тревожных элементов в структуре поведения, которые посредством вегетативных реакций могут приводить к значительному ухудшению не только психического, но и соматического здоровья и могут быть критичными для выживания в целом [25, 26, 27].

Особенности изменений высшей нервной деятельности при старении имеют важное значение в связи с основными процессами, лежащими в их основе, а именно нейрофизиологическими механизмами индивидуальной приспособительной деятельности и закономерностями их влияния на все функции целостного организма [1]. Отмечаемые возрастные структурные, нейрохимические, а также связанные с ними функциональные изменения нервной системы являются основой для развития изменений в познавательной, эмоциональной сферах и поведении в целом [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Нарушения в когнитивной деятельности являются неблагоприятным фактором у пожилых людей относительно продолжительности и качества жизни [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. В то же время, высокий уровень образования и интеллектуальный характер труда рассматриваются, как протективные факторы в отношении развития когнитивной патологии в пожилом возрасте [42, 43]. Показано, что состояния с преобладанием негативных эмоций характеризуются худшим прогнозом в отношении выздоровления или улучшения функционального состояния. Так, например, лица, перенесшие сосудистую катастрофу (инфаркт или инсульт) характеризуются гораздо худшим прогнозом при наличии у них депрессивной симптоматики [44] . Данное утверждение также справедливо и для пациентов с когнитивными нарушениями.

Таким образом, выяснение возрастной динамики и особенностей возрастных изменений личности позволит оценить как вклад определенных факторов личности в процесс старения, так и оценить лежащие в их основе физиологические особенности функционирования организма. Кроме того, оценка особенностей структуры личности человека может выявить важные предикторы развития той или

иной патологии в будущем, что открывает перспективы профилактических вмешательств.

Познавательные функции головного мозга (речь, праксис, гнозис, память, внимание, интеллект) обеспечивают процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним. Данный процесс включает четыре основных взаимодействующих компонента: восприятие информации; обработка и анализ информации; запоминание и хранение информации; обмен информацией, построение и осуществление программы действий [45]. У большинства людей с возрастом когнитивные способности несколько уменьшаются. При этом в наибольшей степени страдают динамические когнитивные функции: скорость реакции на внешние стимулы, способность длительное время концентрировать внимание и быстро переключаться с одного задания на другое а также игнорировать нерелевантные стимулы [46, 47, 48]. Уменьшается также объем кратковременной памяти, особенно в слухо-речевой модальности [49; 50]. Однако как количественно, так и качественно изменения когнитивного функционирования варьируют в широких пределах. В. В. Фролькис предложил выделять различные ведущие синдромы старения, одним из которых является т.н. неврогенный синдром, когда существенные возрастные или начальные патологические изменения возникают в мозге, приводя к развитию возрастзависимой патологии: сосудистой или нейродегенеративной (деменция, паркинсонизм, депрессия). В своих проявлениях старение мозга и когнитивное старение у такой категории будет отличаться от «успешно стареющих» индивидов [51, 52]. Это положение подтверждается современными данными функциональной нейровизуализации, когда отмечаются различные паттерны активации у возраст - соотнесенных индивидов с начальными проявлениями когнитивных расстройств и у индивидов без таковых [53,54]. В исследованиях Scuteri A. et al. 2005 [55] было показано, что у здоровых пожилых людей возрастзависимые изменения, оцененные с помощью краткой шкалы психической оценки (MMSE), более очевидны после 85 лет, а изменения «исполнительных функций» и праксиса после 75 лет.

Исследование когнитивных функций у экспериментальных животных позволяет изучать механизмы, лежащие в основе возрастных и возрастзависимых патологических изменений в ЦНС и разрабатывать стратегии для создания новых профилактических и терапевтических методов влияния на процесс старения и возрастзависимой патологии человека.

Термин «когнитивные», или «познавательные», процессы употребляют для обозначения тех видов поведения животных, в основе которых лежит не условнорефлекторный ответ на воздействие внешних стимулов, а формирование внутренних «мысленных» представлений о событиях и связях между ними. Внутренние представления лежат в основе обработки информации о временных, числовых и пространственных характеристиках среды и тесно связаны с процессами памяти. С помощью выполнения теста на отсроченные реакции были исследованы представители различных видов животных и было подтверждено, что их поведение может направляться не только действующими в данный момент стимулами, но также и хранящимися в памяти следами, образами. Метод отсроченных реакций стали использовать как тест на форму особой (образной или декларативной) памяти, которая не идентична памяти, формирующейся при условных рефлексах.

Одним из наиболее популярных направлений в анализе когнитивных процессов у животных является анализ обучения «пространственным» навыкам. Феномены пространственного обучения наряду с довербальными понятиями, способностью к усвоению и использованию символов являются основным проявлением когнитивной деятельности животных.

Начало лабораторным исследованиям пространственной ориентации животных было положено электрофизиологическими исследованиями, а именно анализом реакций клеток гиппокампа. Дж. О'Киф в 1976 г [56] опубликовал работу, в которой описал наличие в гиппокампе крысы т.н. «клеток места». Данные нейроны генерировали электрический потенциал только при условии попадании животного в определенное место замкнутого пространства. Эта работа положила начало экстенсивному росту исследований, посвященных роли гиппокампа в формировании «когнитивной карты» животного и разработке новых методических

приемов тестирования ориентации животных в пространстве. Еще одним важным опорным пунктом для развития исследований механизмов и представлений о когнитивных процессах у животных явилась гипотеза, предложенная Э. Толменом в начале 20 века о роли представлений в обучении животных. Исследуя поведение крыс в лабиринтах разной конструкции, он пришел к выводу, что общепринятая в то время схема «стимул-реакция» не может удовлетворительно описать поведение животного, усвоившего ориентацию в такой сложной среде, как лабиринт. Толмен высказал предположение, что в период между действием стимула и ответной реакцией в мозге совершается определенная цепь процессов («внутренние или промежуточные переменные»), которые определяют последующее поведение. В процессе обучения у животного формируется «когнитивная карта» всех признаков лабиринта, или его «мысленный план». Затем на основе этого «плана» животное выстраивает свое поведение. По мнению О'Кифа, такие внутренние представления содержат аллоцентрическую пространственную информацию (т.е. информацию, содержание которой не зависит от собственного положения в данном пространстве) Она подобна той, которую можно извлечь при использовании географической карты. Подобные «карты» не являются ни совокупностью некоторого числа связей типа «стимул-реакция», ни цепями УР, а представляют собой, скорее, устойчивые инвариантные ассоциации, вовлекающие ряд стимулов. Такие ассоциации, по-видимому, сходны с теми, что формируются в физиологических экспериментах между двумя условными сигналами. Животное может искать путь к цели разными способами. По аналогии с прокладыванием морских путей эти способы называют: счислением пути; использованием ориентиров; навигацией по карте. Животное может одновременно пользоваться всеми тремя способами в разных комбинациях, т.е. они взаимно не исключают друг друга. Вместе с тем, эти способы принципиально различаются по природе той информации, на которую животное опирается при выборе того или иного поведения, а также по характеру тех внутренних «представлений», которые у него при этом формируются. Навигационная составляющая является одной из наиболее важных функций когнитивной системы мозга, обеспечивая адекватность и эффективность

индивидуально - приспособительной деятельности животного и человека. Так, пространственная память обезьян, например, хранит не только расположение крупных источников пищи - больших групп обильно плодоносящих деревьев, но и местонахождение отдельных таких деревьев и даже одиночных термитников. В течение, по крайней мере, нескольких недель они помнят о том, где происходили те или иные важные события, например, конфликты между сообществами.

В лабораторных условиях когнитивные функции, в том числе различные виды памяти, у животных изучают с помощью использования методики водного лабиринта Морриса и радиального лабиринта. Исследуя пространственную память в радиальном лабиринте и проводя с животным длительные опыты, мы исследовали его долговременную память (которая может быть референтной или рабочей). Однако, если нам интересно выяснить, как реагирует животное на экстренное изменение ситуации в лабиринте и какова его немедленная реакция, — мы будем иметь дело с его краткосрочной памятью. Рабочей памятью называют обычно сохранение информации в пределах одного опыта. Референтная память хранит информацию, существенную для освоения лабиринта в целом. Пространственная рабочая память достаточно долговечна. Ее длительность определяется временем, в течение которого крыса по окончании эксперимента помнит, в какие лучи лабиринта она уже заходила. В некоторых случаях это время достигало 24 часов. Подразделение памяти на референтную и рабочую основано на запоминании пространственных ориентиров и событий. Деление памяти на краткосрочную и долгосрочную основано на другом критерии — на продолжительности сохранения следов во времени. Таким образом, используя вышеописанные методы исследования когнитивного функционирования животных, представляется возможным оценивать формирование пространственной памяти животных, а также соотношение таких категорий пространственной памяти, как рабочая и референтная. Кроме того, возможно оценить прочность следа памяти.

Наряду с исследованием базовых механизмов организации когнитивных функций, интенсивно исследовались возрастзависимые нарушения памяти и лежащие в их основе нейрохимические нарушения, а также воздействия

лекарственных средств, которые потенциально могли на процесс старения. Pepeu G, et al. 1990 [57] показали, что у самцов крыс линии Вистар статистически значимые нарушения в приобретении и удержании навыков при использовании парадигмы пассивного избегания (тест оценивающий память) могут наблюдаться уже с 16-месячного возраста с постепенным их увеличением в последующем. Значимые нарушения в распознавании объектов были обнаружены у животных в 20 - 22 месяца [58;. 59] показали, что 33-мес. крысы линии Emd:Wi-AF/Han демонстрировали нарушения в выработке рефлекса как однонаправленного, так и двунаправленного активного избегания в челночной камере. В водном лабиринте Морриса, прогрессивное ухудшение выполнения задания было продемонстрировано среди групп 3-, 12-, 18-, 24-, и 30-ти мес. самками крыс линии Sprague-Dawley: до 24–мес. возраста параметры латентности нахождения скрытой платформы и пройденного пути были сопоставимы, а начиная с 24-мес. возраста было отмечено снижение пространственного обучения, которое значительно ухудшалось в группе 30-мес. животных. Однако в случае разделения животных на когнитивно поврежденных и когнитивно интактных животных обнаружено, что 8% крыс уже имели когнитивные нарушения в 12 месяцев, в 18-месячном возрасте это количество возростало до 45% [60]. Аналогично, 50% самок крыс линии Dark Agouti показали дефицит обучения в лабиринте уже в 14-мес. возрасте, а в 26 месяцев когнитивные нарушения имели 71% крыс [61]. Тем не менее, деление крыс на группы с когнитивными нарушениями и без таковых явилось бы слишком строгим критерием для того, чтобы идентифицировать крыс с переходным состоянием, аналогичным синдрому УКН у человека, поскольку они (эти крысы), по-видимому, попали бы в группу без нарушений. Поэтому необходимы более тонкие критерии для выделения промежуточных вариантов в когнитивном континууме у животных. Испытывая в водном лабиринте Морриса 2- и 16-мес. самцов крыс линии Fischer-344, Lindner MD, et al. 1992 [62] смогли обнаружить возрастные различия в успешности выполнения теста, оценив параметр проплытого расстояния. Они отметили, что старые крысы характеризовались большим нарушением в заданиях, отражающих эффективность работы системы референтной

памяти. Увеличение интервала времени между обучением и испытанием, является простой и эффективной процедурой для демаскирования дефицита памяти у старых крыс. Аналогичная стратегия используется и при диагностике когнитивных нарушений у человека, когда используются различные задания на отсроченное вспоминание. Было показано, что увеличив такой интервал, нарушения памяти можно было обнаружить у 17-мес. Крыс [63]. Начиная с 14-мес. возраста у крыс линии Fisher-344 обнаруживалось ухудшение способности к запоминанию при тестировании их в водном лабиринте, в парадигме аллоцентрического предпочтения места [64]. Когнитивные нарушения, отмечаемые при старении у животных, углубляются с увеличением возраста, однако их удавалось реверсировать ингибиторами ацетилхолинестеразы у 22-23 мес. крыс, в то время как у 26 – 27-мес. животных такого эффекта достигнуть не удавалось. У крыс линии Вистар с нарушенными когнитивными функциями, астроглиоз описан уже в возрасте 14 месяцев [62]. Уменьшение высвобождения ацетилхолина в коре, гиппокампе и стриатуме было обнаружено у 19-мес. животных [65]. Gallangher полагает, что возрастзависимые когнитивные нарушения у крыс могут служить естественной моделью УКН у человека [66].

1.2. **Синдром умеренных когнитивных нарушений: состояние когнитивной и эмоциональной сферы, биологический возраст ЦНС**.

Вопрос возрастных изменений когнитивных функций привлекает внимание исследователей в течение длительного времени. В литературе использовались несколько терминов, позволяющих охарактеризовать различную степень изменения когнитивных функций с возрастом, в частности, ухудшения памяти. Термин «доброкачественная забывчивость стареющих» ('Benign senescent forgetfulness') был предложен в начале 60-х для характеристики лиц с нерезко выраженными возрастными изменениями в когнитивной сфере. Предложенные критерии этого состояния не позволяли использовать их в научных исследованиях. В то же время на этой проблеме был сфокусирован значительный интерес исследователей. В 1986 году в результате работы группы ученых Национального Института Психического Здоровья (США) был предложен термин «возраст-

ассоциированное ухудшение памяти» (Age-associated memory impairment) [67]. В 1994 году Levy с коллегами из Международной Психогериатрической Ассоциации предложили использовать термин «возрастзависимое когнитивное снижение» [68], относившийся к лицам, имеющим множественную когнитивную недостаточность мягкой степени выраженности и отражающий гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом.

Учитывая интерес к этой проблеме большого числа исследователей, возникла необходимость создания глобальной теоретической базы для описания тех когнитивных изменений, которые могут отмечаться в процессе старения человека. В начале 2000-х была предложена концепция континуума старения мозга. Континуум предполагает наличия двух вариантов сценария развития изменений с возрастом. Первый связан с так называемым «успешным старением», второй представляет собой вариант «патологического старения». При наличии благоприятного типа незначительное снижение когнитивных функций определяется возрастзависимым феноменом «изнашивания и повреждения» ("wear and tear"). «Патологический» тип старения мозга определяется дополнительным влиянием ряда этиологических (генетических и/или средовых) факторов, инициирующих прогрессирующее снижение когнитивных функций, что в конечном итоге приводит к клинике различных деменций. Следует отметить, что гораздо раньше геронтологи советской школы предложили выделять специфические синдромы старения, в том числе, неврогенный [50].

В континууме старения мозга между условной возрастной нормой когнитивного функционирования и начальными проявлениями синдрома деменции выделяют промежуточное или переходное состостояние [69, 70, 71]. Данное состояние рассматривается как синдром мягкого когнитивного снижегия/умеренных когнитивных нарушений (УКН) или Mild Cognitive Impairment (MCI) в англоязычной литературе. Поводом для выделения данного состояния послужили долговременные наблюдения Petersen и коллег из клиники Мейо (США) за пожилыми людьми с факторами риска развития болезни Альцгеймера. Было обнаружено, что задолго до развития клинической картины синдрома деменции при

БА у данных индивидов имели место определенные изменения когнитивных функций. Проведенные исследования с использованием нейропсихологических, нейровизуализационных и других методов исследования показали, что данное состояние по исследуемым показателям достоверно отличается от возрастного контроля. Обобщив данный материал, Petersen et al. 1999 [69] описал данный синдром и предложил критерии для его идентификации. Синдром УКН характеризуется жалобами на снижение памяти при достаточно сохранном общем когнитивном функционировании; сохраняется повседневная активность индивида и отсутствуют клинические симптомы деменции.

Первоначально критерии УКН выглядели следующим образом:

- жалобы больного на снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и выявляемое объективно легкое когнитивное снижение, по крайней мере, в нейропсихологических тестах;
- признаки когнитивного дефицита соответствуют 3-й стадии по шкале Global Deterioration Scale и оценке 0,5 баллов по шкале Clinical Dementia Rating;
- диагноз деменции не может быть поставлен
    - повседневная активность остается сохранной, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности

Дальнейшие исследования и наблюдения за индивидами с синдромом УКН показали, что критерии, предложенные изначально, требовали уточнения и расширения, поскольку данная категория пожилых демонстрировала не только нарушения собственно памяти, но и проявляла нарушения других когнитивных доменов (исполнительные функции, речь и др.). В связи с этим в 2004 г. [72] сформулировали уточненные критерии для данного синдрома, согласно которым синдром УКН может быть диагностирован при следующих условиях: наличие жалоб пациента на ухудшение памяти и/или других когнитивных функций; указания со стороны знающих пациента лиц на снижение его когнитивных функций или функциональных возможностей в течение последнего года – по сравнению с предыдущим уровнем; сохранный общий уровень интеллекта; умеренные

когнитивные нарушения, выявляемые при нейропсихологическом исследовании: нарушение памяти и/или других когнитивных функций (речи, зрительно-пространственных, регуляторных или других); отсутствие влияния когнитивного дефицита на повседневную активность, при возможных легких затруднениях при выполнении наиболее сложных повседневных действий; отсутствие синдрома деменции, а также предложили разделять данный синдром на ряд подклассов, в зависимости от типа преимущественного когнитивного дефицита.

УКН выявляется у 15-25% пожилых лиц – в 3-4 раза чаще, чем деменция [73; 74, 75]. Установлено прогрессирование трансформации синдрома УКН в клинически вероятную БА с нарастающей скоростью конверсии от 6-15% за 1 год до 70-80% за 10 лет [69]. Заболеваемость болезнью Альцгеймера у пациентов с синдромом УКН составляет 10-15% в год, тогда как среднестатистический показатель нарастания этого заболевания среди пожилых – 1-2% в год. По данным длительных наблюдений, риск развития деменции в течение 5 лет после установления диагноза УКН составляет 55-70%. Повышенный риск деменции отмечается у пациентов более пожилого возраста с отягощенным наследственным анамнезом по деменции, при наличии нарушений речи, атрофии гиппокампа на МРТ головного мозга, а также у носителей патологического гена АПОЕ 4 [76, 77, 78, 79, 80, 81]. Посмертные исследования головного мозга свидетельствуют о наличии гиппокампальной или медиальной темпоральной атрофии у 65% лиц, страдавших УКН [82, 83]. В большинстве случаев также обнаруживались и другие типичные патоморфологические признаки БА, такие как бета-амилоидные бляшки и нейрофибрилярные клубочки. Также было показано, что при УКН происходят значительные изменения метаболизма в срединной области височной доли, выявляемые при помощи позитронно-эмиссионной томографии [84, 85]. Несмотря на значительную гетерогенность причин УКН, полагают, что данное состояние является высоким фактором риска развития БА или другой формы деменции [86, 87, 88, 89, 90, 91]. Исследования, проведенные в Институте геронтологии, показали изменение процентного распределения людей старше 60 лет в зависимости от когнитивных возможностей – нарастание удельного веса лиц с синдромом УКН и

деменцией на фоне существенно уменьшающегося удельного веса лиц с неизмененным уровнем когнитивного обеспечения по данным MMSE. Наиболее выраженные изменения когнитивных функций, по данным MMSE, наблюдаются в интервале 71 - 75 лет. При этом почти вдвое уменьшается пропорция лиц с нормальными значениями показателя ($p < 0,01$), вдвое увеличивается пропорция людей с умеренными когнитивными нарушениями и вдвое нарастает доля лиц с признаками деменции различной степени выраженности ($p < 0,01$). Процент обследованных лиц с показателем уровня MMSE, свидетельствующем о полной сохранности когнитивных функций, существенно уменьшается с возрастом. Так, если в возрастных группах 60 – 65 и 66 – 70 лет обнаружено соответственно 46 и 41 % обследованных со значениями MMSE 29 – 30 баллов, то в группах 71 – 75, 76 – 80 лет, а также старше 80 установлено четкое снижение удельного веса людей с такими баллами до 18 – 15 % . С возрастом наблюдалось существенное увеличение людей с умеренными когнитивными нарушениями особенно в возрасте от 71 до 80 лет.

Вместе с тем, предполагается, что у ряда индивидов возможна стабилизация процесса и даже его реверсия до нормального паттерна старения ЦНС. Понимание этого обстоятельства является важным моментом в связи с возможностью своевременного адекватного терапевтического воздействия [92, 93, 94, 95; 96, 97, 98, 99].

Определенным нейрофизиологическим коррелятом когнитивного континуума может служить «кривая старения мозга», представляющая собой линию регрессии возрастной зависимости латентного периода когнитивного вызванного потенциала (КВП) Р300 для лиц без грубых неврологических и психических отклонений [100]. Первая демонстрация того, что компонент Р300 изменяется с возрастом, принадлежит Goodin, Squires, Henderson и Starr [101] которые, используя парадигму случайно возникающего события, записали КВП у нормальных здоровых испытуемых разного возраста. Эти авторы высказали предположение, что КВП могут быть полезным инструментом для исследования возрастзависимых изменений в когнитивной сфере, и что латентность Р300 может быть

чувствительным нейрофизиологическим индексом таковых изменений. Данные современных исследований также подтверждают данные о возрастном увеличении латентности появления пика Р3 КВП [102, 103]. В то же время показано, что изменения в ранних компонентах КВП гораздо меньше изменяются с возрастом. Относительно анатомических субстратов генерации Р300 до сих пор существует ряд противоречивых мнений. Кандидатами для генерирования данного потенциала являются как глубокие близкорасположенные зоны, принадлежащие к лимбической системе мозга (мндалина, гиппокамп, парагиппокампальная извилина), так и более широкие регионы мозга (задние и передние париетальные зоны коры, височно-теменная кора, поясная извилина). Современные исследования с использованием функциональной магнитной резонансной томографии в качестве детектора паттернов активации при одновременной записи Р300 продемонстрировали, что при генерации данной волны вовлекаются различные регионы мозга: фронтальная и инсулярная кора, а также париетальная и нижние височные области [104, 105]. Волна Р300 генерируется в результате возбуждающего пост-синаптического потенциала через глутаматергические нейрональные сети с вовлечением NMDA рецепторов. ГАМК и холинергические рецепторы также оказывают модулирующее влияние на активность Р300: ГАМК путем тормозных пост-синаптических потенциалов ведет к уменьшению амплитуды пиков вызванных ответов, а ацетилхолин действует как модулятор с противоположным ГАМКу действием. Системы биогенных аминов (норадреналин, дофамин и серотонин) также участвуют в модуляции Р300, однако их влияние на данный потенциал может быть менее выраженным. [106]. Запись с помощью интракраниальных электродов продемонстрировала, что по меньшей мере некоторая часть Р300 генерировалась гиппокампальными структурами медиальной височной области мозга [107].

Электронейрофизиологические особенности функционирования мозга при синдроме умеренных когнитивных нарушений изучены недостаточно, в этой связи проведено сравнительно небольшое количество исследований. До недавнего времени было продемонстрировано изменение показателей латентности КВП Р300 с возрастом, однако в связи с тем, что выделение промежуточной стадии в

когнитивном функционировании (УКН) было сделано сравнительно недавно, то вполне может быть, что в исследованные группы могли попадать наравне с когнитивно интактными пациентами индивиды с данным синдромом. С другой стороны, существует несравнимо большее количество работ, посвященных исследованиям изменений КВП Р300 при синдроме деменции [108; 109] . В таких работах показано значительное изменение параметров латентности и амплитуды Р300 у такой категории пациентов. Более того, продемонстрировано, что данная методика достаточно информативна как диагностическая процедура при тяжелой когнитивной патологии, в частности при болезни Альцгеймера. Таким образом, представляется необходимым уточнить параметры когнитивных вызванных потенциалов в парадигме Р300 в возрастном аспекте с учетом наличия у пациентов синдрома УКН.

Ведущую роль в развитии того или иного патологического состояния у лиц старшего возраста играет скорость старения организма и его функциональных систем. Факторы, определяющие скорость старения, во многом будут связаны как с началом реализации патологической программы, так и с особенностями течения патологического процесса. Поэтому определение скорости и особенностей старения той или иной функциональной системы имеет важное клиническое значение, поскольку создает предпосылки для ранней диагностики заболеваний и, следовательно, своевременного и более эффективного терапевтического вмешательства.

Динамика процесса старения характеризуется гетерохронностью. При одном и том же календарном возрасте у различных людей степень старения организма, отдельных органов и систем может быть различной. В Институте геронтологии АМН (г. Киев) был разработан метод определения функционального (биологического) возраста организма и его систем на основе количественной оценки. Биологический возраст – это величина, выраженная в единицах времени, путем соотнесения значений индивидуальных показателей биомаркеров с эталонными среднепопуляционными кривыми зависимостей изменений этих биомаркеров от календарного возраста [110].

Для оценки состояния различных систем организма в Институте геронтологии были разработаны как интегральные, так и парциальные модели биовозраста [110; 110] В настоящем исследовании использовалась парциальная модель нейрофункционального возраста (НФВ) [112]. Данная модель была разработана на основании множественной линейной регрессии с использованием наборов маркеров, существенно коррелирующих с календарным возрастом. Оценка параметра НФ возраста позволяет судить о динамике старения ЦНС, которая может быть замедленной (показатель НФВ ниже календарного возраста индивида), нормальной (показатель НФВ соответствует календарному возрасту) или ускоренной (показатель НФВ выше календарного возраста).

Показано, что возрастзависимая патология нервной системы характеризуется более высокими темпами старения как всего организма, так и отдельных функциональных систем. Так, рядом работ было продемонстрировано, что пациенты с возрастзависимой патологией характеризуются более высоким показателем биовозраста, по сравнению со здоровими лицами соответствующего возраста, т.е. имеют более высокий темп старения организа, чем возрастной контроль без патологии. Н. Б. Маньковский и соавторы [112] показали, что при нейродегенеративной патологии ЦНС, в частности у пациентов с болезнью Паркинсона, также имеет место ускоренный темп старения ЦНС. До настоящего времени в литературе отсутствуют данные об особенностях темпа старения на основании модели нейрофункционального возраста при синдроме УКН.

3. Современные стратегии улучшения функционального состоянии ЦНС при старении и возрастзависимой патологии: эмоционально- когнитивная стимуляция.

Известно, что когнитивная и эмоциональная сферы принимают участие в наиболее сложных видах приспособительной деятельности организма. Кроме того, от уровня функционирования данных систем мозга зависит особенность жизнедеятельности в процессе геронтогенеза и в конечном счете - продолжительность жизни. Известно, что в процессе старения в данных системах

мозга развиваются определенные структурно- функциональные изменения, которые могут быть причиной развития тяжелых патологических процессов, значительно снижающих адаптационные возможности старых индивидов. Следует отметить, что эмоциональные и когнитивные процессы имеют очень высокую степень интеграции. Вероятно, этим объясняется и комплексность патологии обеих систем: при нарушении в одной, в другой также возникают нарушения. С другой стороны, улучшение функционирования в одной из систем вызывает позитивные изменения в другой. Ряд работ демонстрирует, что активация т.н. мозгового резерва может препятствовать развитию таких изменений, замедлять динамику данных изменений, либо до некоторой степени реверсировать их [113, 114,115, 116]. Существуют данные, свидетельствующие об увеличение адаптационных возможностей стареющих индивидов при стимуляции эмоциональной или когнитивной сферы. Идеи улучшения функционального состояния ЦНС при старении имеют большую историю. Работами [117, 118, 119] показаны функциональные изменения ряда мозговых структур, играющих важную роль в поддержании гомеостаза, эмоциональнальной составляющей поведения и адаптации в целом, которые могут служить целями для терапевтических вмешательств. В частности, показано, что при старении происходит изменение баланса в зонах мозга, ответственных за генерирование положительных и отрицательных эмоций, с тенденцией к доминированию последних. В связи с этим, был предложен ряд экспериментальных методов стимуляции мозга для улучшения функционального состояния мозга и всего организма.

В настоящее время когнитивная стимуляция рассматривается как мощный внешний фактор, который может быть использован в качестве стресс- протекторного, геропротекторного и терапевтического воздействия на организм. Некоторые авторы полагают, что когнитивная стимуляция по своей сути является фактором гормезиса, который посредством различных молекулярно-клеточных механизмов (активация сигнальных путей мозгового фактора роста нервов, белков-шаперонов, нейромедиаторов) положительно влияет на жизнеспособность организма при старении [120]. Немногочисленные экспериментальные работы демонстрируют,

что когнитивное стимулирование положительно влияет на функциональное состояние центральной нервной системы [121, 122]. Так, Hoffman AN и соавт., 2008 [123] показали, что длительная когнитивная стимуляция в парадигме внешне обогащенной среды приводила к значительно меньшей утрате нейронов зоны CA3 гиппокампа при экспериментальной мозговой травме. Когнитивная стимуляция оказывает значительное влияние на состояние глутаматергической системы мозга. Известно, что глутаматергической системе принадлежит важная роль в обеспечении таких функций мозга, как память, обучение, феномен длительно длящейся потенциации. В свою очередь глутаматная сигнальная система зависит от адекватной работы системы транспорта глутамата, которая в гиппокампе представлена глутаматным транспортером EAAC1. Показано, что когнитивная стимуляция положительно модулирует экспресию мРНК транспортера глутамата EAAC1 в гиппокампе [124]. Максимальное улучшение параметров пространственной памяти в водном лабиринте Морриса у старых мышей было получено в случае объединения физических упражнений и когнитивной стимуляции путем обогащенной внешней среды [125]. Эффективность стимуляции продемонстрирована и в экспериментальных моделях нейродегенеративной патологии [126, 127]. Показано, что геномодифицированные мыши с экспрессией человеческих мутантных генов: пресенилин-1 и АПП (прекурсора белка-предшественника амилоида) после курса когнитивной стимуляции показали значительное уменьшение (50%) бета-амилоида в мозге [128]. Улучшение когнитивных функций у трансгенных мышей с моделью БА было отмечено при использовании когнитивной стимуляции с использованием парадигмы обогащенной внешней среды [129]. Интересным фактом является то, что терапевтический эффект может опосредоваться как посредством влияния на бета - амилоидный каскад, так и посредством других механизмов [130] Высказываются предположения о том, что когнитивная стимуляция может приводить к усилению сигнальных путей нейротрофического фактора мозга (BDNF), оказывая таким образом нейропротекторные и геропротекторные эффекты [131].

Ю. Е. Рушкевич и В. В. Безруков [132, 133] продемонстировали ряд позитивных изменений при электрической стимуляции латеральных гипоталамических зон у старых крыс. Известно, что данные зоны мозга относятся к так называемой системе вознаграждения и являются одной из зон мозга, из которых возможно вызывать реакции самостимуляции у животных. Стимулирование данных зон мозга вызывает генерирование положительных эмоциональных реакций у животных и положительные эмоции у человека. Хроническая стимуляция позитивных эмоциогенных зон мозга продемонстрировала ряд важных геро- и стресспротекторных эффектов у старых экспериментальных животных. Так, было показано, что хроническая электрическая стимуляция латерального гипоталамуса приводила к улучшении эмоциональной составляющей адаптивного поведения, а также к восстановлению баланса дофаминовой и серотониновой систем нейромедиации в ряде зон мозга. Стимуляция позитивных эмоциогенных зон гипоталамуса приводила к увеличению максимальной продолжительности жизни старых животных. Одним из важных эффектов при стимуляции положительных эмоциогенных центров гипоталамуса стал эффект улучшения способности к запоминанию, который связан с функционированием гиппокампа. Известно, что гиппокамп ответственен за нормальное функционирования всей системы памяти. Именно в гиппокампе происходят процессы, связанные с формированием и извлечением энграмм памяти, навигационной функцией, а также происходит сопоставление информации о мотивационном возбуждении, накопленном опыте и информацией о внешней среде. То есть гиппокампальные структуры являются одними из основных в реализации нормального когнитивного поведения. Известно, что нарушение функционирования данной структуры приводит к мнестическому дефициту. Также известно, что данная структура мозга характеризуется частым повреждением при старении, когда отмечается уменьшение нейронов, снижение фоновой активности, уменьшение количества синапсов, активация клеток микроглии . Значительная дегенерация гиппокампа отмечается и при когнитивной патологии у человека. Эффект улучшения запоминания у стимулированных экспериментальных животных связан

с увеличением в гиппопокампе дофамина, норадреналина, глутамата [135]. Более того, хроническая стимуляция системы положительного эмоционального подкрепления мозга способствует росту шипиков на дендритах гиппокампа, а также реверсирует дендритную стресс-индуцированную атрофию префронтальной коры [135, 136]. Также показано, что увеличение активности дофаминергической нейромедиаторной системы в гиппокампе способно усиливать бета- и тета-активность нейронов [137]. Данный механизм активации бета- и тета-ритмов гиппокампа, возникающий при стимуляции латерального гипоталамуса, играет важную роль в механизмах мнестической деятельности, поскольку показано, что гиппокампальный бета-ритм связывают с процессами потенциации и сенсорным восприятием [138], а тета-ритм является физиологическим коррелятом механизма извлечения информации из памяти. Таким образом, стимуляция зон мозга, ответственных за гененерирование положительных эмоций, оказывала значительное положительное влияние на когнитивную сферу животных. Кроме того, стимулированные животные характеризовались увеличенным уровнем концентрации тестостерона в сыворотке крови. Существуют работы, демонстрирующие положительное влияние данного гормона на поведение экспериментальных животных в лабиринте [139]. Стимуляция латеральной гипоталамической области оказывала влияние на паттерн тревожного поведения в приподнятом крестообразном лабиринте. Так, стимулированные животные характеризовались более быстрым принятием решения в анксиогенной ситуации, что свидетельствует об оптимальном уровне тревоги.

Процесс генерации положительных эмоций тесно связан с активацией эндогенной опиоидной системы. Следует отметить, что эндогенные опиоиды характеризуются плейотропным действием. Так, показано, что кроме медиации аналгетического эффекта они способны проявлять антиоксидантное действие. Важность эндогенных опиоидов хорошо демонстрируется наличием опиоидных рецепторов и сходстве общебиологических эффектов опиоидов не только у позвоночных, но даже и у беспозвоночных животных. [140, 141]. Рецепторы к морфину были обнаружены в мембранах нейронов плодовой мушки [142].

Показано влияние опиоидов на способность к ускорению регенеративных процессов в нервных волокнах, их трофическое действие на нейроны, а также способность к стимулированию пролиферации и миграции клеток глии [141]. Также было продемонстрировано, что самостимуляция, во многом связанная с опиоидной системой, усиливает процесс нейрогенеза в гиппокампе [143]. Приведенные данные и некоторые другие факты позволили выдвинуть гипотезу о возможном позитивном влиянии данных веществ на темп старения мозга и организма в целом. Т.А. Дубилей и соавт. [144] продемонстрировали, что хроническое потребление морфина по схеме, не вызывающей привыкание, повышало выживаемость старых мышей, увеличивался показатель максимальной продолжительности жизни. Прирост максимальной продолжительности жизни по сравнению с интактным контролем составил 38 %. Было показано, что добавление морфина в пищу мух дрозофил увеличивало их продолжительность жизни и функциональную активность в старости. Позитивное влияние морфиноподобных веществ у стареющих организмов показано не только в отношении функционального состояния ЦНС, но ряда других функциональных систем организма. Так, Ю. Е. Рушкевич и соавторы в своей работе продемонстрировали позитивный эффект морфина на состояние иммунной системы старых мышей [145]. Хотя эффекты морфиноподобных веществ оказывают множество позитивных эффектов на функциональное состояние систем организма, их использование в клинической практике имеет ряд существенных ограничений, связанных с опасностью возникновения зависимости и юридическими аспектами использования наркотических средств.

Тем не менее, представляется достаточно перспективным для фармакологической стимуляции когнитивной и эмоциональной сферы пожилых организмов использование препаратов, оказывающих одновременное влияние на эмоциогенные и когнитивные структуры головного мозга.

В настоящей работе в качестве экспериментальной модели для стимуляции когнитивной и эмоциональной сферы была предложена парадигма, предполагающая фармакологическое влияние на опиоидные структуры мозга, с использованием неселективного полного агониста μ, δ и к-опиоидных рецепторов -

трамадолина гидрохлорид и одновременными когнитивными тренировками животных в различных лабиринтах. Трамадолина гидрохлорид характеризуется не только влиянием на опиоидные рецепторы, но и на систему моноаминов (блокирует их обратный захват в синапсах). Трамадолин не только влияет на систему эндогенных опиоидов мозга но и проявляет ряд других эффектов, в частности антидепрессивное действие [146, 147, 148]. Рядом работ было показано, что антидепрессанты, в особенности группа селективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (серотонина, норадреналина), могут оказывать положительные эффекты у пожилых и старых индивидов, корректируя как эмоциональные, так и когнитивные нарушения. Антидепрессанты способны уменьшать апоптоз клеток гиппокампа [149, 150, 151, 152, 153] , нормализовать уровни ряда нейротрансмиттеров и гормонов (кортизола), а также способствовать уменьшению эмоциональных нарушений. Более того, ряд препаратов из ряда антидепрессантов рассматриваются как возможные геропротекторы. Данный механизм предположительно связан с оптимизацией реагирования организма на стресс. Показано позитивное влияние антидепрессантов на продукцию новых гранулярных клеток гиппокампа при стрессе (в частности, в водном лабиринте) [154]. Немаловажным фактом является то, что трамадолин, как правило, не вызывает зависимости и синдрома отмены.

Перспективными препаратами для стимуляции когнитивных функций и нормализации эмоциональной сферы могут быть лекарственные средства, обладающие многопрофильным, мультимодальным действием, поскольку процесс старения мозга и его частное проявление в виде патологических изменений в когнитивной сфере, является мультитопным и гетерохронным процессом. С учетом механизма действия, применение ноотропных лекарственных средств для стимуляции когнитивных функций при старении и синдроме УКН может представлять определенный интерес. С одной стороны можно оценить влияние таких препаратов на функциональное состояние ЦНС, а с другой с учетом известных механизмов действия лекарственных средств оценить возможные механизмы, вовлеченные в развитие возрастзависимой патологии мозга.

Среди ноотропов особое внимания заслуживает группа пирролидоновых производных [155] . Последние влияют на основные синаптические системы – холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую и глутаматергическую, которые вовлечены в патогенез когнитивных нарушений при старении [156]. Механизм нейрохимических эффектов пирролидоновыхноотропов определяется также стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т. ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов. Ряд исследований, посвященных эффективности применения ноотропных лекарственных средств продемонстрировали обнадеживающие результаты.

Новый оригинальный препарат Энтроп (N–карбамоил–метил–4–фенил–2–пирролидон) заслуживает особого внимания. Данный препарат представляет собой фенильноепроизводноерацетамового ряда. С клинической точки зрения, уникальность препарата состоит в широте его спектра действия и терапевтических доз.

В экспериментальных моделях было показано, что N–карбамоил–метил–4–фенил–2–пирролидон обладает значительно выраженным антиамнестическим действием. Данные исследования показали, что препарат оказался активным в первую очередь в отношении никотиновых холинергических и глутаматных NMDA-рецепторов. Так, под влиянием N–карбамоил–метил–4–фенил–2–пирролидона увеличивалась плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе (+65% относительно группы плацебо), никотиновых рецепторов в коре мозга (+56% относительно группы плацебо) и D3-дофаминовых рецепторов в стриатуме [157]. Таким образом, препарат оказывает фармакологическое действие на наиболее важные, с точки зрения патогенеза мнеситических нарушений, мишени.

Показано, что Энтроп улучшает процессы обучения, способствует консолидации памяти, восстанавливает и стабилизирует нарушенные интегративные функции мозга. По выраженности ноотропной активности, исследуемый препарат превосходит другие циклические производные ГАМК, в частности стандарт ноотропов - пирацетам [158, 159]. Энтроп позитивно влияет на метаболизм и

кровообращение головного мозга: стимулирует окислительно - восстановительные процессы, улучшает региональное кровообращение в ишимизированных зонах мозга, повышает утилизацию глюкозы. В экспериментальных исследованиях был продемонстрирован позитивный эффект препарата даже в модели острого ишемического и геморрагического инсульта [160, 161]. Кроме того, препарат проявляет умеренную анксиолитическую активность и антидепрессивное действие. В связи с вышеуказанными особенностями механизма действия представлялось важным изучить влияние препарата на мнестическую и эмоциональную сферу пациентов с синдромом умеренных когнитивных расстройств.

В последнее время активно начали разрабатываться методы нефармакологической стимуляции КФ, призванные оказывать терапевтический и реабилитационный эффект. Целесообразность когнитивного стимулирования распространяется на возрастзависимые когнитивные нарушения, а также широкий круг патологий, сопровождающихся нарушениями КФ: синдром гиперактивности с невнимательностью, черепномозговые травмы, цереброваскулярная патология, в том числе реабилитация после перенесенной сосудистой катастрофы, синдром умеренных когнитивных нарушений, деменции.

Как правило, использование стимуляции когнитивных функций клинически эффективно при начальных, умеренных и умеренно- тяжелых проявлениях когнитивного дефицита. Данные стратегии основываются в первую очередь на современных представлениях о феномене нейропластичности [162, 163, 164, 165]. Недавние открытия демонстрируют, что молодой, старый и поврежденный мозг обладает свойством отвечать на внутренние и внешние стимулы активацией процессов ангио-, синапто- и нейрогенеза. Экспериментальные работы с использованием когнитивного стимулирования демонстрируют увеличение синаптогенеза у стимулированных животных более чем на 150- 200%. Это особенно актуально, принимая во внимание тот факт, что показатель синаптической плотности является одним из наиболее релевантных клинических коррелятов когнитивного дефицита. Рядом экспериментальных исследований показано, что когнитивная стимуляция сопровождается увеличением нейрогенеза в гиппокампе

взрослых особей. В исследованиях с использованием методов функциональной нейровизуализации показано, что когнитивные тренировки приводят к увеличению массы и объема ряда областей мозга.

Программы когнитивной тренировки, как правило, используют нейропсихологическую парадигму. При выполнении специально разработанных заданий создаются условия для активирования определенных когнитивных функций (внимание, рабочая память, пространственная память и праксис, исполнительные функции и др.). Регулярное повторение упражнений, с нарастанием уровня сложности, приводит к значительным улучшениям не только тренируемых функций, но и т.н. флюидного интеллекта (интеллект, связанный со способностью адаптироваться к новым ситуациям, при отсутствии предыдущего опыта), а также общей функциональной активности человека. Использование компьютерной техники для программ стимуляции позволяет получать более выраженный клинический эффект. Причем, значимым является не только сам эффект стимуляции, но то, что данные позитивные изменения способны сохраняться длительное время (от 3 месяцев до нескольких лет) после ее окончания [166]. При эмоциональных нарушениях также используются ряд стимуляционных методов, например, терапия, базирующаяся на реминисценциях положительных переживаний. Кроме того, существует большое число психологических методов индукции положительных эмоций, которые используются с терапевтическим либо с собственно стимулирующим эффектом [167, 168].

Таким образом, несмотря на очевидность комплексного взаимодействия эмоциональной и когнитивной сферы, как в целостном поведении, так и при возрастзависимой патологии, одновременная когнитивно-эмоциональная стимуляция до сих по не применялась, в связи с чем оценка данного подхода как терапевтической стратегии влияния на функциональное состояние ЦНС при старении представляет значительный интерес.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных

В соответствии с задачами исследования, для изучения особенностей изменения структуры личности при старении, была обследована случайная выборка из 440 человек в возрасте от 20 до 79 лет, которая в дальнейшем была разделена на три возрастных группы (20 – 39 лет, 60 - 69 лет , 70 - 79 лет).

Для изучения особенностей функционального состояния центральной нервной системы и биологического возраста ЦНС у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН) была обследована группа из 140 человек в возрасте от 55 до 90 лет, данные сопоставлялись с показателями контрольной группы, куда вошли 40 человек. Средний возраст контрольной группы составил 70,69 ± 6 лет, средний возраст группы с УКН составил 71,5± 5,3 года.

Для сравнительной оценки нейрофизиологического состояния ЦНС у здоровых пожилых лиц без когнитивных нарушений, лиц с синдромом УКН и больных с деменцией альцгеймеровского типа было сформировано 3 группы по 40 человек в каждой. Средний возраст исследуемых групп достоверно не различался и равнялся (71,75 ± 1,6), (72,65 ± 1,8) и (73,18±1,8) годам соответственно. Средний балл теста MMSE составил для контрольной группы (29,6± 0,15), для группы с УКН (25,7 ± 0,29), и (15,7 ±1,1) баллов для группы с деменцией альцгеймеровского типа. Диагноз синдрома УКН устанавливался в соответствии с критериями Петерсена. Диагноз деменции альцгеймеровского типа был установлен на основании клинического, экспериментально-психологического и инструментального (МРТ/КТ головного мозга) исследований, критериев NINCDS – ADRDA [169] . В исследование по оценке влияния фармакологической стимуляции когнитиивно-эмоциональной сферы с применением препарата Энтроп было включено 45 испытуемых, которые были рандомизировны на две группы: активный препарат и плацебо. Средний возраст группы контроля составил 68,2 ± 5,5 лет, группа с

фармакологической стимуляцией ЦНС с использованием Энтропа имела показатель среднего возраста 67,7 ± 6,4 года.

Влияние нефармакологической когнитивно-эмоциональной стимуляции на функциональное состояние ЦНС у лиц с синдромом УКН было оценено в группе из 50 человек пожилого возраста 67,9 ± 5,1 с УКН, рандомзированной в исследовательскую и контрольную группы по 25 человек каждая. Исследуемые параметры были изучены в до и после эмоционально- когнитивной стимуляции.

Все пациенты подвергались общеклиническому и неврологическому обследованию. У обследованных индивидов с синдромом УКН определялся когнитивный дефицит, клинически манифестировавший легким ухудшением познавательной деятельности и связанным с этим функциональным ухудшением, которое приводило к трудностям в выполнении сложных видов профессиональной и социальной активности, иногда сопровождавшийся тревогой. Наблюдались повторяющиеся трудности в работе, затруднения в речи и ориентировке в малознакомой местности, заметные членам семьи и сотрудникам, нерезкие нарушения памяти, выявляющиеся при нейропсихологическом и нейрофизиологическом обследовании. Данные анамнеза, общего и специального обследования свидетельствовали об отсутствии интоксикации, метаболического или системного заболевания, которые могли бы быть причиной нарушения церебральных функций. В исследование не включались пациенты с УКН, имеющие очаговую неврологическая симптоматику. Данные МРТ или КТ головного мозга позволяли проводить дифференциальную диагностику и исключить индивидов с объемными процессами, системными сосудистыми поражениями ЦНС.

Кроме того, для решения поставленных задач были применены специальные методы исследования когнитивной деятельности, эмоциональных нарушений, биоэлектрической активности головного мозга.

2.2 Характеристика экспериментальных животных

Экспериментальная часть работы выполнена на старых (28 мес.) самках линии Вистар. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Характеристика групп животных приведена в таблице 2.1

Таблица 2.1

Распределение экспериментальных животных в зависимости от вида исследования.

Методы обследования	***Группы экспериментальных животных***			
	Контрольные группы		**ЭКС**	Всего
	Наивный контроль, n	**Когн.Стим.** + физ. р – р, n	(Когн.Стим. + трамадолин) , n	
Водный лабиринт Морриса	20	20	20	**60**
Радиальный водный лабиринт				
Крестообразный приподнятый лабиринт				
Тест вынужденного плавания				

2.3 *Клинические методы исследования*

Одним из интегральных показателей какой-либо системы является уровень ее функции. Для оценки степени ухудшения уровня функционирования различных систем организма при старении в Институте геронтологии была предложена

концепция биологического возраста, а также разработаны инструменты для его оценки. Причем были разработаны методики оценки как для организма в целом, так и для его отдельных функциональных систем - парциальные модели биовозраста. Для оценки темпа старения центральной нервной системы в настоящей работе была использована парциальная модель нейрофункционального биологического возраста. Данная модель была разработана на основании множественной линейной регрессии с использованием наборов показателей, существенно коррелирующих с календарным возрастом. Для показателя нейрофункционального возраста (НФВ) уравнение регрессии имело вид:

НФВ = 85,5-0,25**СЦТ**-0,16**СП**+0,19**ЗП**, для мужчин и

НФВ = 64,4+0,014**УР**-0,19**СЦТ**-0,04**СП**+0,56**ЗП** для женщин, где

СЦТ: *показатель символ-цифрового теста Векслера*, **СП**: *показатель слуховой памяти*, **ЗП**: *показатель зрительной памяти*, **УР**: *показатель умственной работоспособности* на основе выполнения экспериментальных заданий по таблицам Шульте, а цифровые значения – коэффициенты регрессионного уравнения.

Показатель зрительной памяти определялся с помощью пробы, при которой 8 чисел в интервале от 1 до 25 визуально предъявлялись испытуемым в течение 20 секунд. Задача состояла в устном воспроизведении испытуемым ряда цифр в том же порядке, в котором они были предъявлены. В случае необходимости, испытуемому предъявляли ряд цифр на 5 секунд, для правильного запоминания. Регистрировался номер попытки, при которой удавалось правильно полностью воспроизвести ряд цифр. Затем испытуемый должен был устно воспроизвести указанные числа в той же последовательности. Если это не удавалось с первого раза, ряд чисел показывали повторно до тех пор, пока все числа не были названы [].

Слуховая память определялась с помощью пробы запоминания 10 слов- имен существительных [170]. Вслух зачитывались 10 слов. Испытуемому предлагалось 10 попыток воспроизведения, при которых учитывалось общее количество воспроизведенных слов.)

Субтест символ-цифрового кодирования теста оценки интеллекта взрослых Векскслера (“Шкала Векслера для измерения интеллекта взрослых” – WAIS) [171] заключался в выполнении испытуемым кодирования условленными символами предъявленных цифр в течение 90 секунд. Подсчет баллов производится по количеству правильно закодированных символов. Максимально возможный балл – 90. Данный субтест невербального интеллекта требует прежде всего сохранности визуальной перцепции и праксиса, зрительно-моторной координации, а также точности и быстроты реакций; он характеризует зрительную память, обучаемость и активность испытуемых.

Показатель внимания/умственной работоспособности, тренируемости и утомляемости определялся с помощью таблиц Шульте, на которых изображено 25 цифр в случайной последовательности по 5 в ряд, от 1 до 25. Испытуемый должен был найти и указать цифры в порядке возрастания (от 1 до 25), как можно быстрее. Учитывалось время выполнения задания в секундах [172].

Для оценки особенностей когнитивного функционирования испытуемых проводилась оценка биоэлектрической активности головного мозга с помощью метода когнитивных вызванных потенциалов. При этом была использована система компьютерной энцефалографии NeuroCom, разработанная в НТЦ радиоэлектронных медицинских приборов и технологий «ХАИ-МЕДИКА» при Национальном аэрокосмическом университете «ХАИ». Конфигурация комплекса NeuroCom: электроэнцефалограф, персональный компьютер типа IBMPC (PentiumIV, 256 Мбайт ОЗУ, 4 Гбайт свободного дискового пространства, адаптер графики SVGAc возможностью одновременного подключения 2-х мониторов), инсталляционний диск программного обеспечения. На аппаратном уровне в качестве регистратора биопотенциалов используется 19-канальный ЭЭГ-усилитель биопотенциалов с монополярной регистрацией сигналов отведений, минимальными приведенными ко входу шумами (0,8 мкВ, р/р) и подавлением синфазной помехи > 140 дБ, что позволяет использовать неэкранировавнное помещение для установки комплекса. Сопряжение усилителя с компьютером осуществляется по оптическому изолированному стандартному интерфейсу RS – 232, что гарантирует полную

гальваническую изоляцию пациента от компьютера, рассчитанную на напряжение не менее 7 мкВ. Во время исследования испытуемые находились в удобной позе, полулежа, чтобы свести к минимуму напряжение мышц тела, особенно, головы и шеи.

Методика когнитивных вызванных потенциалов (КВП) Р300 основана на подаче в случайной последовательности серии из 2- х стимулов, среди которых есть целевые и альтернативные, которые нерезко отличаются по параметрам друг от друга [**173, 174**, 175]. При обычном выделении этих стимулов без их распознавания, регистрируются длиннолатентные вызванные потенциалы – V волна. В случае, если испытуемым будет дана инструкция, что на целевой стимул нужно обратить внимание (опознать или подсчитать количество стимулов), и при этом целевой стимул будет подаваться редко в ряду альтернативных, то в таком случае, при выделении и усреднении редких стимулов на графике КВП появляется большая позитивная волна в области 300 - 600 мс, которая и называется пиком Р3 или Р300. Данная модификация выполнения методики когнитивных вызванных потенциалов носит название парадигмы со случайно возникающими событиями (odd ball paradigm). В данной работе была использована методика со звуковыми стимулами. Для съема когнитивных вызванных потенциалов использовали электроды С3 и С4 международной системы расположения ЭЭГ электродов 10-20, в качестве референтов использовали ушные электроды А1/А2, а в качестве заземления-электрод Fpz. Применяли ограничение сигнала, превосходящего по амплитуде 100 мкВ. Для исключения артефактов использовался алгоритм ICA (independent component analysis - анализ независимых компонент). Для целевого стимула (количество появления которого учитывалось испытуемыми) использовали звуковой тон с частотой 2000 Гц, и 1000 Гц для незначимого стимула, при интенсивности около 60 дБ для обоих стимулов. Частота появления целевого тона при исследовании составила 20 % от общего числа стимулов. Межстимульный интервал составил 2 секунды, эпоха анализа 750 - 1000 мс. Полоса пропускания биоусилителя от 0,01 до 70 Гц. Основными показателями для анализа когнитивных вызванных потенциалов служили параметры латентности и амплитуды

компонентов комплекса вызванных ответов. Оценивали латентность появления пиков N2, P3, N3 и соответственно, их амплитуду. Измерение амплитуды проводилось от пика до пика. По своей сути метод оценки КВП представляет собой отражение особенностей переработки поступающей в мозг извне информации. Данный процесс тесным образом связан такими когнитивными феноменами, как кратковременная и рабочая память.

МТМО (MMSE)- Мини-тест ментального обследования) является одним из наиболее часто используемых в современных исследованиях тестов для оценки общего ментального статуса [176, 177]. MMSE состоит из ряда субтестов, которые позволяют быстро и эффективно оценить ориентировку во времени, месте, состояние кратковременной, долговременной памяти, функцию речи, гнозиса, праксиса. В тесте MMSE выделяют шесть блоков: 1) ориентировка в месте; максимальная оценка - 5 баллов; 2) ориентировка во времени. Максимальное количество баллов – 5; 3) фиксация и непосредственное воспроизведение. Максимальное количество баллов – 3; 4) внимание и арифметический счет; максимальная оценка - 5 баллов; 5) воспроизведение 3-х слов после переключения внимания (кратковременная память); максимальная оценка - 3 балла; 6) речь и праксис; максимальная оценка - 9 баллов; максимальная оценка всего теста - 30 баллов. Оценка от 30 до 28 баллов соответствует условной норме; от 27 до 24 баллов – умеренному когнитивному снижению; от 23 до 18 - “мягкой” деменции; от 17 до 10 баллов - умеренной, и ниже 10 баллов - тяжелой деменции.

Тест рисования часов проводился согласно методике Sunderland T и соавт 1989

16-факторный опросник Кеттелла

Методика многостороннего исследования личности предназначена для количественного (наравне с качественным) определения структурных компонентов личности, таких, как характерологические особенности, тип реакции на стресс, адаптивные и компенсаторные возможности индивида, особенности поведения и межличностных отношений, социальная направленность, а также установление особенностей его психического состояния в момент обследования. При этом, черты

личности во многом определяются особенностями когнитивных и эмоциональных функций центральной нервной системы индивида, поскольку именно данные функции играют ключевую роль во взаимодействии организма с окружающей средой.

Для оценки психологических свойств личности использовался 16-факторный личностный тест Кэттелла (форма В) [178, 179]. , адаптированный сотрудниками Ленинградского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева. Методика выявляет широкий спектр важных особенностей личности по формальному принципу, без вмешательства исследователя [179]. Используемый тест позволяет достаточно полно охарактеризовать личностную структуру испытуемого [22, 178]. Кроме того, некоторые факторы содержат информацию не только о личностных свойствах, но и об индивидуально-типологических характеристиках.

Опросник включает в себя 187 суждений. Испытуемому предлагалось ответить, как бы он поступил в определенных ситуациях, исходя из трех предлагаемых вариантов. Каждому из ответов соответствует определенное количество баллов, которое затем суммировалось по каждому из 16 факторов теста. Каждый фактор характеризует группу близких психологических черт или свойств:

A-коммуникабельность (замкнутость - общительность),

B- сообразительность (низкий интеллект - высокий интеллект),

C- стабильность (невротическая эмоциональность-эмоциональная устойчивость),

E-доминирование (подчиненность - властность, покорность -доминирование),

F- беззаботность (озабоченность - беспечность),

G- совестливость (низкая - высокая),

H- социальная предприимчивость (робость - смелость),

J- чуткость характера (твердость - мягкость),

L- подозрительность (доверчивость - недоверчивость),

M- деловитость (практичность - непрактичность),

N- рассудительность, тип мышления (прямолинейность - гибкость),

O- тревожность (спокойствие - беспокойство),

Q1- стереотипность мышления, открытость к изменениям (консерватизм - радикализм),

Q2 – социабельность (коллективизм - индивидуализм),

Q3- самоконтроль (низкий - высокий),

Q4 - внутренняя напряженность (низкая – высокая) .

Полученные результаты оценивались в баллах в диапазоне между крайними их альтернативами; количество баллов для факторов A, G, I, L, N, Q1, Q2, Q3 составило 0-20, для факторов C, E, F, H, M, O, Q4: 0-26, для фактора B: 0-13. Отклонения от средних значений факторов характеризуют личность испытуемого на основании интерпретации той из альтернатив, в сторону которой направлено это отклонение.

Важными свойствами, которые могут характеризовать особенности эмоциональной сферы пожилого человека, особенно с учетом возможной возрастзависимой патологии, являются такие как, тревожность и депрессивность. Для оценки данных проявлений со стороны эмоциональной сферы в данной работе были использованы тест гериатрической шкалы депрессии и тест тревожности Спилбергера.

Гериатрическая шкала депрессии

Количественная оценка эмоциональных нарушений проводилась при помощи Гериатрической шкалы депрессии (ГШД) [180]. Гериатрическая шкала депрессии представляет собой список вопросов, положительный или отрицательный ответы на которые оцениваются как значимые для диагностики депрессивных состояний и оцениваются в 1 балл. Нами был использован вариант ГШД, который содержит 15 вопросов. В данном варианте шкалы оценка, равная 6 баллам и больше, может свидетельствовать о наличии депрессивного синдрома [181]. Гериатрическая шкала депрессии представляет собой надежный и валидный самооценочный скрининговый инструмент для выявления депрессии в пожилой популяции. Данная шкала обладает высокой чувствительностью и специфичностью, которые ранжируются от 82% до 90% и от 75% до 94% соответственно [182]. Шкала нашла широкое применение при скрининге депрессии у пожилых людей с различной патологией [183, 184 , 185].

Шкала тревожности Спилбергера - Ханина

Шкала личностной и реактивной тревожности Спилбергера –Ханина [186] представляет собой весьма надёжный и информативный инструмент для измерения тревожности как свойства личности и состояния в какой-либо определённый момент (в прошлом, настоящем, будущем). Шкала Спилбергера–Ханина состоит из 40 вопросов, 20 из которых характеризуют реактивную тревожность (опросник «А»), а остальные — личностную тревогу (опросник «Б»). Испытуемому предлагалось ответить на вопросы, исходя из того, как он себя чувствует в настоящий момент (реактивная тревожность, 1–20 вопросы) и как он себя чувствует обычно (личностная тревожность, 21–40 вопросы). На каждый вопрос возможны 4 варианта ответа по степени интенсивности реактивной тревожности (вовсе нет; пожалуй, так; верно; совершенно верно) и по частоте выраженной личностной тревожности (почти никогда; иногда; часто; почти всегда). Для снижения вероятности образования, установки на положительные или отрицательные вопросы в каждый из опросников включено примерно одинаковое число суждений, характеризующих высокую и низкую степень тревожности. Ответ «1» на высокотревожные вопросы означает отсутствие либо лёгкую степень тревожности, а отметка «4» — высокую тревожность. При обработке результатов бальные оценки в этих вопросах имеют обратную направленность. В шкале реактивной тревожности это вопросы 1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20; в шкале личностной тревожности это вопросы 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39. *Уровень реактивной тревожности* определяется по формуле:

Тр = Ерп – Ерo + 50, где Тр — показатель реактивной тревожности; Ерп — сумма баллов по прямым вопросам (3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 18); Ерo — сумма баллов по обратным вопросам (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20).

Уровень личностной тревожности вычисляется по формуле:

Тл = Елп – Ело + 35, где Тл — показатель личностной тревожности; Елп — сумма баллов по прямым вопросам (22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40);

Ело — сумма баллов по обратным вопросам (21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Показатель ниже 30 баллов свидетельствует о слабой тревожности, от 31 до 45 баллов — умеренной, свыше 45 баллов — высокой.

Шкала памяти Векслера

Шкала памяти Векслера (WMS-R) состоит из обычно употребляемых для исследования памяти методик; с их помощью определяется состояние кратковременной и долговременной памяти, оценивается логически - смысловая и ассоциативная память, характеризуется способность к репродукции зрительных образов. При этом учитывается состояние активного внимания, возможности воспроизведения привычного ряда и его деавтоматизации [187].

Шкала памяти Векслера состоит из серии методик, состоящей из 7 методик - субтестов. Исследование по ним проводится в один прием и регистрируется на специальном бланке.

I субтест заключается в *проверке* знания обследуемым *личных и общественных данных.* Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл. Максимально в этом субтесте обследуемый может набрать 6 баллов.

II субтест - *определение ориентировки*. Проверяется знание обследуемым текущего года, месяца, дня, где он в настоящее время находится, в каком городе. Оценка ответов та же, что и в предыдущем субтесте. Максимальный результат - 5 баллов.

III субтест - *психический контроль* состоит из трех заданий.

Первое - отсчитывание от 20 в обратном порядке.

Второе - повторить по памяти алфавит от А до Я.

Третье задание - называние чисел от 1 до 40 через 3 единицы. Если задание по отсчитыванию от 20 выполнено без ошибок и за время до 30 с, результат оценивается в 2 балла, при наличии одной ошибки, но за то же время - 1 балл. При правильном выполнении задания быстрее чем за 10 с результат оценивается в 3 балла. При воспроизведении алфавита без ошибок за время от 10 до 30 с - 2 балла, если допущена одна ошибка, но время на выполнение задания не превышено, - 1 балл. Безошибочное выполнение задания менее чем за 10 с - 3 балла. Счет до 40 без ошибок за 20 - 45 с оценивается в 2 балла. При одной ошибке и при своевременном

выполнении задания за время до 20 с к оценке прибавляется дополнительный балл. Максимальная оценка результатов в III субтесте - 9 баллов.

IV субтест направлен на *проверку логической памяти* и сводится к запоминанию двух рассказов. В каждом рассказе можно выделить 23 смысловые единицы. Пересказ тщательно записывается. Отмечается количество репродуцированных обследуемым смысловых единиц по каждому рассказу, затем подсчитывается среднее арифметическое. Максимальная оценка в субтесте - 23 балла.

V субтест - *воспроизведение цифр в прямом и обратном порядке* - аналогичен одному из субтестов метода Векслера для исследования интеллекта. Обследуемому зачитывают ряд цифр. В каждом последующем ряду на одну цифру больше, чем в предыдущем. В первом ряду содержится 4 цифры, расположенные в случайном порядке, в последнем - 8 цифр. Исследующий отмечает последний ряд, который обследуемому удалось воспроизвести. Затем дается инструкция воспроизводить ряды цифр в обратном порядке. Предполагая наличие у обследуемого интеллектуального снижения, инструкцию можно подкрепить примером. Во второй серии опыта количество цифр в ряду нарастает от 3 к 7. И здесь аналогично регистрируются результаты. Оценка по субтесту производится сложением результатов, полученных в обеих сериях. Максимальная оценка в этом субтесте 15 баллов. Если обследуемый не в состоянии воспроизвести в обратном порядке ряд из 3 цифр, ему предлагают повторить таким способом 2 цифры и результат оценивают в 2 балла.

VI субтест - *визуальная репродукция*. Обследуемому предлагают посмотреть на четыре геометрических рисунка. Экспозиция - 10 с. Затем он должен воспроизвести их на бланке опыта. Оценка производится следующим образом. В фигуре А - наличие двух перекрещенных линий с флажками, независимо от их направленности - 1 балл; правильно поставленные по отношению друг к другу флажки - 1 балл; точность, равные линии, поставленные под правильным углом, - 1 балл. Максимум - 3 балла. В фигуре Б - большой квадрат с двумя диаметрами - 1 балл; четыре малых квадрата в большом квадрате - 1 балл; два диаметра со всеми мелкими квадратами - 1 балл; 16 точек в малых квадратах - 1 балл; точность в пропорциях - 1 балл.

Максимум - 5 баллов. При наличии лишних линий результат оценивается 3 баллами. В фигуре В1 - маленький прямоугольник в большом - 1 балл; все вершины внутреннего прямоугольника соединены с вершинами наружного - 1 балл; маленький прямоугольник точно размещен в большом - 1 балл. Максимум - 3 балла. В фигуре В2 - открытый прямоугольник с правильным узлом на каждом краю - 1 балл; правильно воспроизведенные центр и правая или левая сторона - 1 балл; правильная фигура за исключением одного узла - 1 балл; правильно воспроизведенная фигура в приблизительно верных пропорциях - 3 балла. Максимум 3 балла. Общая максимальная оценка результатов по VI субтесту - 14 баллов.

VII субтест - *парные ассоциации*. Обследуемому зачитывают 10 пар слов, близких или отдаленных в ассоциативном отношении. Первые 6 пар – «легкие ассоциации», вторые 4 пары – «трудные ассоциации». При первом прочтении они расположены вперемешку. Затем трижды, каждый раз в другом порядке, зачитывают первые слова каждой пары и проверяют запомнившиеся ассоциации. Пауза между сериями - 10 с. Как правильный учитывается ответ в течение 5 с.

2.3.1 Эмоционально-когнитивная стимуляция у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений.

С целью изучения возможности улучшения функционирования ЦНС у пожилых пациентов с УКН, а также изучения возможного влияния на динамику старения ЦНС, в настоящем исследовании была использована парадигма мультимодальной эмоционо-когнитивнные стимуляции. Эмоционально-когнитивная стимуляция (ЭКС) у пациентов проводилась в течение 30 дней, в ежедневных 1,5 - часовых тренировочных сессиях. Каждая сессия начиналась с индукции у испытуемых положительного эмоционального состояния, которое достигалось с помощью специально подобранных видео -фрагментов и ряда психологических техник. После чего проводилась собственно когнитивная тренировка с помощью компьютерной программы «Train the brain», Carlo Erba Pharmitalia, в которой осуществлялась стимуляция функций рабочей памяти,

кратковременной памяти, пространственной памяти, времени реакции и ассоциативной памяти. На экране компьютера симулировались определенные задания, требующие ответной реакции человека с использованием клавиатуры и мыши. Данная программа сконструирована таким образом, что позволяет одновременно со стимуляцией осуществлять количественную оценку параметров выполнения заданий. Тренировка проходила с нарастанием уровня сложности выполнения заданий. Так, в программе были использованы следующие задания.

Время реакции. Использовали 3 задания с оценкой времени реакции: первый тест состоял в простой реакции на невербальный целевой стимул, второй тест состоял в усложненной реакции выбора невербального целевого стимула из двух возможных, третий тест ассоциировался с моторным ответом на определенное трехзначное число.

Память на частоту событий. Задание состояло в правильном запоминании частоты появления определенных предметов. Процесс, вовлеченный в оценку (частоты появлений) очень важен для поддержания эффективного рационального контакта с течением внешних событий.

Память на временную последовательность событий. Данный тест в некоторой степени был сходен с тестом, оценивающим частоту событий. Пациент, просмотрев серию картинок, должен был ответить на вопрос, какой предмет появился первым в серии, или какой предмет появился в серии последним.

Пространственная память. В данном тесте пациенту предлагалось идентифицировать на экране позицию игральной карты, после того как 4 карты показывались на короткое время и потом переворачивались «рубашкой» к пациенту.

Ассоциативная память. Данное задание состояло в соотнесении определенных лиц и имен, а также их запоминании. Нарушение узнавания лиц отмечается с возрастом, еще сложнее ассоциировать конкретное лицо с конкретным именем. Тест был призван усилить процессинговые способности в распознавании лиц у пациентов с УКН.

Пациенты, принявшие участие в данном фрагменте исследования, за 1 месяц до начала когнитивной тренировки и на протяжении когнитивной стимуляции не

принимали ноотропных лекарственных средств, антидепрессантов, нейролептиков, вазоактивных препаратов.

2.4 *Экспериментальные методы*

В качестве модели - аналога эмоционо-когнитивной стимуляции (ЭКС), используемых у людей, для животных была разработана экспериментальная модель, предусматривающая сочетанное воздействие когнитивных тренировок (когнитивная стимуляция с помощью тренировок в водном лабиринте Морриса и радиальном водном лабиринте) и активации положительных эмоциогенных зон мозга с помощью агониста опиоидных рецепторов (трамадолина гидрохлорида). Так же, как и в случае с людьми, тренировочные модели отчасти служили и диагностическими инструментами (лабиринты Морриса и радиальный водный лабиринт). Модельные системы водных лабиринтов позволяют оценить различные аспекты функционирования системы памяти (долговременная и рабочая память, элементы пространственной памяти), особенности формирования навыков обучения новым поведенческим стратегиям. Для оценки состояния эмоциональной сферы у экспериментальных животных в настоящей работе использовались тесты-модели тревожного и депрессивного поведения: крестообазный приподнятый лабиринт и тест вынужденного плавания Порсолта.

Водный лабиринт Морриса (ВЛМ)

ВЛМ представляет собой бассейн диаметром 1,8 метра и высотой бортов 50 сантиметров. Внутренние стенки и дно бассейна окрашены в черный цвет. В бассейн наливалась вода, температура которой поддерживалась в пределах 26 ± 1 градусов Цельсия. Уровень воды в емкости был равен 35 сантиметрам. В бассейн помещалась платформа «Т»-образной формы высотой 34 см, с площадкой в горизонтальной плоскости диаметром 10 см. Платформа была выполнена из плексигласа и также окрашена в черный цвет. Поверхность горизонтальной площадки покрыта полимерной сеткой для лучшего удержания на ней экспериментальных животных. Поверхность бассейна была условно разделена на 4 равных сектора - квадранта. Площадка размещалась в середине одного из них, на расстоянии 30 см от борта бассейна. По периметру над емкостью были размещены

различные предметы, которые являлись внелабаринтными ориентирами. Над поверхностью бассейна помещалась видеокамера, ведущая запись эксперимента.

Экспериментальные животные помещались в комнату для тестирования за 30 минут до начала эксперимента.

Задача экспериментального животного в ВЛМ заключалась в нахождении в бассейне скрытой под водой платформы, поверхность которой находилась на 1 см ниже поверхности водного зеркала бассейна [188] .

Животное помещалось в наполненный водой бассейн, мордой обращенной к периметру. Каждая последующая попытка в тренировочной сессии предполагала псевдослучайную последовательность выбора точек ввода животного в лабиринт. Животному позволялось плавать в бассейне со скрытой под поверхностью воды площадкой до тех пор, пока оно случайно ее не находило, но не более 90 секунд. Найденной платформа считалась в случае, если животное пребывало на ней не менее 2-х секунд. Когда животное пересекало платформу либо моментально спрыгивало с нее, то нахождение платформы не засчитывалось и животному позволялось плавать далее. При нахождении платформы животному позволяли оставаться на ней в течение 15 секунд, после чего попытка считалась завершенной и животное перемещалось обратно в клетку. В случае, если животное не находило спрятанную под водой платформу за отведенное время, то экспериментатор вынужденно помещал животное на нее, при этом латентность нахождения устанавливалась равной 90 секундам. С каждым животным повторяли данную процедуру 8 раз в первый и второй день исследования и 4 раза в последующие дни. Все это время положение скрытой платформы не изменялось. В каждом тренировочном заплыве регистрировалась время нахождения животным скрытой платформы.

Пробная сессия осуществлялась на 14 день таких тренировок. Она проводилась аналогично тренировочным попыткам, за исключением того, что сама платформа убиралась из бассейна. Данная сессия состояла из 2-х попыток, результаты которых усреднялись.

В пробной сессии оценивались следующие параметры: время нахождения животного в целевом квадранте, высчитывался % времени нахождения животного в

целевом квадранте, а также рассчитывался процент от общего времени пребывания в целевом квадранте) в зоне, органиченной виртуальной окружностью диаметром 20 см на месте удаленной скрытой платформы).

Радиальный шестилучевой водный лабиринт (РВЛ)

Радиальный шестилучевой водный лабиринт (РВЛ) представляет собой модификацию водного лабиринта Морриса (ВЛМ), которая состояла в разделении всей площади водного резервуара на шесть расходящихся от центра водных рукавов, в один из которых помещалась платформа находящаяся на 1 см ниже поверхности водного зеркала. Центральный участок лабиринта оставался свободным.

Шестилучевой радиальный водный лабиринт в используемой парадигме позволяет оценить рабочую память у животных [189, 190, 191] .

Тренировка в РВЛ заключалась в нахождении животным скрытой под водой платформы, находящейся в одном из 6 рукавов лабиринта. Местоположение скрытой платформы менялось ежедневно. Животные получали ежедневно по 8 или 4 попытки нахождения платформы ежедневно, в зависимости от дня тестирования (см. в пункте КЭС у животных). В ходе данной процедуры подсчитывалось количество ошибок, допущенных животным в каждом заплыве при поиске скрытой платформы в радиальном водном лабиринте. Количество ошибок выбора целевого рукава в ежедневных сессиях усреднялось. В последний день таких тренировок спустя 30 минут после последней тренировочной попытки проводилась сессия отсроченного вспоминания местоположения платформы всеми группами животных, состоявшей из 2-х попыток, результаты которых также были усреднены.

Крестообразный приподнятый лабиринт

Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт» является одним из наиболее общепринятых тестов для оценки эмоционального состояния экспериментальных животных и позволяет оценить: тревожность, параметры оценки риска, исследовательскую активность, эмоциональное состояние, двигательную активность [192]. Приподнятый крестообразный лабиринт состоит из 4-х рукавов

длиной 0,5 м, скрепленных под прямым углом и поднятых на высоту 1 м. Два противоположных рукава открыты, а два других имеют стенки высотой 50 см. Животных помещали на центральную площадку лабиринта и в течение 5-ти минут регистрировали поведенческую активность животного. Учитывали следующие параметры: число заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта, количество вертикальных стоек, совершенных животным за весь период тестирования в лабиринте.

Тест вынужденного плавания

Тест вынужденного плавания Порсолта - модель депрессивного поведения [193]. Позволяет оценивать эмоциональную составляющую поведения при моделировании ситуации, когда животное вынуждено плавать, при отсутствии возможности избежать данной ситуации (при отсутствии возможности выхода из воды). Исследование проводилось в стеклянном цилиндре, высотой 90 см и диаметром 40 см. Данная емкость наполнялась водой до уровня 35 см. Температура воды поддерживалась на уровне 26±1 ^{0} С. Животное аккуратно помещалось в емкость с водой и в течение 5 минут оценивались особенности его плавательного паттерна. В частности, оценивались параметры: длительность периодов активного плавания, пассивного плавания, периоды полной обездвиженности а также латентность появления первого периода обездвиженности. Под периодом обездвиженности или «зависанием» подразумевалась поза животного, характеризующаяся полным отсутствием плавательных движений при пассивном удержании головы над водой. Данный тест выполнялся последним в серии экспериментов.

2.5 Эмоционально-когнитивная стимуляция (ЭКС) у животных.

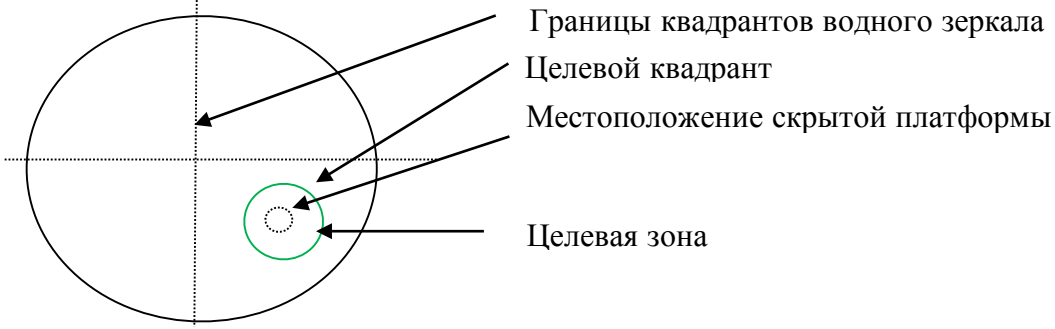
Особенность разработанной парадигмы состояла в том, что в ней применялось сочетанное воздействие на на эмоциональную и когнитивную сферу животных. Данный подход был реализован с помощью комбинации внутрибрюшинных инъекций атипичного опиоидного агониста (трамадолина гидрохлорид), с последующей тренировкой животных в водном лабиринте Морриса и шестилучевом

радиальном водном лабиринте. В соответствии с задачами исследования было выделено три группы экспериментальных животных. Основная группа (**ЭКС**) подвергалась введению трамадолина гидрохлорида с последующими тренировками в водном лабиринте. Препарат вводился внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг ежедневно, на протяжении всего периода стимуляции за 30 минут до начала тренировок в моделях. Контролем служили две группы животных. Первая из них подвергалась только когнитивной стимуляции (тренировкам в лабиринтах) с введением по аналогичной схеме и объему основной группы физиологического раствора (КС), вторая контрольная группа (К) представляла группу наивного контроля и не получала ни когнитивных тренировок, ни препарата.

Поскольку оценка когнитивных особенностей животных с использованием ВЛМ и РВЛ предполагает знакомство животных с тестом, то животные контрольной группы (К) в течение первых 2-х дней тестирования в ВЛМ и РВЛ также получали аналогичное количество тренировок, что и животные основной (**ЭКС**) и группы с когнитивными тренировками (КС). Схема эмоционально-когнитивной стимуляции заключалась в следующем. Животные в течение первых 2-х дней тренировались находить скрытую под водой платформу в стандартном ВЛМ. При этом животные всех трех экспериментальных групп получили по 8 тренировочных сессий ежедневно. После чего, начиная с 3-го дня, животные основной (**ЭКС**) и группы с когнитивной стимуляцией (КС) получали 4 ежедневных тренировочных сессии в ВЛМ. Животные контрольной группы (К) помещались в ВЛМ и просто плавали там в течение 90 секунд, без необходимости нахождения скрытой платформы (она была убрана из бассейна). На 12-й и 13-й день исследования, для проведения сравнения поведения животных в ВЛМ, все группы получили 4 одинаковые тренировочные сессии. Пробная проводилась на 14 день эксперимента и состояла из 2-х попыток, результаты которых усреднялись. Во время данной сессии платформа убиралась из бассейна. Пробная попытка отражала запоминание животным локализации места нахождения платформы.

В ходе выполнения данных тестовых проб регистрировались такие параметры как: время нахождения животного в целевом квадранте(выраженного в процентах

от общего времени пробной попытки) и время плавания животного в т.н. «целевой зоне» (время нахождения животного в границе, ограниченной виртуальной окружностью диаметром 20 см, центр которой соответствовал местоположению центра платформы, выраженного в процентах от времени плавания в целевом квадранте) Рис. 2.1 Схема водного лабиринта Морриса



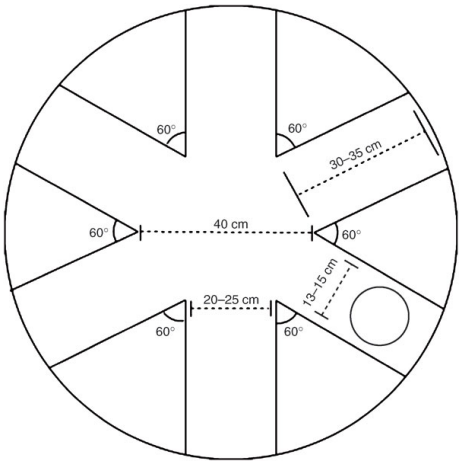


Рис. 2.2 Схема 6-лучевого водного лабиринта Морриса

После прохождения пробных сессий в ВЛМ, когнитивная часть стимуляции была изменена на тренировки в радиальном шестилучевом водном лабиринте (РВЛ) [194].

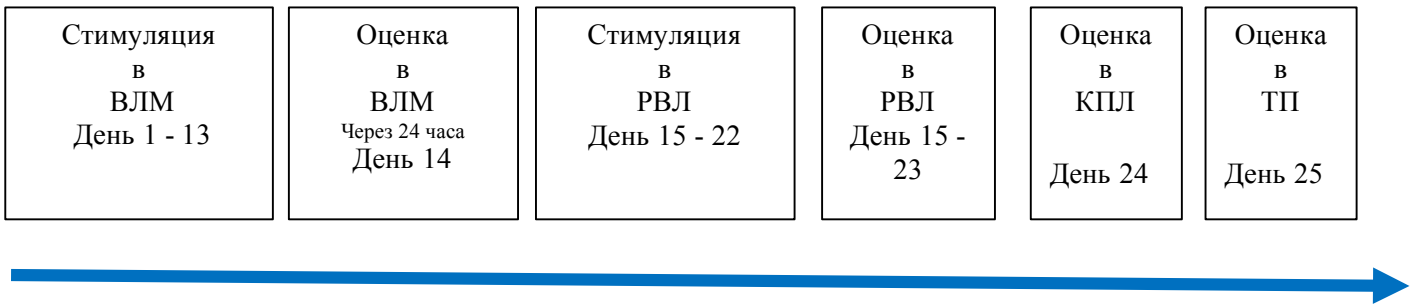
В течение первых двух дней использования радиального водного лабиринта (14-й и 15-й день эксперимента), тренировочные сессии получили все три группы животных, после чего в последующие дни исследования (с 16-го по 21-й день) тренировки в РВЛ продолжили животные с эмоционально-когнитивной стимуляцией (**ЭКС**) и когнитивной стимуляции (КС). Животные контрольной

группы продолжали простое плавание в РВЛ, без необходимости нахождения скрытой платформы.

Животные с КТ и ЭКС ежедневно совершали по 8 тренировочных заплывов и по 1-й пробной сессии, состоявшей из 2-х заплывов, результаты которой усреднялись. С 22-го по 23-й день эксперимента к тренировочным сессиям подключалась группа наивного контроля (К), которая выполняла задание аналогичное другим двум группам (КС и **ЭКС**). В эти дни всем животным были проведены 4 тренировочные и одна пробная сессия. Пробная сессия проводилась в тот же день через 30 минут после последнего тренировочного заплыва и также состояла из 2-х заплывов, результаты которых были усреднены.

По окончании тренировок в радиальном водном лабиринте всем трем группам животных, участвующих в эксперименте, проведены тестовые исследования в моделях, оценивающих эмоциональной сферу: крестообразно-приподнятом лабиринте (24-й день) и модели вынужденного плавания (25-й) день.

Схема эмоционально-когнитивной стимуляции экспериментальных животных



ВЛМ- водный лабиринт Морриса

РВЛ- радиальный водный лабиринт

ТП- тест Порсолта

КПЛ- крестообразный приподнятый лабиринт

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий связанных выборок оценивали параметрическими и непараметрических методами. Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента, Манна-Уитни и метод дисперсионного анализа (ANOVA) с повторяющимися наблюдениями. Корреляционный анализ

проводили с помощью методов Пирсона или Спирмена. Вероятным считали уровень значимости $P < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3.
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЛИЧНОСТИ: КОГНИТИВНЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Целью данного этапа являлось изучение особенностей влияния процесса старения на стабильность структуры личности практически здоровых людей, с акцентом на личностные факторы, отражающие функционирование когнитивной и эмоциональной систем центральной нервной системы.

Для этого была выбрана структурная (факторная) модель исследования личности. Фактор-аналитические подходы к исследованию структуры личности (такие, как кэттелловская) позволяют описывать личностные особенности на конкретном отрезке времени, обеспечивая, таким образом, точку отсчета, с которой можно сравнивать выявленные различия.

Была обследована случайная выборка 440 жителей Киева (210 мужчин и 230 женщин в возрасте от 20 до 79 лет). При анализе данных были выделены следующие возрастные группы: две группы пожилых людей (первая: 60 – 69 лет, вторая: 70 – 79 лет), и третья группа сравнения, в которую вошли люди в возрасте 20 – 39 лет. При анализе данных, кроме параметра возраста испытуемых, во внимание были приняты и возможные половые отличия, для чего каждая возрастная группа была разделена по половому признаку.

Принято считать, что 16 факторов структуры личности можно рассматривать как совокупность 3-х больших блоков: когнитивный, эмоциональный и межличностного взаимодействия.

Так, блок, характеризующий интеллектуальные свойства личности, включает в себя такие факторы как B, M и Q1; эмоционально-волевые особенности структуры личности отражаются в факторах C, G, I, O, Q3, Q4; и факторы A, H, F, E, Q2, N, L отражают коммуникативные свойства и особенности межличностного взаимодействия.

Результаты исследования показывают, что в процессе старения обнаруживаются изменения в организации структуры личности. Эти изменения описываются 10 факторами теста Кеттелла, которые представлены в таблицах 3.0 – 3.4.

Таблица 3.0

Особенности возрастных изменений когнитивного кластера структуры личности (мужчин и женщин) по 16 – факторному тесту Кэттелла**,** баллы

Фактор	20-39 лет		60-69 лет		70-79 лет	
	Муж.	Жен.	Муж	Жен.	Муж	Жен.
B (сообразительность)	6.6±0.3	6.2±0,3	4.0±0.57*	5.2±0.32*	5.37±0.5*	4.8±0.3*
M (практичность)	11.0±0.5	9.7±0,5	9.1±0.6*	9.15±0.4	11.6±0.7#	10.0±0.52
N (рассудительность)	11.0±0.4	9.8±0,4	11.6±0.6	11.5±0.28*	12.15±0.5	11.2±0.37*
Q1 (стереотипность мышления)	8.8±0.5	7.8±0,4	8.6±0.45	7.36±0.34	8.18±0.47	7.3±0.41

Примечание:

*-p<0.05 по сравнению с группой 20-39 лет

#- p<0.05 по сравнению с группой 60-69 лет

α- p<0.05 по сравнению с женщинами данной возрастной группы

Таблица 3.1

Особенности возрастных изменений эмоционального кластера структуры личности (мужчин и женщин разного возраста) по 16 – факторному тесту Кэттелла**,** баллы

Фактор	20-39 лет		60-69 лет		70-79 лет	
	Муж.	Жен.	Муж	Жен.	Муж	Жен.
C(стабильность)	14.2±0.6	13±0,6	12.8±0.66	12,1±0,4	13.48±0.545	12,09±0,47
G(совестливость)	11.6±0.4 🌡	12,8±0,3	14,0±0.4*	13,0±0,34	13.9±0.56*	12,3±0,42
I(чуткость характера)	10.6±0.5 🌡	13,3±0,3	8.8±0.48 🌡	12,6±0,39	9.1±0.58 🌡	12,6±0,35
O(тревожность)	11.3±0.6 🌡	13,8±0,6	12±0.89	14,0±0,65	12.66±0.8 🌡	15,2±0,64
Q3(самоконтроль)	11.3±0.4	11,4±0,4	13.8±0.77* 🌡	11,3±0,4	11.7±0.57#	10,7±0,359
Q4(внутренняя напряженность)	9.8±0.6 🌡	12,4±0,8	9.4±1.16	11,8±0,5	11.4±0.79	12,8±0,63

Примечание:

*-$p<0.05$ по сравнению с группой 20-39 лет

#- $p<0.05$ по сравнению с группой 60-69 лет

α- $p<0.05$ по сравнению с женщинами данной возрастной группы

Таблица 3.2

Особенности возрастных изменений кластера коммуникативных свойств и

особенности межличностного взаимодействия структуры личности (мужчин и женщин) по 16 – факторному тесту Кэттелла, баллы

Фактор	20-39 лет		60-69 лет		70-79 лет	
	Муж.	Жен.	Муж	Жен.	Муж	Жен.
A(коммуникабельность)	7.8±0.5 🌡	10,5±0,4	9.5±0.57*	10,1±0,35	9.0±0.62	9,16±0,36*
E(доминирование)	12.8±0.4	12,1±0,6	11.4±0.65	10,9±0,42	12.4±0.547 🌡	10,1±0,47*
F(беззаботность)	14±0.5	13,3±0,5	10.8±0.64*	11,25±0,46*	11.7±0.65*	10,4±0,5*
H(смелость)	13.8±0.8	12,5±0,7	13,0±1.0	12,6±0,68	14.25±0.84 🌡	11,547±0,718
L(подозрительность)	9.8±04	9,3±0,5	11.2±0.68* 🌡	8,9±0,4	10.18±0.49 🌡	8,85±0,44
N(рассудительность)	11±0.4 🌡	9,8±0,4	11.6±0.6	11,5±0,28*	12.148±0.45	11,2±0,37*
Q2(самодостаточность)	8.2±0.5	7,6±0,3	6.8±0.69	7,0±0,3	7.5±0.6	6,9±0,346

Примечание:

*-p<0.05 по сравнению с группой 20-39 лет

#- p<0.05 по сравнению с группой 60-69 лет

α- p<0.05 по сравнению с женщинами данной возрастной группы

Возрастным изменениям подвергаются факторы, отражающие интеллектуальное (B, M), эмоциональное (C, G, Q3) функционирование личности, а также факторы межличностного взаимодействия (A, E, F, L, N).

Таблица. 3.3

Возрастные изменения факторов структуры личности

Факторы	Наименование фактора	Возрастные изменения
A	коммуникабельность	+
B	сообразительность	+
C	стабильность	-
E	доминирование	+
F	беззаботность	+
G	совестливость	+
H	смелость	-
I	чуткость характера	-
L	подозрительность	+
M	практичность	+
N	рассудительность	+
O	тревожность	-
Q1	стереотипность мышления	-
Q2	самодостаточность	-
Q3	самоконтроль	+
Q4	внутренняя напряженность	+

Наряду с тем, что возрастные изменения в структуре личности затрагивают как мужчин, так и женщин, обнаружены определенные половые различия.

При сравнении групп 20-39 и 60-69 лет различия были найдены для 8 факторов: коммуникабельность (A), сообразительность (B), беззаботность (F), совестливость

(G), практичность (M), рассудительность (N), самоконтроль (Q3), подозрительность (L); в этом случае возрастные отличия факторов B и F для обеих полов также сохранялись (Таблица 3.2).

Таблица 3.4

Возрастные и половые различия в факторах структуры личности среди групп 20-39 и 60-69 лет

Факторы	Наименование	Возрастные изменения	
		мужчины	женщины
A	коммуникабельность	+	-
B	сообразительность	+	+
F	беззаботность	+	+
G	совестливость	+	-
N	рассудительность	-	+
L	подозрительность	+	-
M	практичность	+	-
Q3	самоконтроль	+	-

При детальном анализе динамики возрастных изменений факторной структуры личности было обнаружено, что крайние по возрасту группы (20-39 лет и 70-79 лет) различались между собой по 6 факторам: коммуникабельность (A), сообразительность (B), доминирование (E), беззаботность (F), совестливость (G), рассудительность (N), причем факторы B и F отличались как у мужчин, так и у женщин (Таблица 3.3).

Таблица 3.5

Возрастные и половые различия в факторах структуры личности среди групп 20-39 лет и 70-79 лет

Факторы	Наименование	Возрастные изменения	
		мужчины	женщины
A	коммуникабельность	-	+
B	сообразительность	+	+
E	доминирование	-	+
F	беззаботность	+	+
G	совестливость	+	-
N	рассудительность	-	+

При сравнении групп 60-69 и 70-79 лет отличия наблюдались только у мужчин по факторам практичность (M) и самоконтроль (Q3), отражающих когнитивный и эмоциональный кластеры структуры личности.

При сопоставлении структуры личности мужчин и женщин в пределах одной возрастной группы был выявлен ряд половых отличий. Так, в **молодом возрасте (20-39лет)** мужчины и женщины достоверно отличаются по 6 факторам личности: коммуникабельность (A), совестливость (G), чуткость характера (J), рассудительность (N), тревожность (O), напряженность (Q4); **в возрасте от 60 до 69 лет** по 4 факторам: чуткость характера (J), подозрительность (L), стереотипность мышления (Q1), самоконтроль (Q3); в **возрасте 70-79 лет** по 5 факторам: доминирование (E), смелость (H), чуткость характера (J), подозрительность (L), тревожность (O).

Были выявлены гендерные отличия, касающиеся тревожно-эмоционального кластера личности. Стабильные гендерные различия между тремя группами прослеживаются только по фактору J (чуткость характера). Молодые и пожилые женщины по сравнению с мужчинами более невротичны, что выражается в их большей неуверенности, внутренней напряженности и робости (факторы H, O, Q4,). По фактору L найдены половые отличия при сравнении групп 60-69 и 70-79

лет, а по фактору Q3 в группе 60-69 лет. Таким образом, в каждой возрастной группе были выявлены половые отличия, касающиеся тревожно-эмоционального поведения, однако каждый временной отрезок представляет различные паттерны данного поведения.

По фактору Q1 (стереотипность мышления), половые различия выявлены только в возрасте 60-69 лет, в котором его значения у мужчин смещаются в направлении радикализма.

Иная картина наблюдается в отношении тех психологических характеристик, которые изменяются с возрастом (факторы B, F, G, N). Факторы F, G и N, характеризующие чувства ответственности, моралистичности, конформности, совестливость, прямолинейность, гибкость, очевидно находятся под сильным влиянием средовых (социальных) воздействий.

Факторы B (сообразительность) и F (беззаботность) достаточно жестко связаны с процессом старения индивида, поскольку свойственны мужчинам и женщинам старших возрастных групп (60-69 и 70-79 лет); это же можно отнести и к факторам G (совестливость) у мужчин и F (беззаботность) - у женщин.

Несмотря на то, что изменения фактора B (сообразительность) характерны как для женщин, так и для мужчин, выявлен ряд половых различий в его изменении в процессе старения. У женщин отмечается равномерное снижение его значений с возрастом, тогда как у мужчин имеет место резкое снижение значения данного показателя в период от 60 до 69 лет и нарастание показателя в возрасте 70-79 лет. Возможно, что факт увеличения показателя фактора B в группе 70-79 лет по сравнению с группой 60-69 лет у мужчин может быть отражением ситуации связанной с тем, лица с более низким показателям данного фактора имели меньше шансов дожить до возраста 70-79 лет, что и повлияло на среднее значения фактора B в данной возрастной группе мужчин.

Фактор F (беззаботность) также обнаруживает возрастные изменения, как у мужчин, так и у женщин. Они проявляются в большей рассудительности, трезвости и здравомыслии. Жизненный опыт, накопленный индивидом на поздних этапах

развития, позволяет решать сложные задачи, в некоторой мере компенсируя ухудшение абстрактно-логического компонента мышления.

В тесте Кэттелла основную нагрузку относительно экстра- и интроверсии несет фактор коммуникабельности (А), который изменяется с возрастом как у мужчин, так и у женщин, но разнонаправленно. Результаты исследования также свидетельствуют о том, что женщины с возрастом становятся менее общительными, в то время как у мужчин отмечается потивоположная тенденция. Мужчины 60-69 и 70-79 лет, сравниваемые по этому фактору с 20-39 летними, находятся в наиболее сбалансированном положении, когда отмечается его отклонение значения фактора в сторону замкнутости и скрытности. В то же время, у молодых женщин с более сбалансированными значениями данного фактора с возрастом отмечается его отклонение в сторону интроверсии.

У женщин при старении отмечается отклонение фактора N (рассудительность) в сторону большей опытности и расчетливости, тогда как у мужчин он не подвержен возрастным изменениям, являясь стабильным в процессе возрастного развития. Половые различия обнаруживаются только в молодом возрасте, когда значения фактора N у мужчин достоверно выше, чем у женщин, что может свидетельствовать о преобладании рационального компонента в структуре личности и внешне реализуемом поведении.

С возрастом фактор Е (доминирование) у женщин смещается в, сторону большей подчиненности и мягкости. Достоверные половые отличия по данному фактору отмечены только в возрасте 70-79 лет, когда мужчины могут характеризоваться меньшей склонностью к конформности.

Возрастные изменения в структуре личности мужчин проявляются по 4 факторам: G, M, Q3, L.

Возрастные изменения по фактору G (совестливость) проявляются в повышенной ответственности за принятие решения, а также в стремлении придерживаться установленных правил и вести себя в соответствии со всеми ценностными ориентациями. Половые различия наблюдаются по данному фактору только в молодом возрасте, однако в дальнейшем они нивелируются.

Мужчины в возрасте 60 – 69 лет по сравнению с 20 – 39-летними в соответствии с показателями теста Кеттелла представляются менее реалистичными и практичными (фактор M), а в возрасте 70 – 79 лет значения этого показателя практически такие же, как и у молодых. Вероятно, что низкие показатели фактора M отражающие более низкую адаптивность у мужчин 60-69 лет, могут быть лимитирующим фактором для перехода их в следующую возрастную группу.

По сравнению с 20 – 39-летними значения фактора Q3 (самоконтроль и эмоциональная стабильность) у мужчин 60 – 69 лет изменяются в сторону большей неуверенности в себе: значения этого показателя у 70 – 79 летних - на уровне молодых мужчин. Следует отметить, что у женщин 60 – 69 лет значения фактора Q3 ниже чем у мужчин, того же возраста, тогда как в группе 70 – 79 лет половые отличия отсутствуют.

Мужчины в возрасте 60 – 69 лет характеризуются большей недоверчивостью и подозрительностью (фактор L), чем мужчины в более молодом возрасте. Женщины по сравнению с мужчинами более стабильны в отношении возрастных изменений данного фактора, хотя демонстрируют смещение показателя в сторону большей доверчивости в старших возрастных группах.

Значения фактора H (смелость) с возрастом практически не изменяются. Половые различия проявляются только в группе 70 – 79 лет, в которой мужчины значительно менее осторожны и робки, чем женщины, что может быть до некоторой степени обусловлено ослаблением силы процессов внутреннего торможения в центральной нервной системе.

Особый интерес вызывают изменения количества достоверно изменяющихся факторов личности у мужчин и женщин в возрасте 60 – 69 и 70 – 79 лет. Так, в группе 60 – 69-летних у мужчин возрастному изменению подвержены 7 факторов, у женщин - 3, тогда как в группе 70 – 79 лет соотношение изменяющихся с возрастом факторов почти обратное: 3 фактора у мужчин и 5 у женщин, то есть, наибольшие изменения в структуре личности женщин происходят в более позднем возрасте по сравнению с мужчинами.

РАЗДЕЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНОЙ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ПРИ СИНДРОМЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

4.1 Нейропсихологическая и электрофизиологическая характеристика когнитивных изменений у лиц старшего возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений

Одним из основных и наиболее современных направлений в изучении процесса старения мозга является определение ранней продромальной стадии деменции в связи с возможностью предотвращения или замедления возникновения заболевания в результате терапевтического вмешательства именно на этой стадии. Поэтому особую актуальность приобретает исследование интеллектуально-мнестической деятельности при старении и, в частности, при синдроме умеренных когнитивных нарушений.

Кроме того, изучение уровня интеллектуальной сохранности и своеобразия интеллектуальной активности у лиц старшего возраста позволяет подойти к определению тех психологических резервов, которые лежат в основе активного долголетия личности.

Одной из наиболее распространенных методик изучения ментального статуса с учетом ориентировки во времени, месте, состояния кратковременной, долговременной памяти, функции речи, гнозиса, праксиса является тест MMSE.

В результате проведенного исследования произведена оценка характера нарушений психического статуса в зависимости от его уровня по данным теста МТМО/MMSE (рис. 4.1). В группах обследованных пациентов установлены достоверные различия ($p< 0,05 – p < 0,001$) по субтестам ориентация во времени, концентрация внимания, отсроченное воспроизведение 3-х слов, немедленное воспроизведение (повторение предложения).

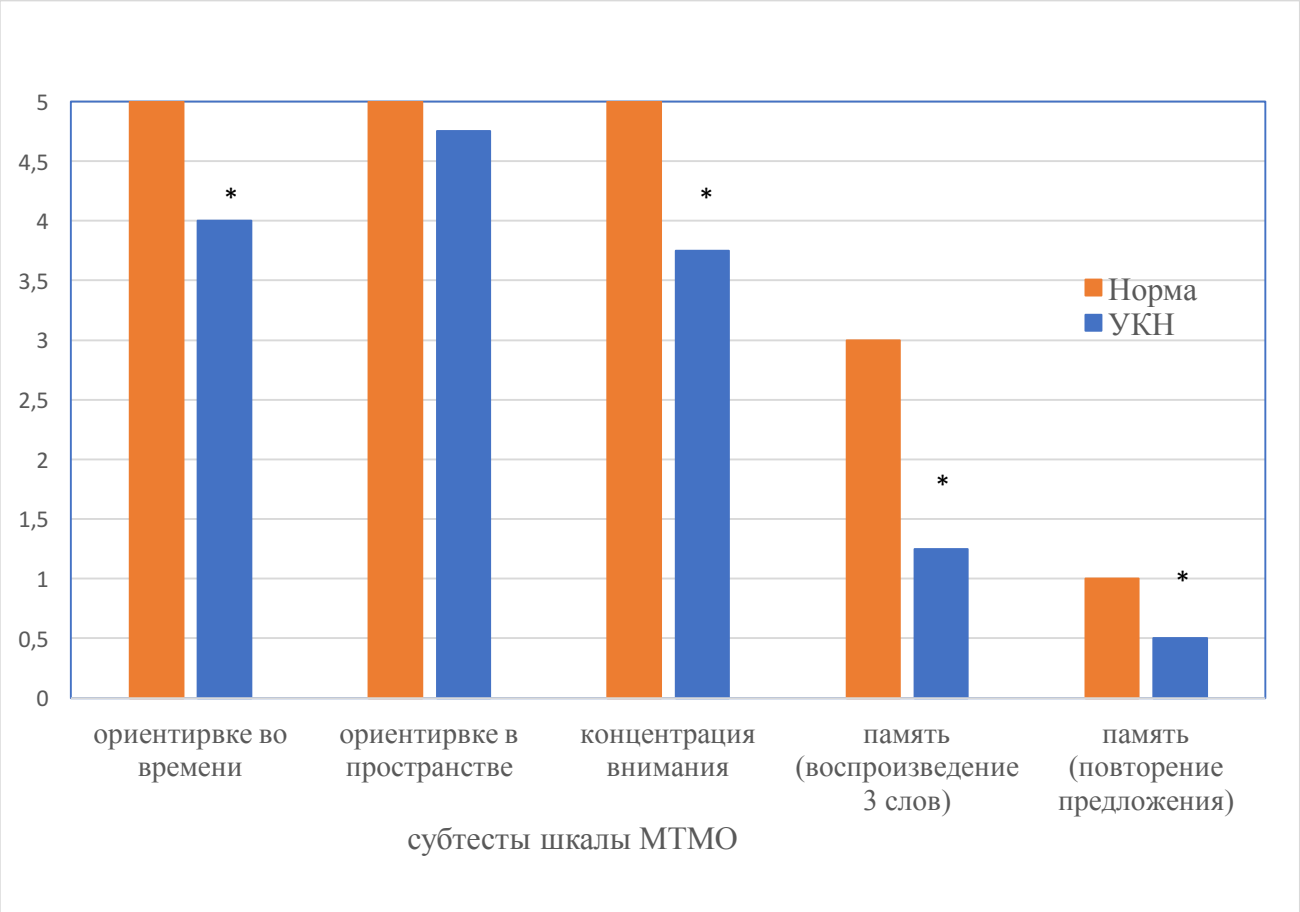


Рис. 4.1 Различия показателей субтестов шкалы МТМО /MMSE в исследуемых группах, баллы

* p<0.001,по сравнению с контролем

По мере снижения общего балла теста MMSE у больных с синдромом УКН формируется когнитивный дефицит в виде легкого нарушения ориентировки во времени, касающегося главным образом текущих событий, кратковременной и оперативной памяти, способности к переключению внимания. Установлено, что в первую очередь и наиболее существенно страдают показатели внимания, кратковременной и оперативной памяти, способности к обучению, абстрактного мышления с последующим присоединением нарушения долговременной памяти, различных видов ориентировки, праксиса и перцепции. При этом наблюдается сочетание отчетливых дефектов активационного обеспечения деятельности и ее

динамических параметров (скорость включения в деятельность, трудности переключения, инертность) со снижением возможности программирования и контроля за выполнением деятельности.

Мнестический дефект обнаруживался при активации интерференции (отвлечения внимания) во время отсроченного воспроизведение, а также проявлялся сужением объема непосредственного запоминания, нарушением избирательности при воспроизведении. По мере нарастания степени выраженности когнитивного дефекта и степени выраженности заболевания присоединялись также афато-апракто-агностические нарушения.

Исследование когнитивного функционирования исследуемых групп с помощью шкалы памяти Векслера (WMS-R), которая детально позволяет оценить состояние памяти в двух модальностях: слуховой и визуальной и в двух временных рамках: немедленное и отсроченное воспроизведение запомненного материала продемонстрировало ряд существенных различий группы контроля и группы с УКН. Результаты полученных данных представлены на рисунке 4.2

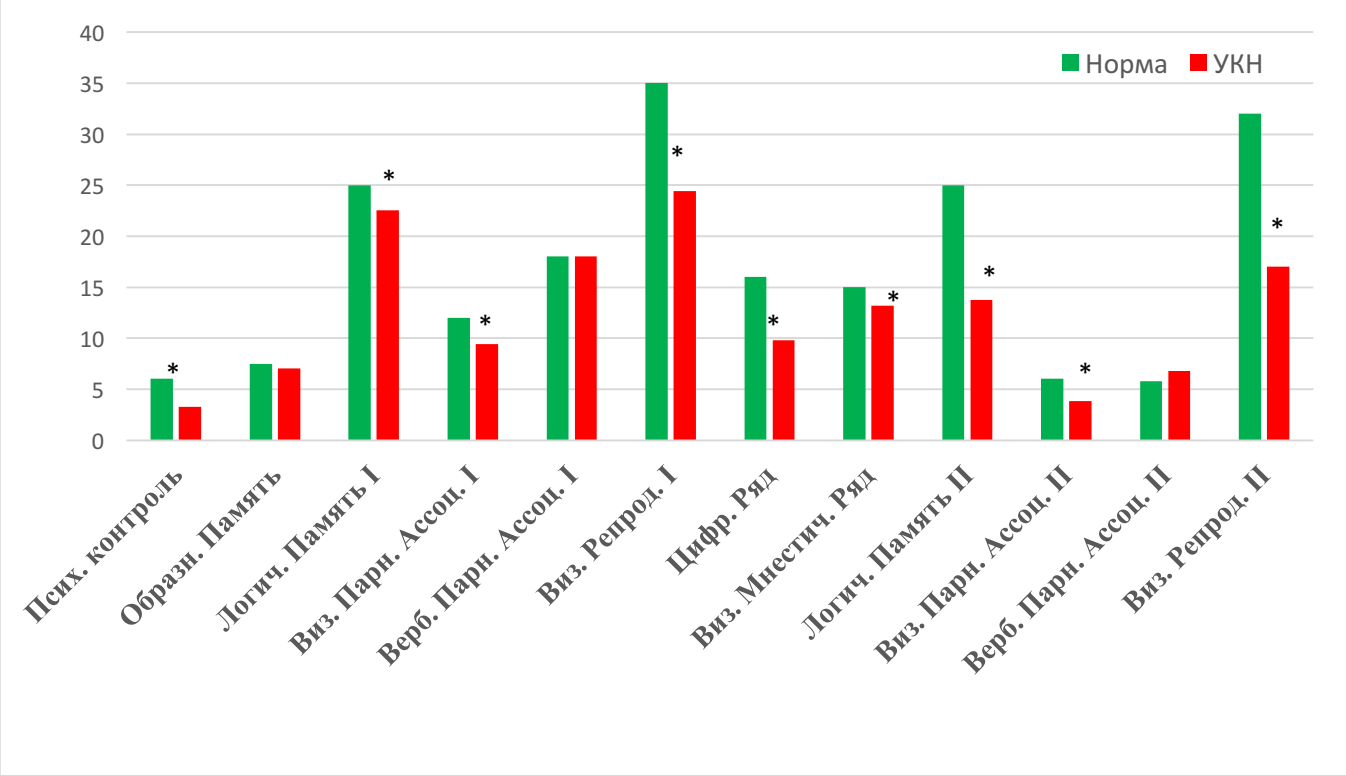


Рис. 4.2 Сравнительная характеристика выполнения шкал теста памяти Векслера в исследуемых группах, баллы; * p<0.001, по сравнению с контролем

Одним из наиболее объективным и информативным методом для оценки функционального состояния когнитивной и эмоциональной сферы человека, является метод когнитивных вызванных потенциалов, Р 300. При чем, ценность данной методики для оценки возрастных изменений также сложно переоценить, поскольку данные получаемые при оценке Р 300 по своей сути являются нейрофизиологическим коррелятом когнитивного континуума. Так, на основе данных методики Р 300 была получена «кривая старения мозга» , представляющая собой линию регрессии зависимости латентного периода когнитивного вызванного потенциала Р300 от возраста. По своей сути вызванный когнитивный потенциал Р 300 представляет собой часть сложного потенциала, возникающего в парадигме направленного внимания при случайно возникающем событии. Процесс отбора целевого стимула включает сенсорную часть, которая связана с физическими параметрами стимула и специфической и неспецифической активацией специализированных систем обработки информации. Непосредственно когнитивный комплекс начинается с появления в ответе пика N2, который является следствием первичного опознания и классификация стимула. Дальнейший этап реакции на стимул состоит в окончательной идентификации, который требует сравнения его с образцом, хранящимся в памяти, и принятия решения относительно дальнейшего действия (игнорирование, запоминание, движение) и который проявляется появлением в вызванном ответе пика Р3 (Рис. 4.3).

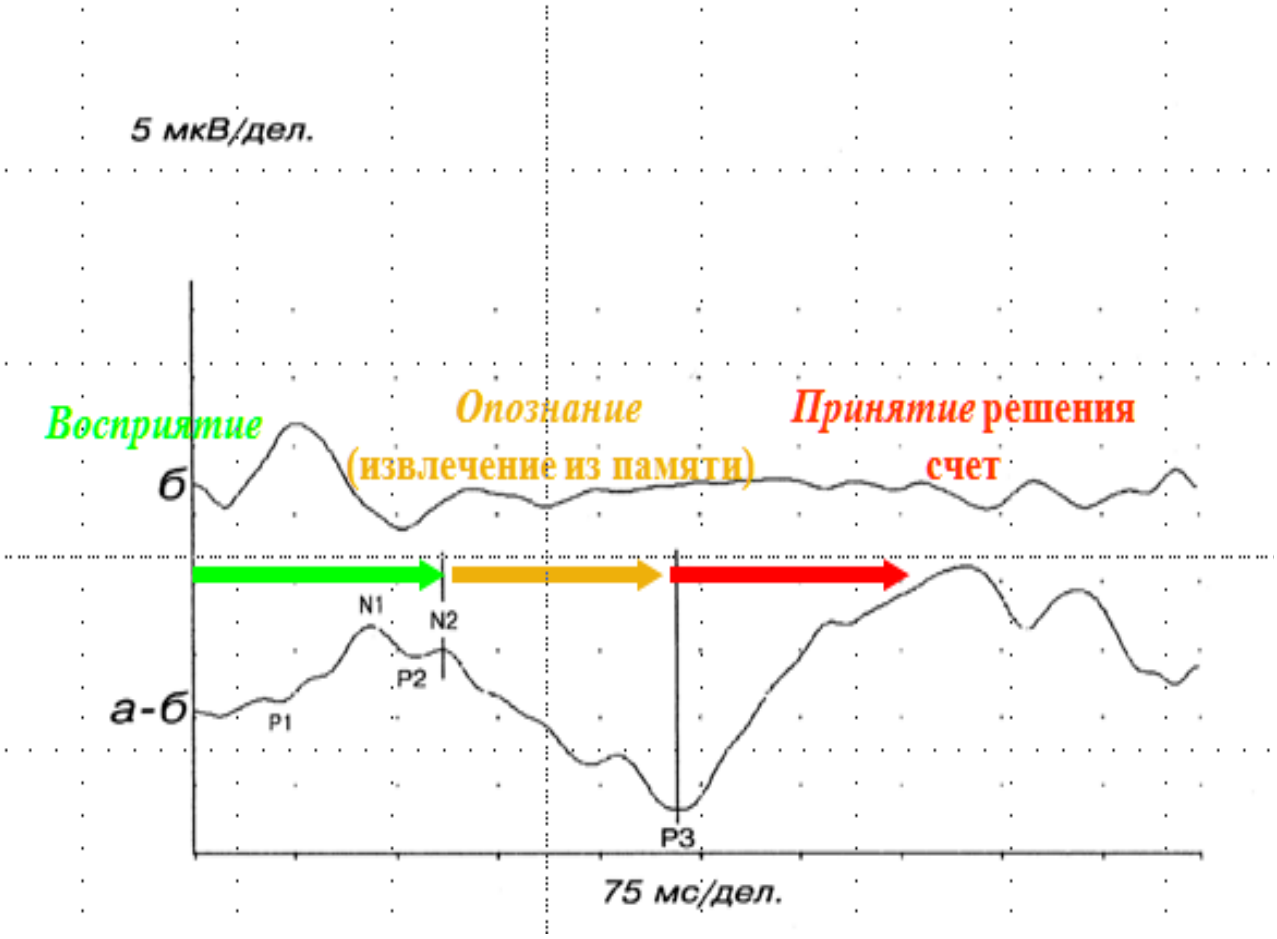


Рис. 4.3 Схема ответа когнитивного вызванного потенциала Р300 в парадигме случайно возникающего события

Собственно Р300 во многом, связан с процессами функционирования кратковременной памяти. Известно, что при ряде нейродегенеративных заболеваниях, в частности при деменции, параметр латентности компонента Р300 значительно превышает возрастную норму [195]. Также в ряде исследований показано изменение параметров Р 300 при аффективной патологии. В частности было продемонстрировано, что значение параметра латентности пика Р300 увеличено у пациентов с расстройствами депрессивного спектра и нормализация аффективной сферы после лечения антидепрессантами приводит к нормализации данного параметра.

До настоящего времени мало изученным оставался вопрос о параметрах когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с синдромом УКН.

Целью настоящего раздела исследований являлось изучение особенностей когнитивных вызванных потенциалов Р 300 у пациентов синдромом УКН для выявление возможных различий параметров КВП у данной категории пациентов от групп больных с деменцией альцгеймеровского типа и группы возрастного контроля без признаков когнитивного снижения.

В исследование были включены 40 человек контрольной группы, 40 человек с синдромом УКН и 40 человек с деменцией.

Средний возраст исследуемых групп достоверно не различался и равнялся (71,75 ± 1,6), (72,65 ± 1,8) и (73,18 ± 1,8) годам соответственно.

Средний балл теста MMSE составил для контрольной группы (29,6± 0,15), у пациентов с УКН (25,7 ± 0,29), в группе больных с деменцией - (15,7 ±1,1).

Диагноз синдрома УКН устанавливался в соответствии с критериями Петерсена. Диагноз деменции альцгеймеровского типа был установлен на основании клинического, экспериментально-психологического и инструментального (МРТ/КТ головного мозга) исследований, критериев NINCDS – ADRDA и МКБ-10.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что различия между группами отмечаются уже на этапе восприятия стимула (Рис. 4.4).

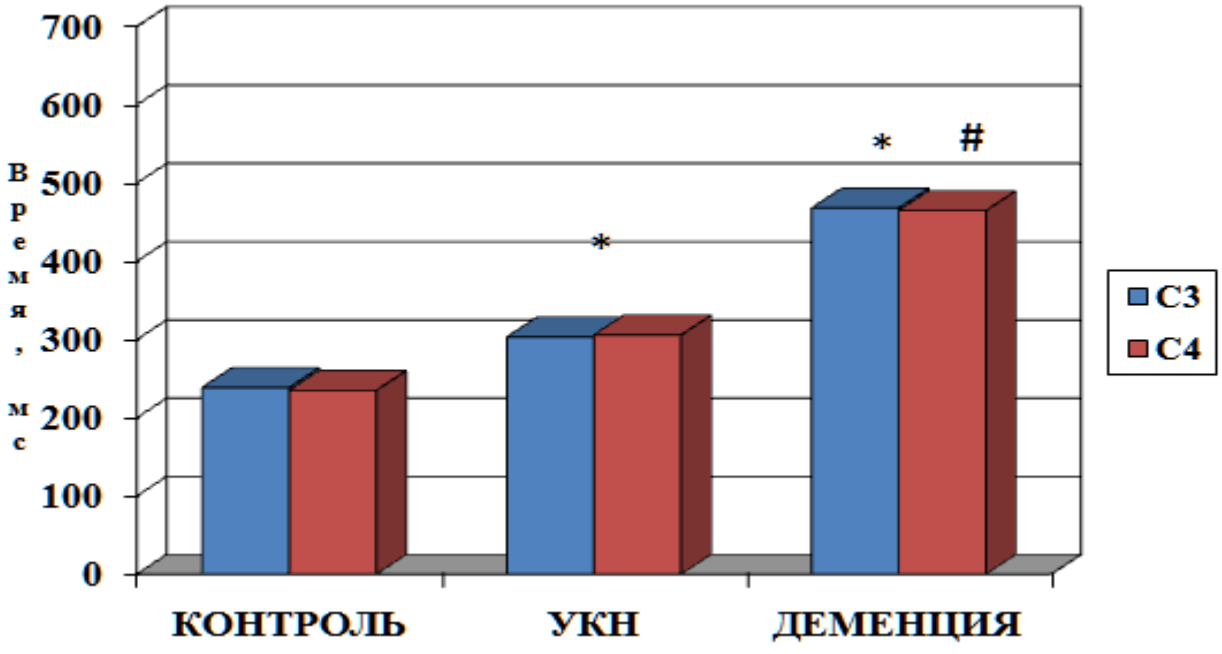


Рис.4.4 Латентность пика N2 когнитивных ВП у исследуемых групп, мс.

# p<0.001, в сравнении с группой с УКН ; * p<0.001,по сравнению с контролем

Латентность появления пика N2 достоверно различалась у групп и составила (236 ± 19) мс в контроле, (303± 17) мс у пациентов с синдромом УКН и (460 ± 22) мс у больных с деменцией.

Сравнительный анализ латентности компонента Р3 показал, максимальная латентность компонента была в группе больных с деменцией (573 ± 30 мс), в то время как в группе пациентов с синдромом УКН латентность появления пика составила (425 ± 28 мс), параметр в контрольной группе составил (366 ± 24 мс). Различия латентностей компонента Р300 между группами являются значимыми (p<0.0001) (Рис. 4.5). Данные результаты свидетельствуют о сложностях в окончательной идентификации стимула, сравнения его с образцом, хранящимся в памяти и принятия решения относительно дальнейшего действия (игнорирование, запоминание, движение), начиная со стадии умеренных когнитивных нарушений, что также находит свое отражение и в нейопсихологических коррелятах.

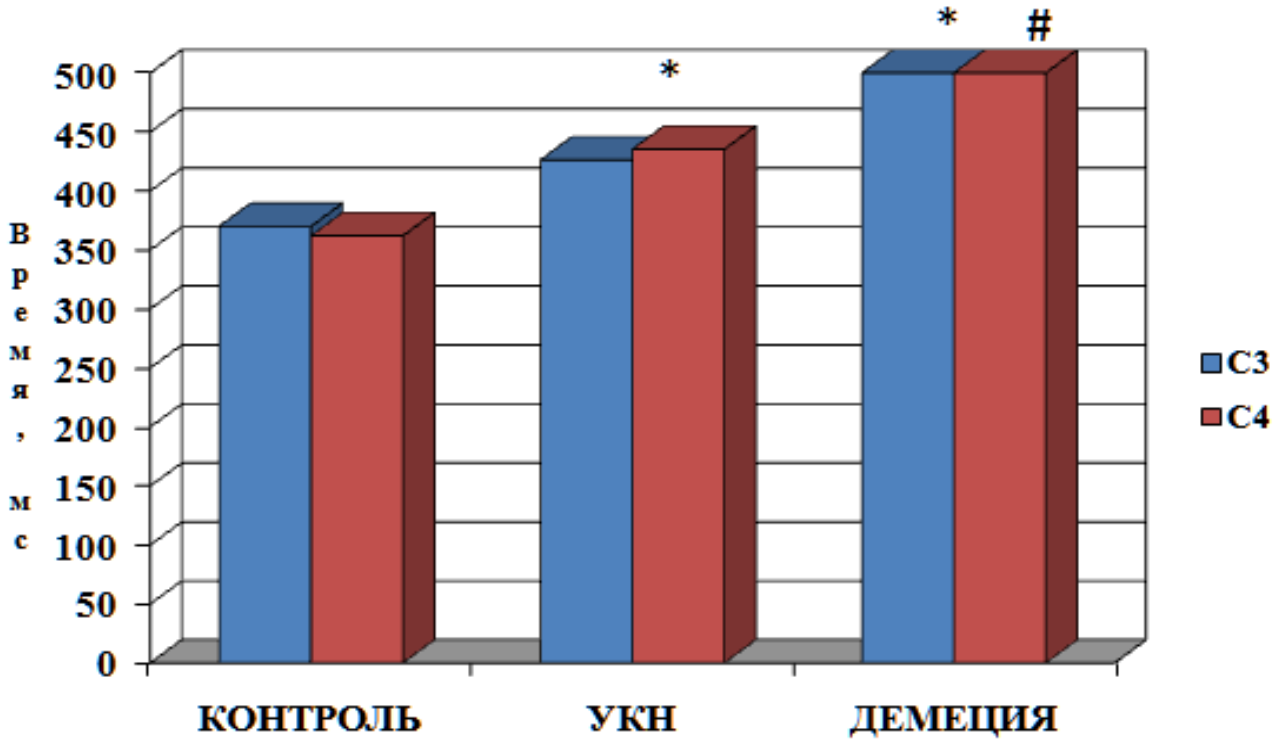


Рис.4.5 Латентность пика Р300 когнитивных ВП, мс.

# p<0.001, в сравнении с группой с УКН

* p<0.001,по сравнению с контролем

Латентность пика N3 , который отражает конечную фазу когнитивных процессов, вовлеченных в генерацию ВП, в группе с деменцией и УКН достоверно отличались от группы возрастного контроля и составили (455 ± 37 мс) и (673 ± 45 мс) соответственно, но достоверно не различались между собой (Рис.4.6).

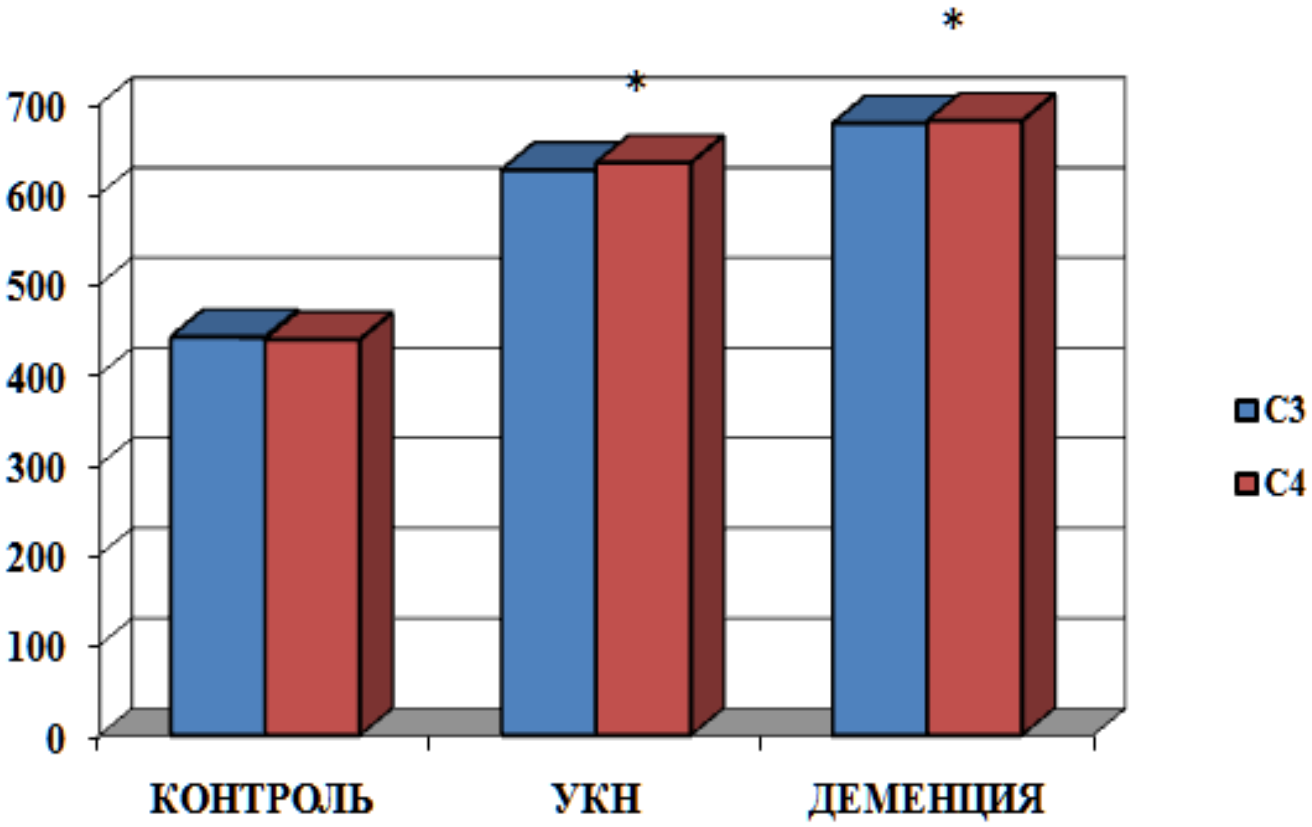


Рис.4.6 Латентность пика N3 когнитивных ВП, мс.

* p<0.001,по сравнению с контролем

Параметр амплитуды пиков КВП, был менее репрезентативен в своей предсказательной способности относительно принадлежности индивида к той или иной группе, хотя показатели амплитуд пиков КВП в группе с деменцией были меньше, чем в контрольной.

Таким образом, результаты проведенных нейрофизиологических исследований свидетельствуют о нарушениях интегративной деятельности головного мозга по мере формирования когнитивного дефицита в виде затруднения

процессов обработки информации, как на начальном этапе опознания стимула, так и на этапе сравнения его с образцом в памяти и принятием решения. Латентность компонентов Р300 , в частности пиков N2 и Р3 может являться одним из диагностических критериев в комплексной оценке когнитивных нарушений на ранних стадиях их развития у лиц пожилого возраста.

4.2 Функциональный возраст нервной системы у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений

Для оценки уровня ухудшения функционального организма, уровня износа структур и функций была введена концепция биологического возраста – это величина, выраженная в единицах времени путем соотнесения значений, индивидуальных показателей с эталонными среднепопуляционными кривыми зависимостей изменений этих показателей от календарного возраста. Для оценки уровня функций различных систем организма в Институте геронтологии были разработаны парциальные модели биовозраста. В настоящем исследовании использовалась парциальная модель нейрофункционального биологического возраста (НФВ), разработанная коллективом авторов [85]. Данная модель была разработана на основании множественной линейной регрессии с использованием наборов маркеров, существенно коррелирующих с календарным возрастом. В исследовании оценки темпа старения ЦНС приняли участие пациенты с синдромом УКН и возрастсоотнесенная контрольная группа без признаков когнитивного снижения. При диагностике синдрома УКН учитывались операционные критерии Петерсена. Средний возраст контрольной группы составил 70,69±6,0 лет, основной группы 71,5± 5,3года, статистически не различался. Наряду с критериями Петерсена был использован минитест ментального обследования (MTMO/MMSE), в качестве количественной оценки когнитивного состояния индивидов. (рис.4.7)

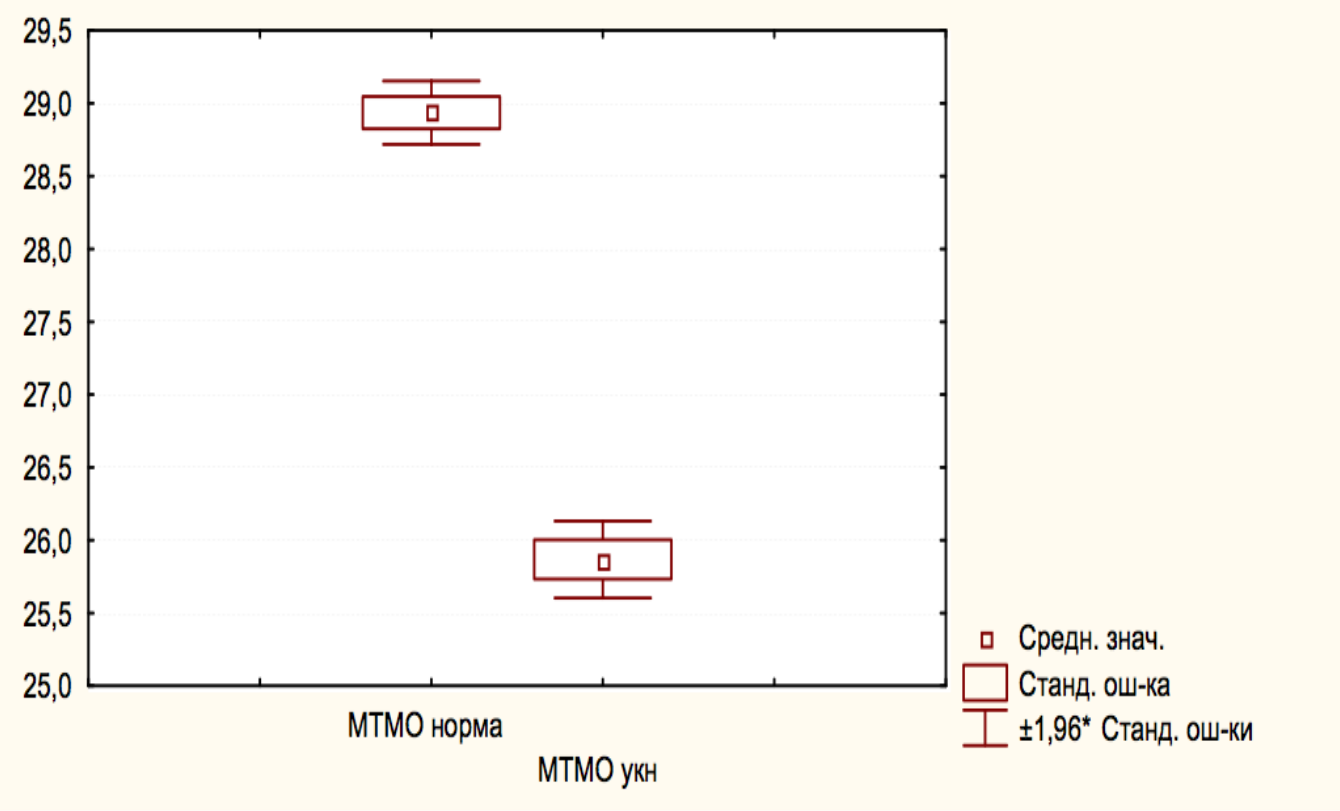


Рис. 4.7 Показатели когнитивного функционирования групп, тест МТМО (MMSE), баллы.

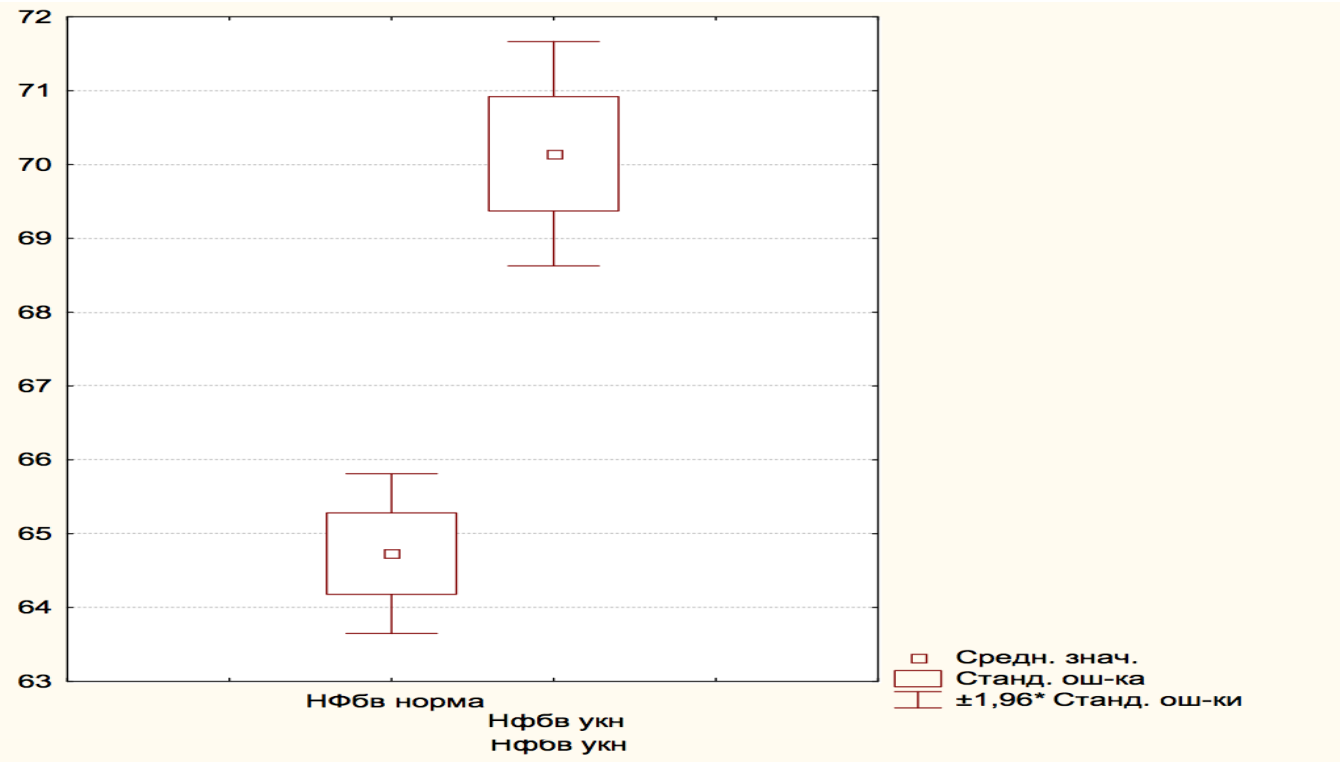


Рис. 4.8 Паказатель нейрофункционального возраста ЦНС групп, годы

Как видно из Рис. 4.6, исследуемые группы достоверно отличались по показателям теста МТМО.

Результаты исследования показали, что по данным парциальной модели нейрофункционального биологического возраста обе группы достоверно различались, что свидетельствует о более высоком темпе старения группы с синдромом УКН, по сравнению с группой без значительных когнитивных нарушений (рис. 4.8)

Нами также найдены статистически достоверные различия между основной и контрольной группами в отношении функционирования систем зрительной, слуховой памяти, системы внимания, а также при выполнении задания кодирования (рис.4.9, 4.10, 4.11).

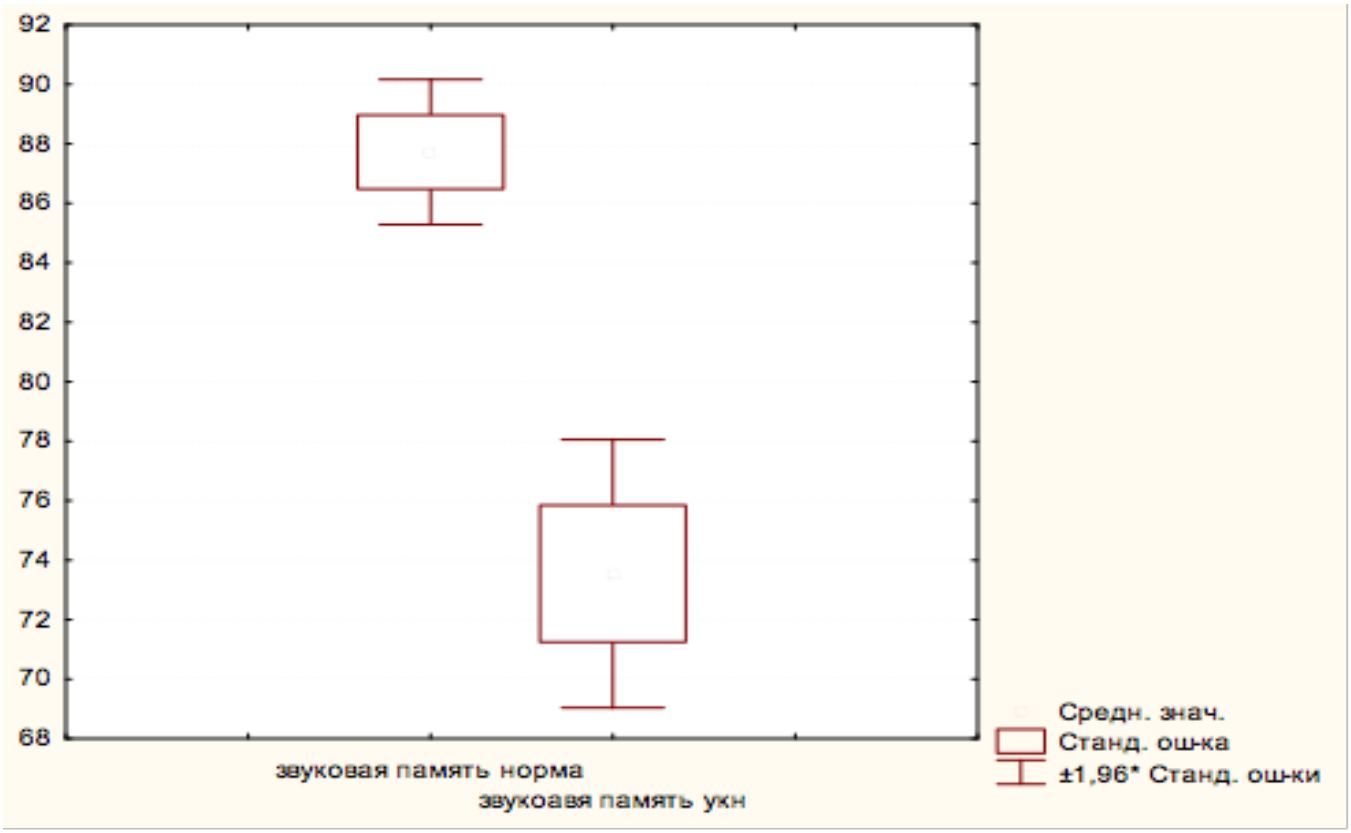


Рис.4.9 Количество запомненных слов в тесте оценки звуковой памяти в исследуемых группах

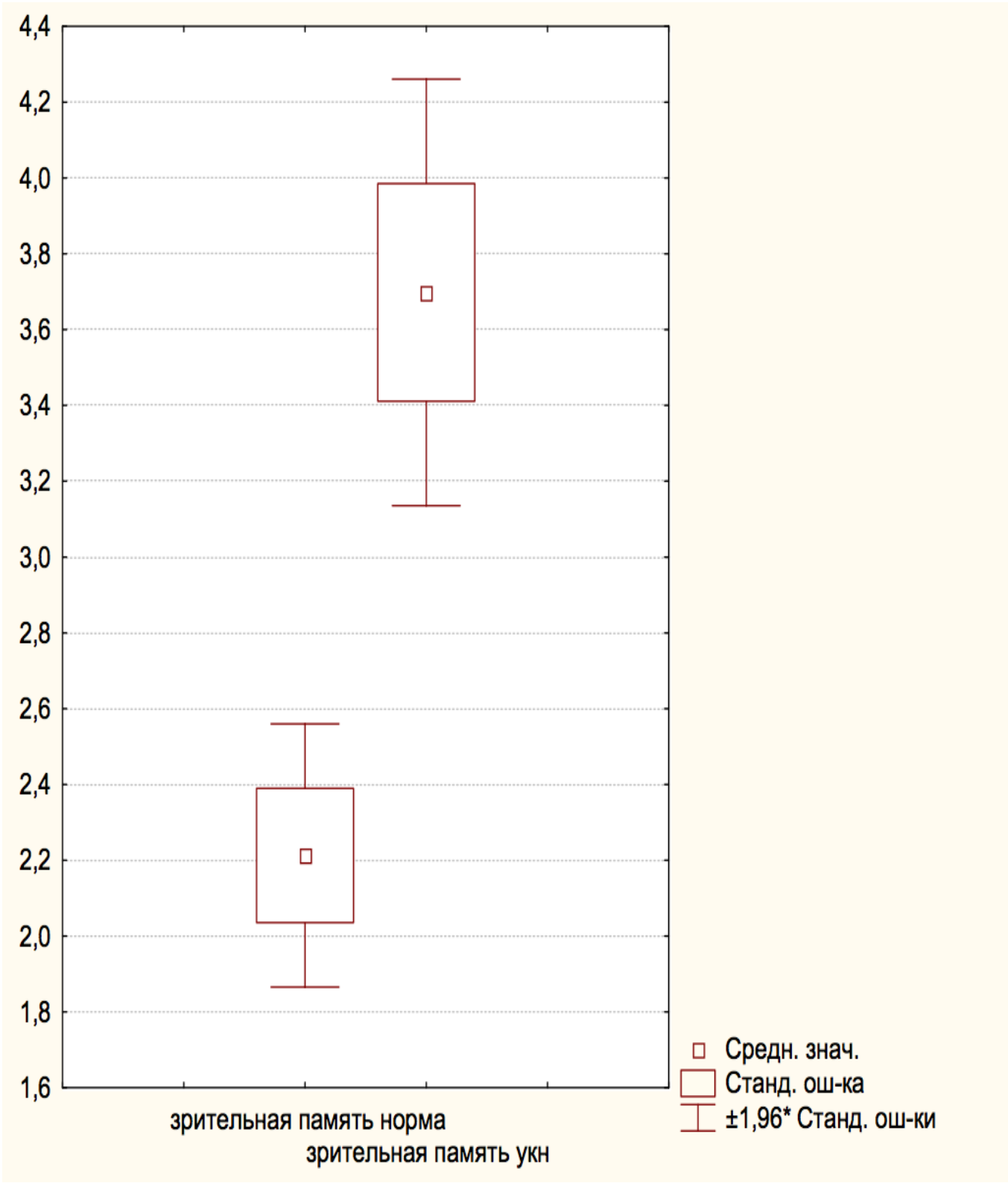


Рис. 4.10 Количество попыток для запоминания последовательности из 8 цифр в тесте оценки зрительной памяти в исследуемых группах

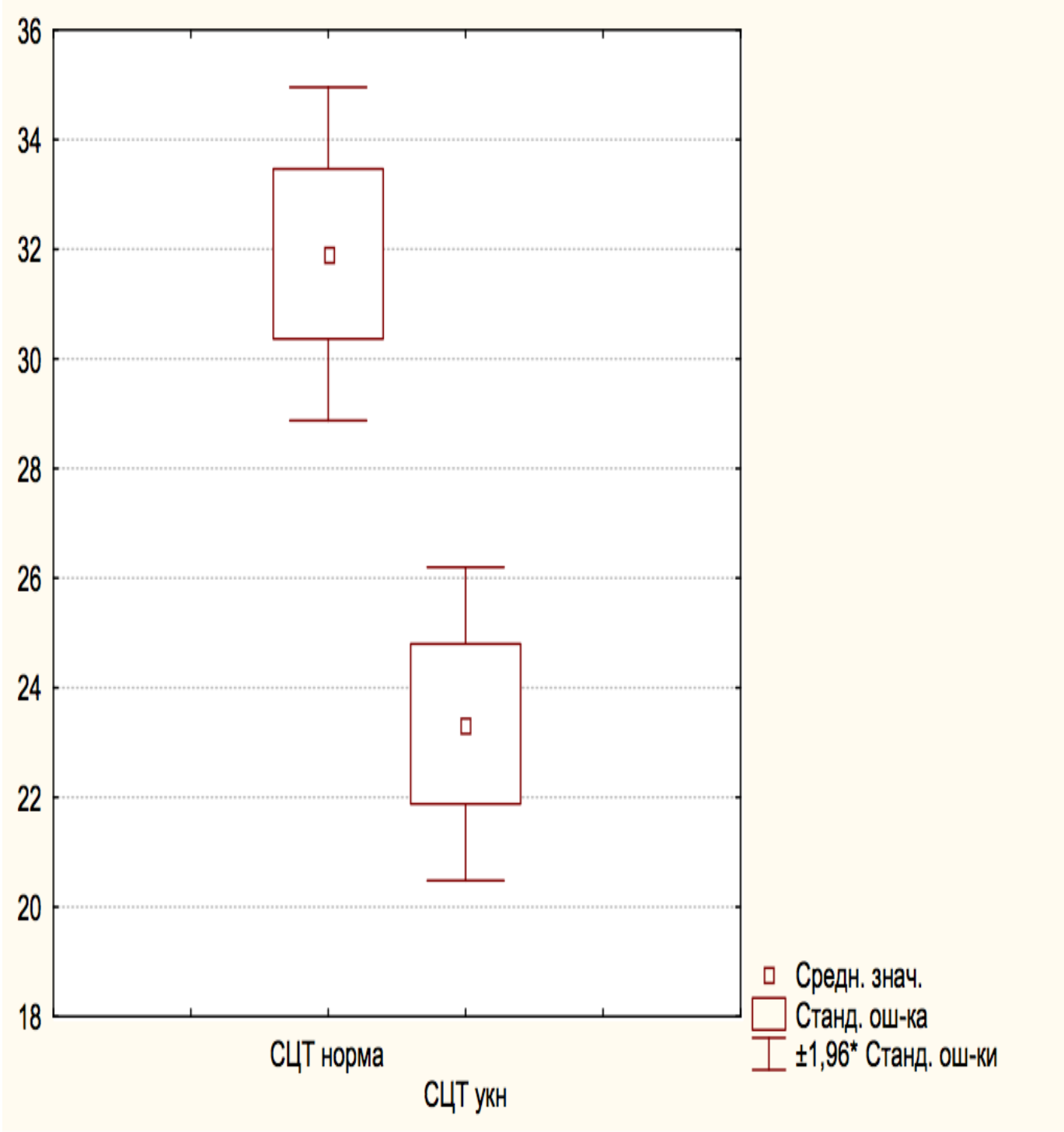


Рис. 4.11 Количество правильно закодированных символов в тесте Векслер (СЦТ) в исследуемых группах

Корреляционно-регрессионный анализ показал наличие достоверной связи между показателями нейрофункционального биологического возраста и общим баллом мини теста ментальной оценки психического статуса. Рис. 4.12, 4.13

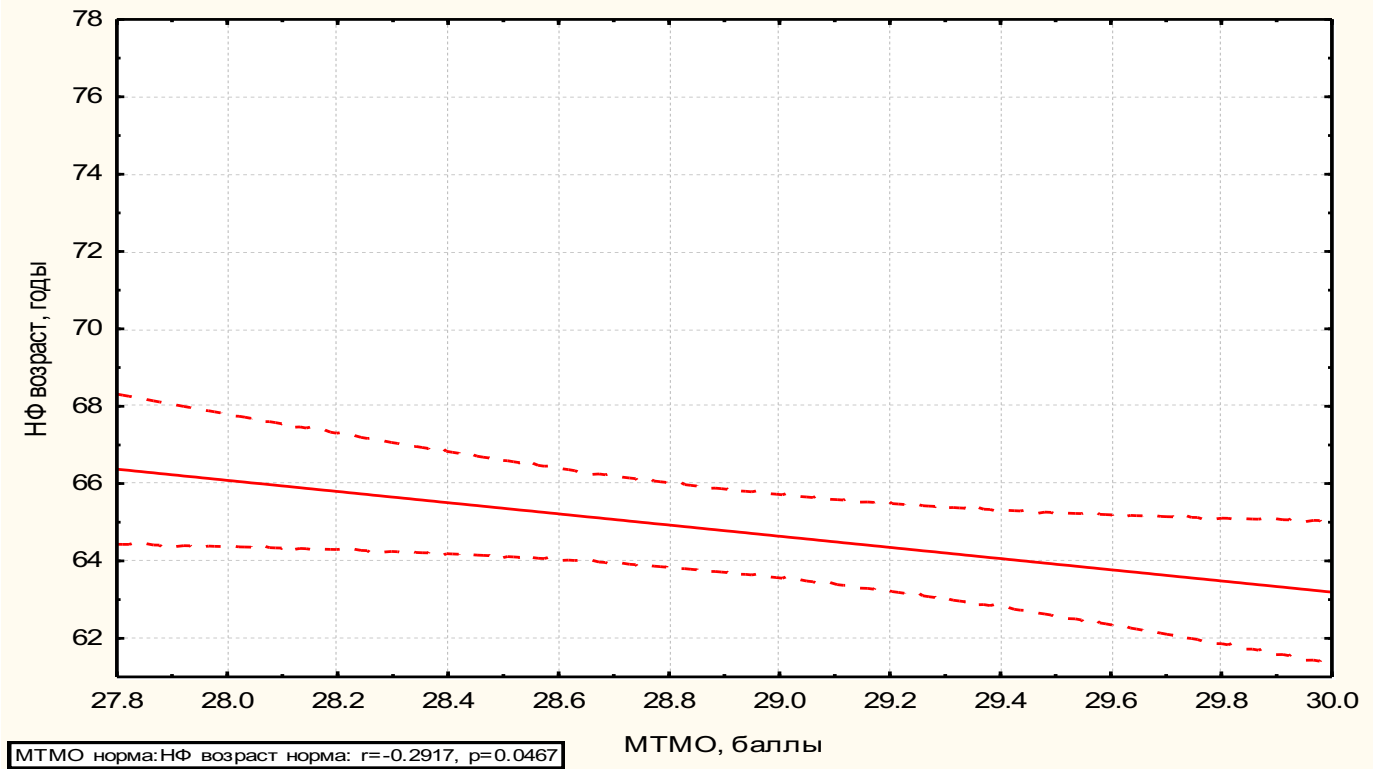


Рис.4.12 Корреляционно-регрессионная модель взаимосвязи нейрофункционального биологического возраста с общим баллом теста МТМО (MMSE) в контрольной группе

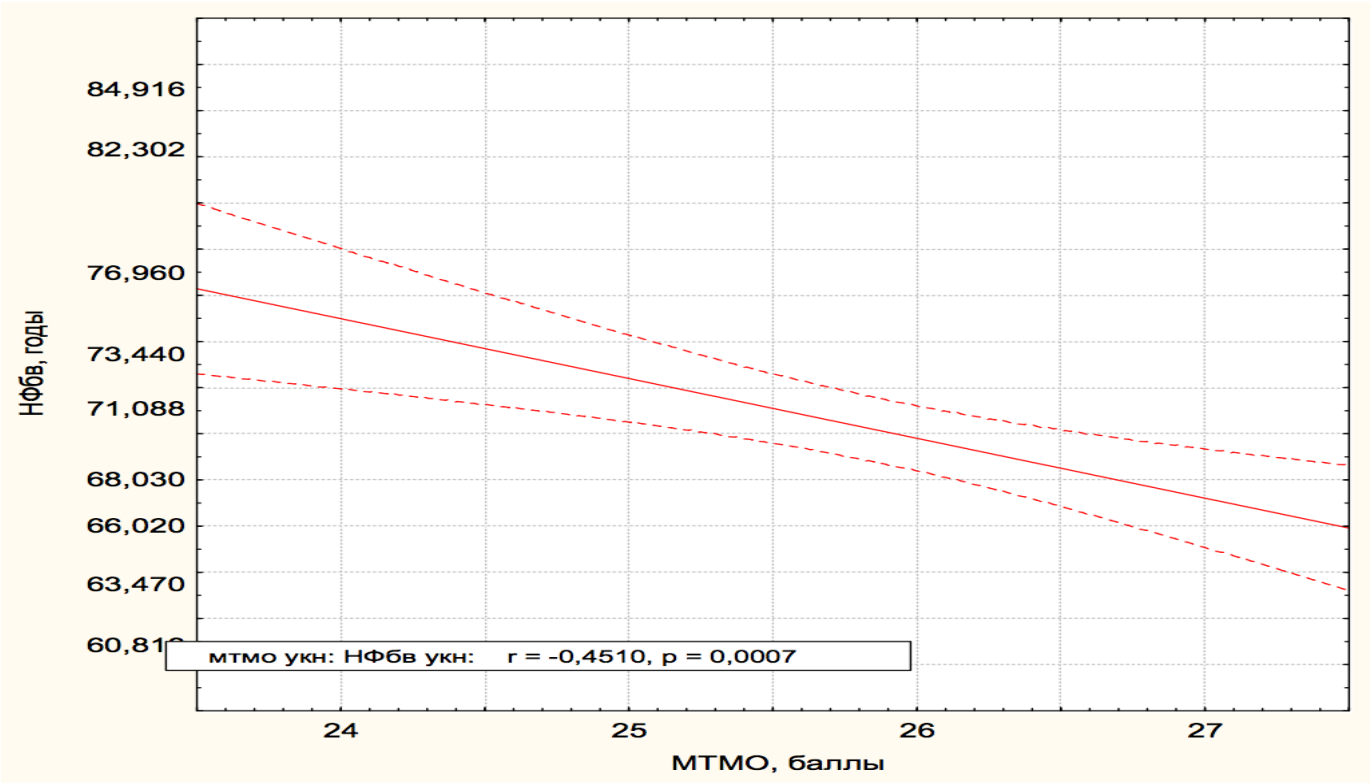


Рис. 4.13 Корреляционно-регрессионная модель взаимосвязи нейрофункционального биологического возраста и общим баллом теста МТМО (MMSE) в группе с синдромом УКН

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о том, что по мере нарастания когнитивного дефицита отмечается ограничение диапазона широты функционирования подсистем когнитивной сферы, что может подтверждаться нарастанием количества и увеличения силы статистически значимых корреляционных связей в пределах парциальной модели нейрофункционального биологического возраста Таб. 4.1, 4.2.

Таблица 4.1

Корреляционные связи тестов, входящих в модель НФВ в контрольной группе

	Возраст	МТМО	Зв.память	Зрит.память	СЦТ	Т. Ш.
Возраст						
МТМО	-0,05					
Зв.память	-0,12	0,06				
Зрит.п-ть	**0,39**	**-0,29**	**-0,46**			
СЦТ	**-0,31**	0,21	**0,34**	-0,22		
Т. Ш.	0,08	-0,19	-0,10	-0,07	**-0,29**	
НФВ	**0,30**	**-0,29**	**-0,49**	**0,37**	**-0,85**	**0,60**

Таблица 4.2

Корреляционные связи тестов, входящих в модель НФВ в группе с синдромом УКН

	Возраст	МТМО	Зв.память	Зрит.память	СЦТ	Т. Ш.
Возраст						
МТМО	-0,20					
Зв.память	-0,00	**0,40**				
Зрит.п-ть	0,00	**-0,32**	**-0,58**			
СЦТ	**-0,28**	**0,36**	**0,28**	-0,17		
Т. Ш.	-0,07	**-0,29**	**-0,39**	**0,34**	**-0,42**	
НФВ	0,12	**-0,45**	**-0,64**	**0,45**	**-0,65**	**0,79**

Выделены статистически значимые корреляционные связи $P < 0,05$

РАЗДЕЛ 5. ЭМОЦИОНАЛЬНО-КОГНИТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

5.1 Фармакологическая стимуляция с использованием препарата «Энтроп» у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений

Исследование по оценке эффектов фармакологической стимуляции с использованием препарата Энтроп у пациентов с синдромом УКН было проведено на группе пожилых пациентов, состоящей из 45 человек. Данное исследование было выполнено с учетом требований надлежащей клинической практики. Все пациенты в случайном порядке были разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии: группа активного препарата (30 человек) и группа плацебо (15 человек). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню образования, выраженности когнитивных нарушений и неврологической симптоматике. Средний балл теста MMSE в основной группе составил (25,66 ± 0,7) баллов, в контрольной

(26,0 ± 0,9) баллов. Средний возраст контрольной и основной группы составил соответственно (68.2 ± 5.5) и (67.7 ± 6.4) лет. Препарат назначался в течение 3-х месяцев, режим дозирования: 100 мг 2 раза в день (вторая таблетка рекомендовалась к приему не позднее 16.00) активного препарата и аналогичная доза препарата плацебо. Пациенты, участвующие в исследовании, не получали седативные, снотворные средства, транквилизаторы, стимуляторы ЦНС, ингибиторы ацетилхолинестеразы, модуляторы NMDA-рецепторов, антидепрессанты.

Проводилось клинико-неврологическое, лабораторное, инструментальное (когнитивные вызванные потенциалы - КВП, РЭГ, ЭКГ) и нейропсихологические исследования. Нейропсихологические тестирование включало в себя мини тест ментального обследования (MTMO/MMSE), тестовую батарею лобной дисфункции, тест рисования часов, тест беглости речи, состоящего из вербальних и категориальных ассоциаций, тест запоминания 5 слов. Для оценки влияния препарата на эмоциональную сферу использовались шкала оценки базовой и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина и гериатрическая шкала депрессии. Оценивалась также субъективная неврологическая симптоматика с помощью рейтинговой шкалы субъективных неврологических симптомов.

В результате проведенного лечения в основной группе значительно уменьшился общий балл рейтинговой шкалы симптомов. Характер и динамика изменения основных неврологических симптомов под влиянием лечения в основной и контрольной группах представлены на Рис. 5, 6.

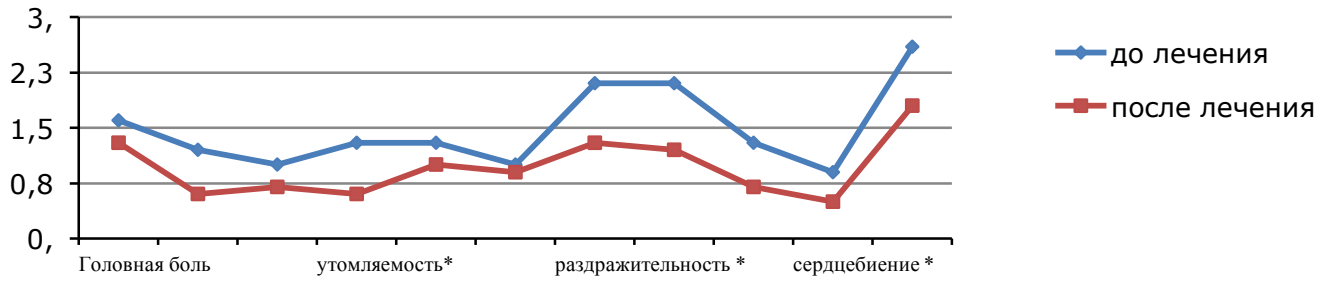
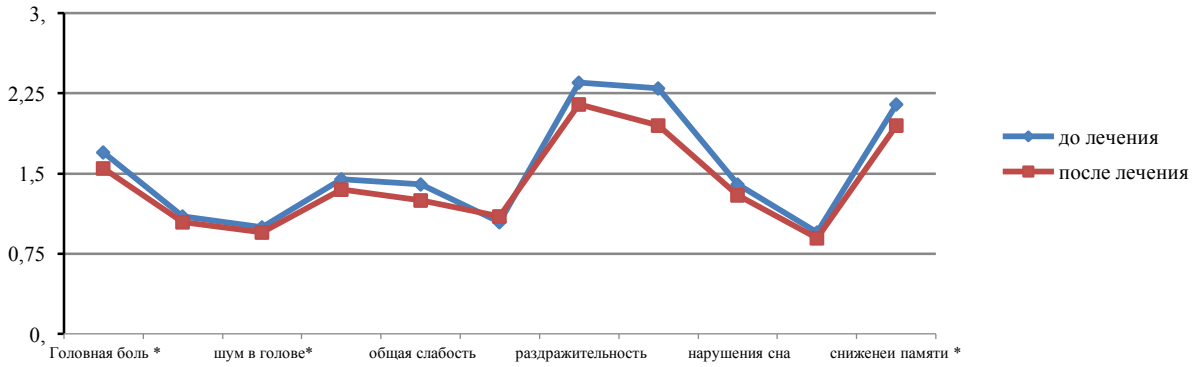


Рис 5.6. Динамика выраженности субъективных симптомов в основной группе, баллы



* p< 0,05 по сравнению с показателем до лечения

Рис 5.7. Динамика выраженности субъективных симптомов в контрольной группе, баллы

После окончания курса терапии улучшение когнитивных функций в основной группе проявилось в значимом увеличении показателя шкалы MMSE (табл.5.8). По сравнению с исходным уровнем установлено достоверное улучшение показателей, характеризующих ориентировку во времени, счет, концентрацию внимания и кратковременную память.

Таблица 5.1

Динамика общего балла теста MMSE (M±SD) у больных с синдромом УКН в ходе исследования

	Основная группа (лечение энтропом)	Контрольная группа (лечение плацебо)
До лечения	25,66 ± 0,7	26,0 ± 0,9
После лечения	27,65±0,66*	26,5±1,0

* - достоверность различий между показателями "до лечения"и "после лечения", p<0,05

В настоящем исследовании оценивались нарушения исполнительных функций с помощью батареи тестов оценки лобной дисфункции, предложенной французским неврологом Дюбуа. В тестовую батарею входят задания на оценку способности к концептуализиции, простая и сложная реакции выбора, реакция усвоения ритма, исследование хватательного рефлекса. Результаты динамики показателей данного теста представлены в таблице 5.9

Таблица 5.2

Динамика суммарного балла (M±SD) батареи тестов оценки лобной дисфункции у больных с синдромом УКН в ходе исследования

	Основная группа (энтроп)	Контрольная группа (плацебо)
До лечения	14,29 ± 1,95	15,04 ± 1,88
После лечения	16,57 ± 1,53*	14,98 ± 1,73#

* - достоверность различий между показателями "до лечения" и "после лечения", $p<0,05$; # - достоверность различий между показателями основной и контрольной группы после лечения, $p<0,05$

В результате проведенного лечения установлено также улучшение показателей, характеризующих конструктивный праксис, зрительно-пространственную координацию, которые оценивались с помощью теста рисования часов (табл 5.10.)

Таблица 5.3

Динамика показателя теста рисования часов (M±SD), баллы, у больных с синдромом УКН в ходе исследования

	Основная группа (энтроп)	Контрольная группа(плацебо)
До лечения	8,1±0,81	8,0 ±1,09
После лечения	9,37±0,79*	8,71±1,13

* - достоверность различий между показателями "до лечения"и "после лечения", $p<0,05$

Тест рисования часов является скрининговым инструментом для диагностики когнитивных нарушений, в первую очередь исполнительных функциий и праксиса. Современные нейровизуализационные и нейропсихилогические исследования у пациентов с синдромом УКН и начальной стадией деменции, выявили, что нарушения выполнения теста ассоциировались с повреждением в правой париетальной коре и левой нижней фронто-парието-оперкулярной коре. При этом, визуально-пространственные ошибки наблюдались преимущественно у пациентов с повреждением правой гемисферы, в то время как ошибки в обозначении времени были отмечены преимущественно у пациентов с локализацией повреждения в левой гемисфере. Отмечено, что выполнение данного теста значимо коррелировало с региональным кровотоком в левой гиппокампальной области: пациенты, успешно выполняющие тест, имели достоверно более высокий показатель кровотока по сравнению с теми, кто имел трудности при его выполнении. Таким образом, улучшение выполнения данного теста у пациентов принимавших Энтроп может свидетельствовать о позитивных сдвигах в функциональной деятельности структур мозга, ответственных за оперативные и пространственные способности обработки информации.

Рядом исследований показан информативный характер оценки мнестического домена когнитивных функций с помощью теста запоминания 5 слов. Данный тест имеет высокие показатели чувствительности и специфичности относительно оценки когнитивного дефицита. В данном тесте оценивалось немедленное и отсроченное воспроизведение 5 слов. Результаты теста представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.4

Динамика показателя теста запоминания 5 слов (M±SD), баллы, у больных с синдромом УКН в ходе исследования

	Основная группа (энтроп)	Контрольная группа (плацебо)
До лечения	8,43 ± 1,37	8,65 ± 1,19
После лечения	9,28 ± 1,08*	8,86 ± 1,01

* - достоверность различий между показателями "до лечения" и "после лечения", p<0,05

В исследовании была проведена оценка речевой функции, которая проводилась с помощью теста оценки беглости речи (табл. 5.12).

Таблица 5.5

Динамика показателя теста беглости речи (M±SD), баллы, у больных с синдромом УКН в ходе исследования

	Основная группа (энтроп)		Контрольная группа (плацебо)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Буквенные ассоциации	12.31 ± 3.36	14.89 ± 3.55*	12.21 ± 3.73	13.0 ± 3.44#
Категориальные ассоциации	14.16 ± 3.23	16.0 ± 3.33*	14.05 ± 3.01	14.52 ±3.2#

* - достоверность различий между показателями "до лечения" и "после лечения", p<0,0; # - достоверность различий между показателями основной и контрольной группы после лечения, p<0,05

После курса лечения достоверно снизились показатели ситуативной и личностной (базисной) тревожности (рис 5.13, 5.14). Также было отмечено достоверное снижение показателя выраженности депрессивных симптомов в основной группе (табл. 5.15). Полученные эффекты влияния на эмоциональную сферу могут объясняться рядом факторов. Во-первых, влиянием препарата на ряд нейротрансмиттерных систем, вовлеченных в систему эмоционального реагирования, во-вторых, - на течение энергетических процессов в нейронах, а также - вазоактивном эффекте. Кроме того, улучшение, отмечаемое в когнитивной сфере, вероятно, сопровождается позитивными сдвигами во внутренней картине болезни, что в свою очередь отражается и на эмоциональной сфере индивида.

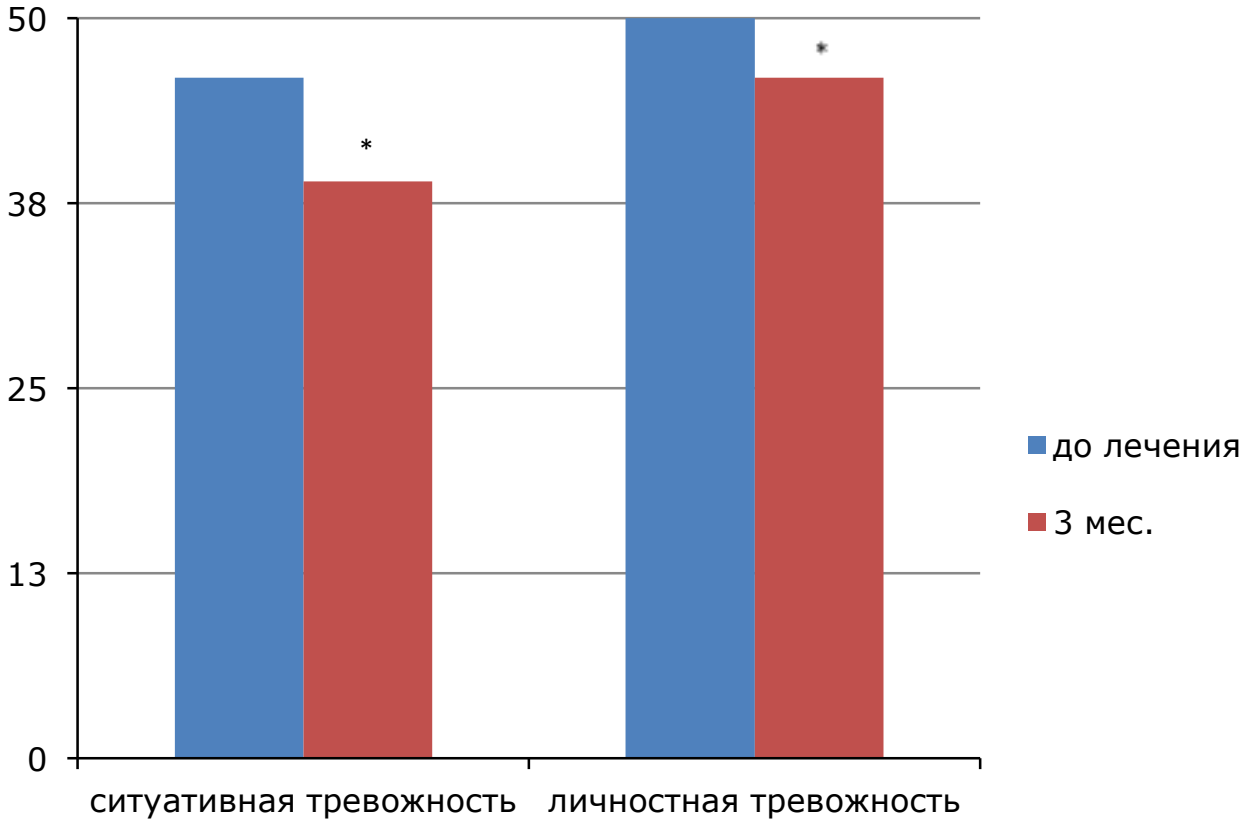


Рис 5.13. Динамика уровня тревожности под влиянием лечения препаратом Энтроп, шкала Спилбергера-Ханина, баллы

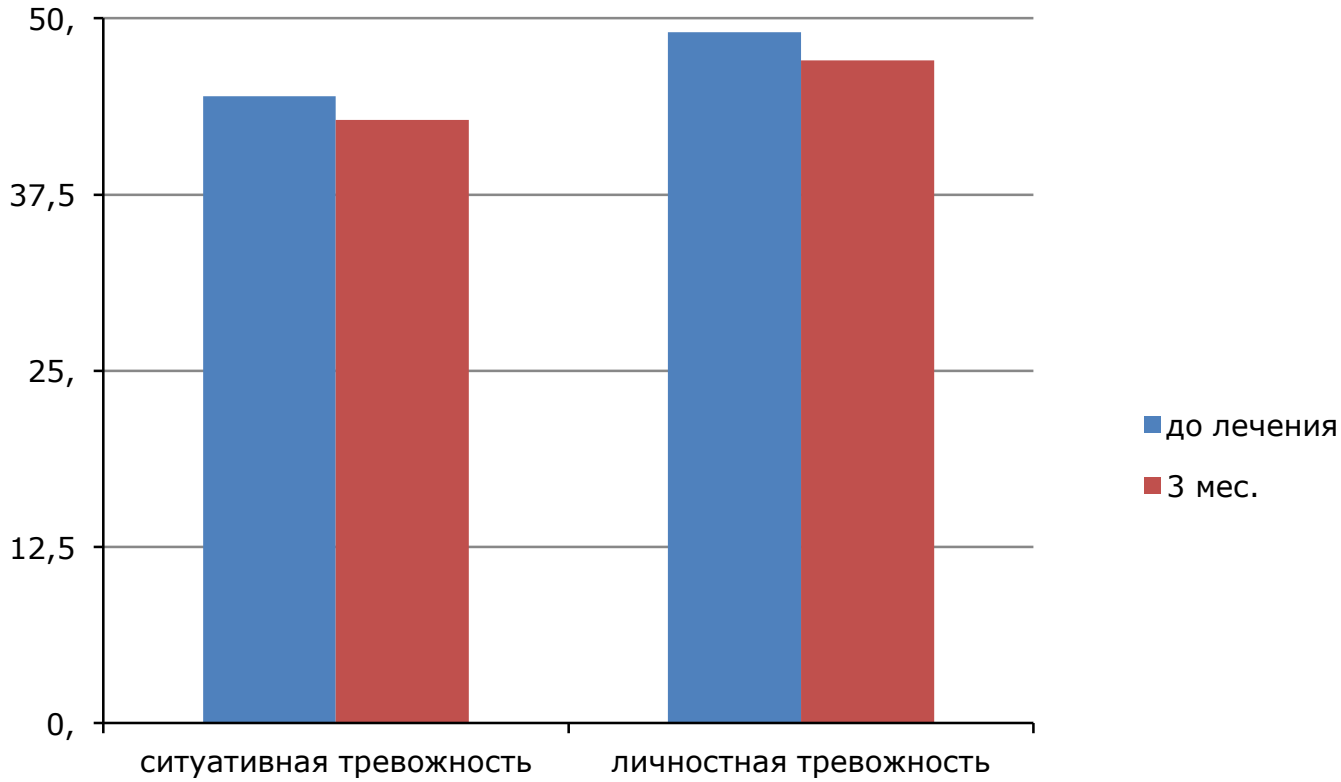


Рис 5.14. Динамика уровня тревожности под влиянием плацебо, шкала Спилбергера- Ханина, баллы

Таблица 5.6

Динамика уровня депрессивных симптомов у пациентов с синдромом УКН по показателю гериатрической шкалы депрессии (M±SD), баллы

	Основная группа (лечение энтропом)	Контрольная группа (лечение плацебо)
До лечения	14,83 ± 6.51	14.28 ± 6.3
После лечения	11,39 ± 5.35*	14.05 ± 6.5#

* - достоверность различий между показателями "до лечения" и "после лечения", $p<0,05$

- достоверность различий между показателями основной и контрольной группы после лечения, $p<0,05$

В ходе исследования было также оценено влияние Энтропа на НФВ ЦНС у людей пожилого возраста с УКН. После курса применения препарата

Показатель НФВ ЦНС в контроле получавшей фенотропил составляла был равен 70,4 года, после проведения курсового приема препарата данный показатель составил 68,0 лет. В группе получавшей плацебо достоверных изменений исследуемого параметра выявить не удалось. Таким образом, показатель биовозраста ЦНС при использовании фармакологической КЭС уменьшился на 2,4 года ($p<0,05$).

5.2 Стимуляция эмоциональной и когнитивной сферы у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений

В исследовании оценивалась эффективность эмоционально-когнитивной стимуляции (ЭКС) в группе пациентов старшего возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений. Исходно группы с ЭКС и контроля достоверно не различались по исследуемым показателям, поскольку были изначально рандомизированы из одной гомогенной группы. Обращение к нефармакологическим методам коррекции когнитивного дефицита обосновано в первую очередь возможностью воздействия на специфические процессы мозговой деятельности без применения лекарственных средств.

В исследовании изучались эффекты 30-дневной эмоционально-когнитивной стимуляции. В частности, исследовались функции рабочей памяти, кратковременной памяти, пространственной памяти, ассоциативной памяти, внимания времени реакции.

Используемая методика стимуляции основана на индукции положительных эмоциональных реакций и далее проведении пациента через выполнение ряда когнитивных заданий, призванных увеличить эффективность когнитивной деятельности и улучшить способность к осуществлению повседневной активности и сложных видов деятельности. Стимуляция проводилась ежедневно на протяжении 30 дней. Пациенты за 1 месяц до начала когнитивной тренировки и на протяжении стимуляции не принимали ноотропных лекарственных средств, антидепрессантов,

нейролептиков, вазоактивных препаратов. В качестве когнитивного стимулятора использовалась специальная компьютерная модель, включающая в себя следующие задания: время реакции, тестирование памяти на частоту событий, тестирование памяти на временную последовательность событий, ассоциативную память и пространственную память.

Результаты исследования показали, что в большинстве тестов получены положительные, статистически значимые изменения в когнитивной сфере у пациентов с синдромом УКН. Контроль не продемонстрировал наличия достоверных изменений ни в одном из тестов.

Так, под влиянием стимуляции значительно уменьшился показатель времени реакции на одиночный стимул, (рис. 5.1).

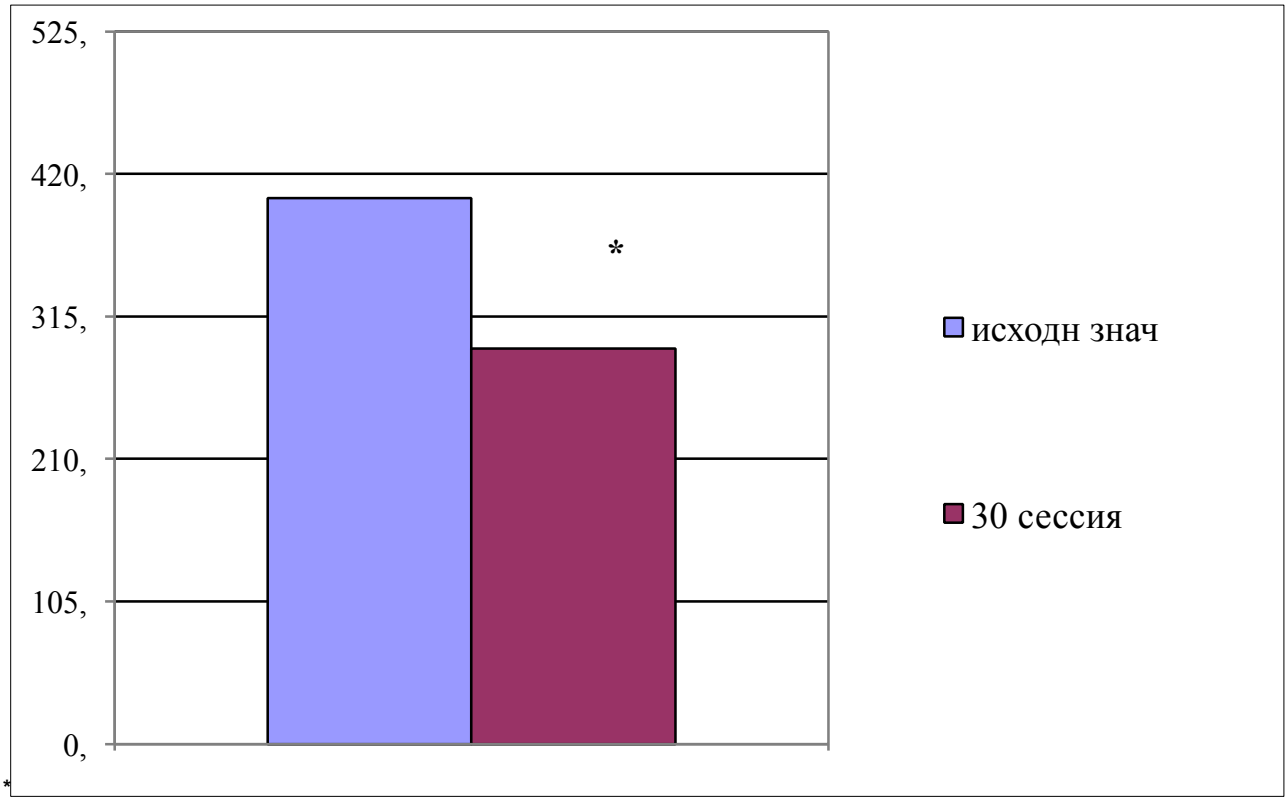


Рис. 5.1 Динамика времени реакции на одиночный стимул, под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции, мс. * p <0,0002 по сравнению с исходными значениями.

Данный результат может свидетельствовать об улучшении процессов направленного внимания, облегчении и увеличении скорости обработки

информации в центральной нервной системе у пациентов с УКН под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции. Причем, данное улучшение наблюдалось не только в тесте с одним стимулом, но и в тесте с усложненной реакцией выбора при использовании целевого и незначимого стимула. В данном тесте также констатировали уменьшение времени реакции с (594,3 ± 30) до (458 ± 12) мс, (рис. 5.2).

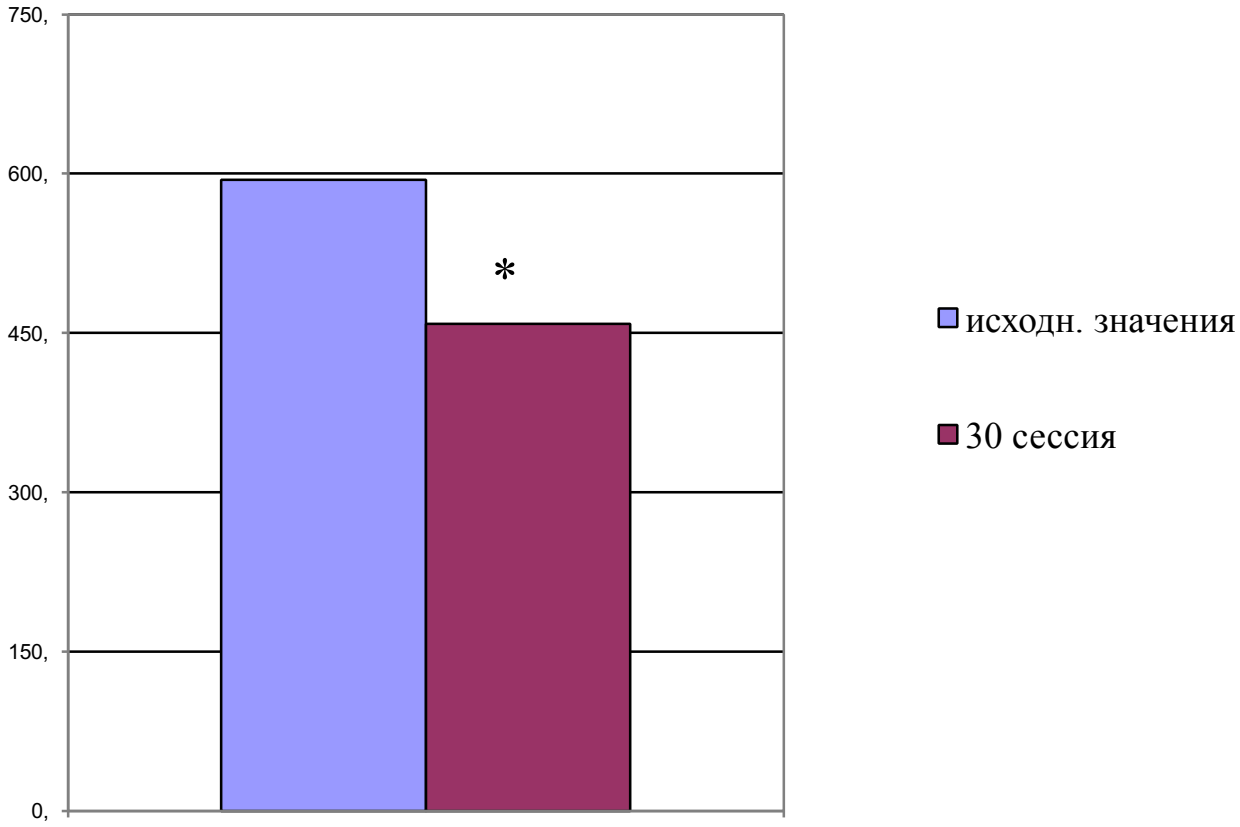


Рис. 5.2. Динамика усложненной реакции выбора целевого стимула под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции, мс. * p <0,007 по сравнению с исходными значениями.

Более того, нами были получены данные, свидетельствующие об улучшении функционирования рабочей памяти пациентов с умеренными когнитивными нарушениями в тесте, предполагающем моторный ответ в парадигме выбора целевого стимула из множества альтернативных (рис.5.3).

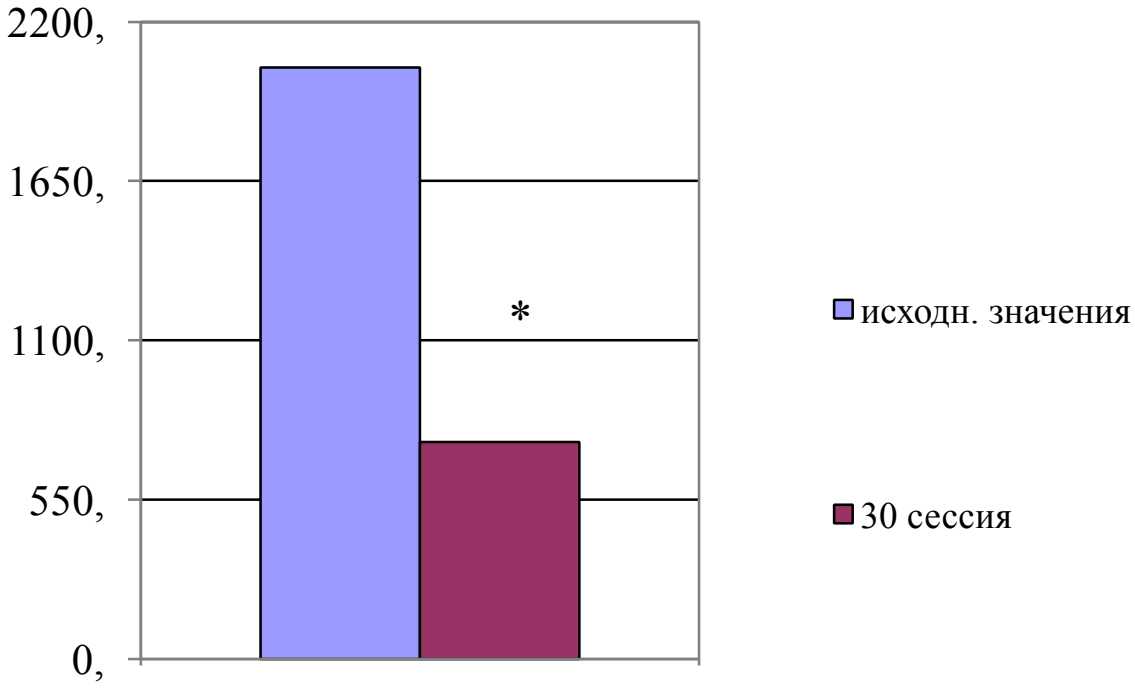


Рис. 5.3. Динамика времени реакции в парадигме выбора целевого стимула из множества альтернативных под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции, мс. * p <0,017 по сравнению с исходными значениями.

В данном тесте время реакции уменьшилось с (2042,0 ± 446,3) мс до (750,0 ± 20,0) мс. Данный результат можно трактовать как значительное улучшение функционирования всей когнитивной сферы. Следует отметить, что данная парадигма позволяет также оценить такой параметр как выделение полезного сигнала из шума, другими словами, работу целенаправленного внимания совместно с функцией рабочей памяти в условии наличия множества отвлекающих нецелевых стимулов.

При оценке парадигмы памяти на частоту событий не были установлены статистически значимые отличия, однако изменения в положительную сторону отмечались на уровне тенденции.

В тесте оценки памяти на временную последовательность событий были получены достоверные положительные различия, по сравнению с исходными показателями (рис.5.4)

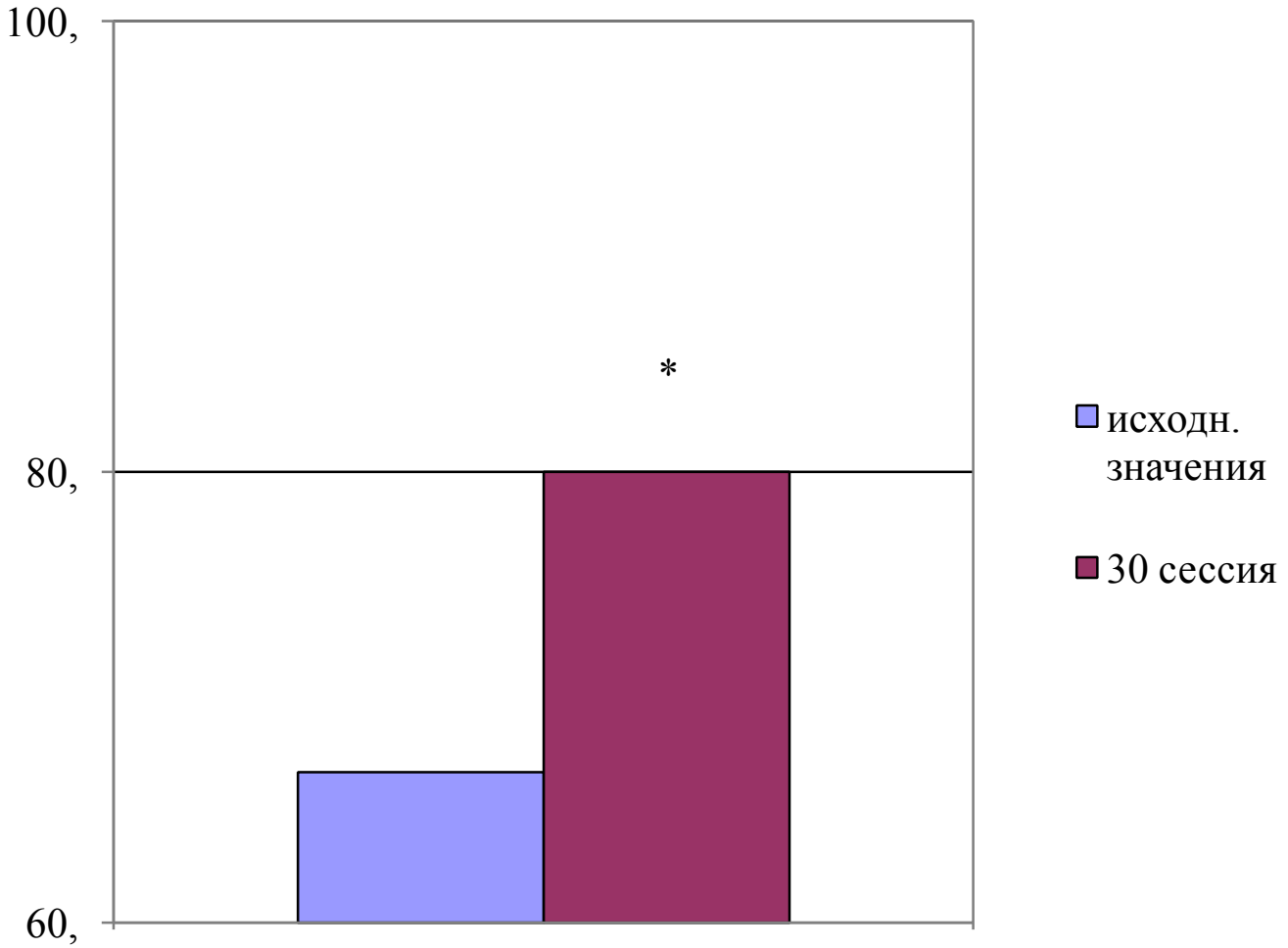


Рис. 5.4. Динамика правильных ответов в тесте памяти на временную последовательность событий под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции, %. * p <0,04 по сравнению с исходными значениями.

В данном тесте отмечалось увеличение числа правильных ответов с 67 до 80 процентов. Также было отмечено значительное улучшение в различных заданиях на оценку пространственной памяти, причем как в достаточно несложных парадигмах, таких, как определение месторасположения целевого стимула (игральной карты) в множестве альтернативных, но также и в более сложных парадигмах (прохождение лабиринта), где отмечалось уменьшение времени выполнения задания.

Одним из наиболее важных условий для повседневной жизни пожилого человека является функция ассоциативной памяти. Как известно, данная функция изменяется в процессе возрастного развития человека, но наиболее существенны ее изменения при нейродегенеративной патологии. Стимуляция данной функции у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений также оказалась

успешной. Так, наблюдалось достоверное увеличение количества правильных ответов в тесте на запоминание лиц и имен (рис.5.5). В данном тесте наблюдалось увеличение количества правильных ассоциаций с (67±3,3) до (87± 6,7) %.

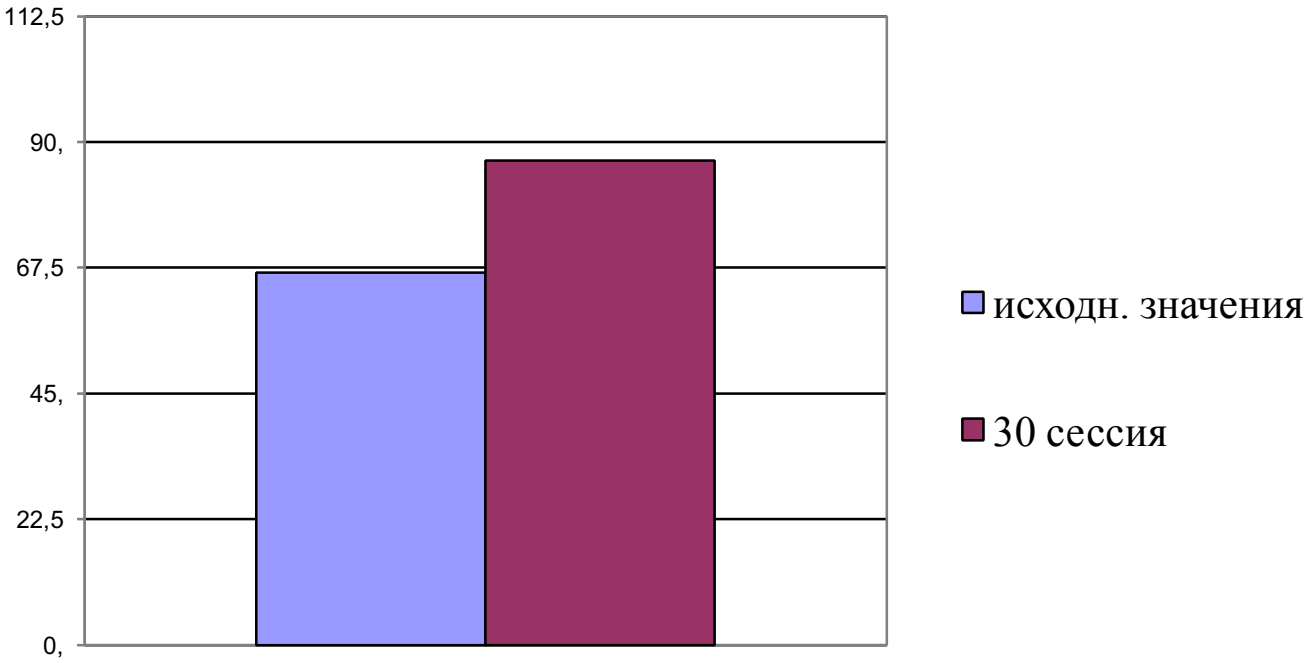


Рис. 5.5. Динамика показателя ассоциативной памяти в парадигме запоминания лиц и имен, количество правильных ответов, под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции, %. * p <0,04 по сравнению с исходными значениями.

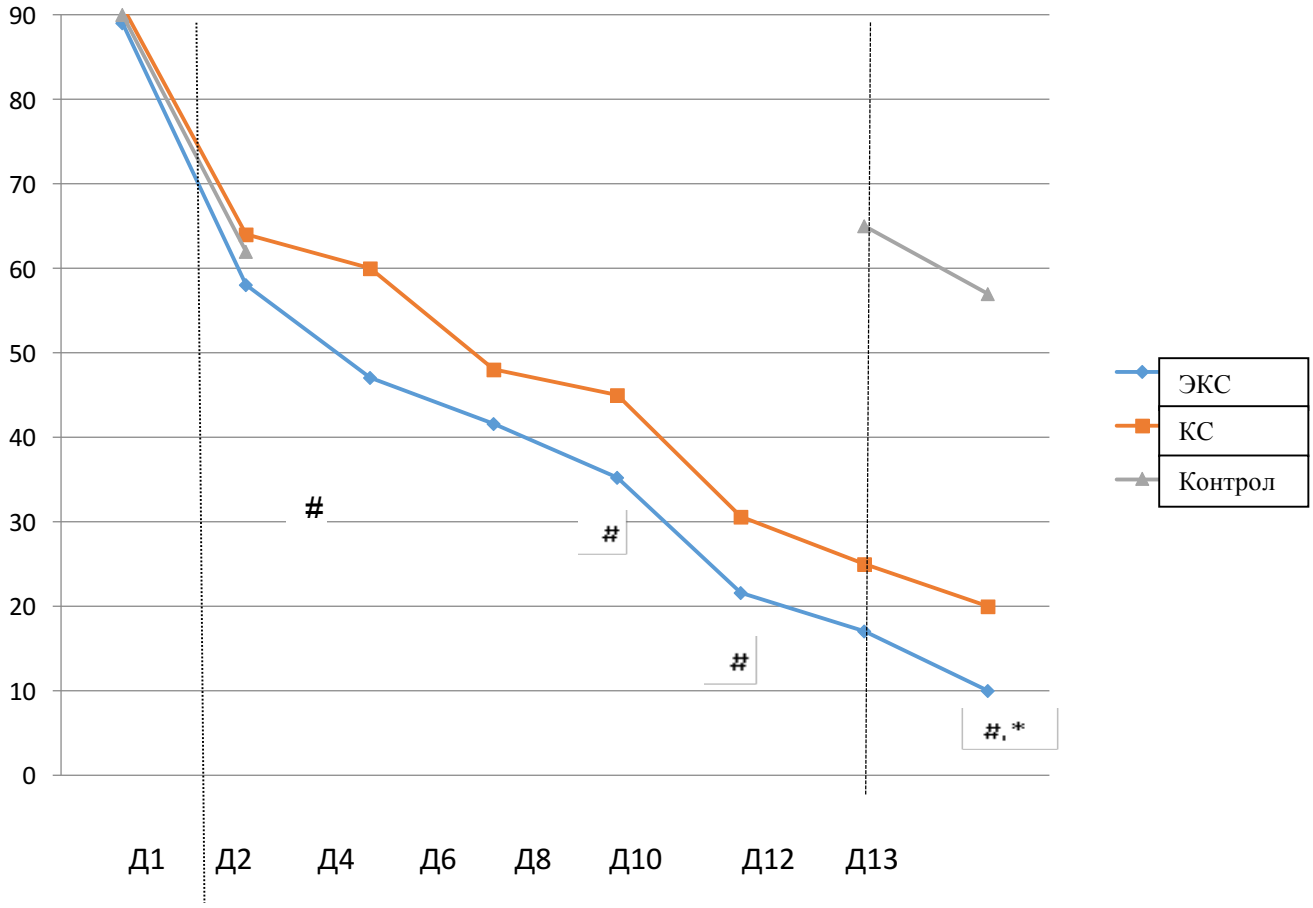
Также в ходе исследования было оценено влияние КЭС на параметр НФВ ЦНС. После проведения нефармакологической, ЭКС показатель НФВ ЦНС у лиц пожилого возраста с УКН уменьшился по сравнению с исходным уровнем (72,5 ± 6,4) на 7 лет и составил 65,4 ± 4,2 года, p < 0,05.

РАЗДЕЛ 6 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНО-КОГНИТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ЖИВОТНЫХ

6.1 Влияние эмоционо-когнитивной стимуляции (ЭКС) на состояние когнитивной сферы экспериментальных животных.

6.1.1. Динамика обучения экспериментальных групп животных в водном лабиринте Морриса (ВЛМ)

Парадигма ВЛМ позволила оценить особенности скорости формирования нового навыка, связанного с пространственным обучением в исследуемых группах животных. Динамика параметра латентности нахождения скрытой под. водой платформы в ходе тренировок приведена на рисунке 6.1.



*p < 0,05, различия по сравнению с контролем; #, p<0.05, различия по сравнению с группой КС

Рис. 6.1 Влияние ЭКС на динамику формирования навыка нахождения скрытой платформы в водном лабиринте Морриса в исследуемых группах животных , с

Анализ пре-тренировочных сессий (день 1 и 2) всех групп экспериментальных животных показал, что начальная динамика процесса обучения в ВЛМ, связанная с формированием пространственной памяти и регистрируемая по параметру латентности нахождения скрытой платформы, во всех трех группах статистически не различалась. В дальнейшем, при анализе результатов, демонстрируемых группами с применением стимуляционных процедур, стали очевидны различия в средней латентности нахождения скрытой платформы в водном лабиринте.

Причем, выявились преимущества сочетанной стимуляции когнитивной и эмоциональной сферы животных, в сравнении с группой, где происходила стимуляция только когнитивной сферы. Основная экспериментальная группа (с эмоционально–когнитивной стимуляцией) продемонстрировала более быструю динамику формирования навыка, связанного с пространственной навигацией. По окончании данного эксперимента (14-й день тестирования групп в водном лабиринте Морриса) были отмечены статистически значимые различия по параметру латентности нахождения скрытой платформы у всех трех групп животных, с очевидным преимуществом групп животных с использованием стимуляционных тренировок в сравнении с контролем. Наименьшую латентность нахождения скрытой платформы демонстрировали животные группы с эмоционально–когнитивными тренировками.

При оценке влияния фактора принадлежности животного к определенной экспериментальной группе и времени (длительности) стимуляционных процедур были отмечены следующие эффекты. Дисперсионный анализ с повторяющимися измерениями обнаружил статистически значимый эффект принадлежности животного к определенной группе ($F(0,24)=11,76$, $p<0,0001$), дня тренировки и взаимодействия группа х день тренировки ($F(0,34)=7,24$, $p<0,001$). Группа с сочетанной эмоционально-когнитивной стимуляцией демонстрировала значимые преимущества перед группой только с когнитивной тренировкой. Достоверные различия относительно латентности нахождения скрытой платформы в водном лабиринте Морриса были найдены между группами с обоими видами тренировок и контрольной группой на 13 и 14 день эксперимента (t-тест, $p<0,001$).

6.1.2 Влияние эмоционально-когнтивной стимуляции (ЭКС) на систему пространственной памяти экспериментальных животных

На 14-й день исследования были оценены параметры, связанные с системой отсроченного воспроизведения, когда животные плавали в лабиринте без платформы. Основным параметром оценки в данной пробе служил процент времени нахождения экспериментального животного в целевом квадранте ВЛМ при заранее убранной платформе. Результаты данной пробы приведены на рисунке (Рис. 6.2).

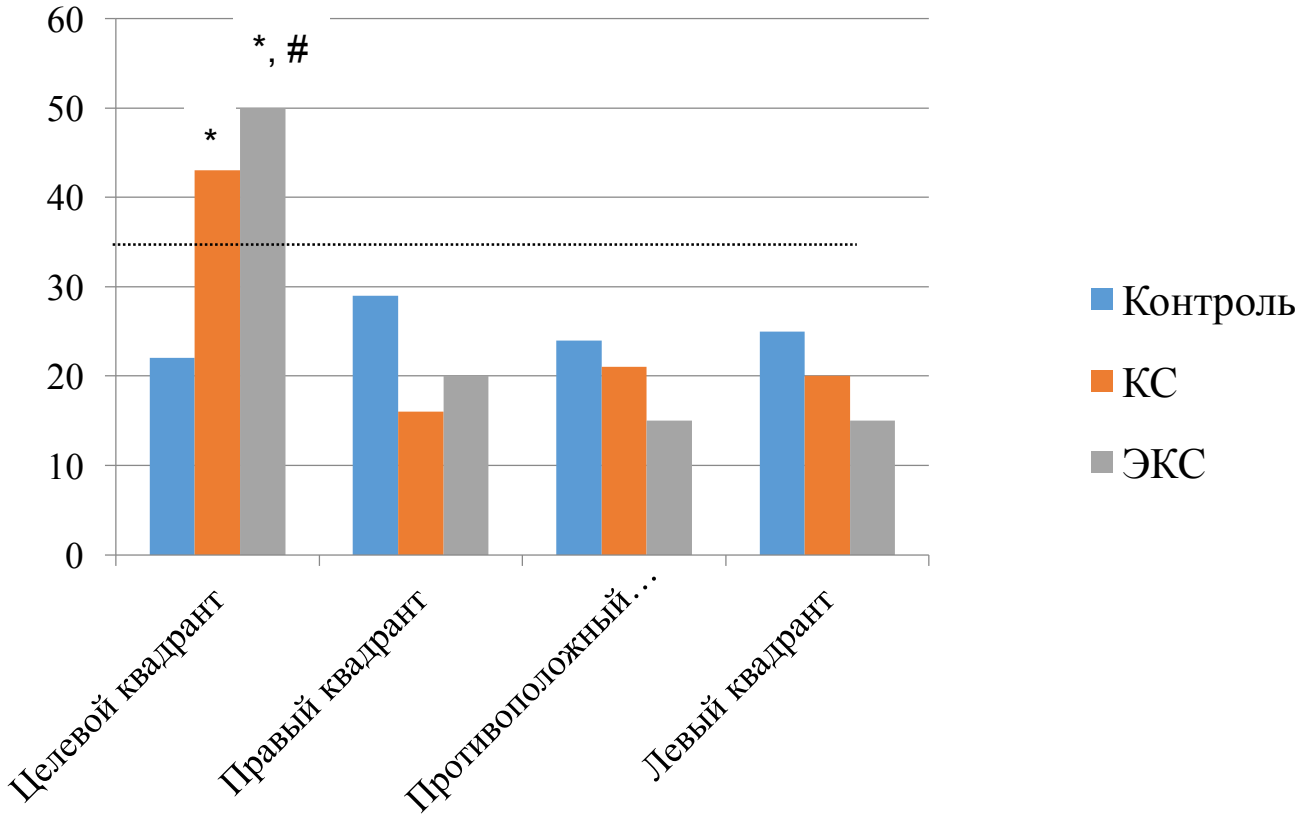


Рис. 6.2 Время нахождения животных в целевом квадранте (% времени нахождения животного в целевом квадранте, тестовая попытка).

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

— $p < 0,05$ по сравнению с группой когнитивной стимуляции.

Так, основная группа экспериментальных животных продемонстрировала статистически значимые различия ($p<0.05$), по параметру % суммарного времени нахождения в целевом квадранте. Данный показатель для группы контроля составил

22% , для группы с когнитивной стимуляцией 43% и 50% для группы с эмоционально-когнитивной стимуляцией, $p<0.05$.

Показатель времени нахождения животных контрольной группы в квадрантах лабиринта не продемонстрировал значимых различий по предпочтению того или юного сектора ВЛМ и распределялся среди них практически равномерно. В то же время, был отмечен совершенно иной паттерн в тестовой попытке плавания в группах с когнитивной и эмоционально-когнитивной стимуляцией, где было отмечено четкое предпочтение животных целевому квадранту лабиринта. Различия по предпочтению выбора целевого квадранта животными этих групп по сравнению с животными из группы наивного контроля отличались в 1.5- 2 раза. Отличия основной группы экспериментальных животных от группы с когнитивными тренировками, хотя и не были столь выражены, как различия с контрольной, тем не менее были статистически значимы, с преимуществом основной группы животных ($p<0.05$).

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что основная группа экспериментальных животных (ЭКС) наилучшим образом смогла выполнить данный тест, что в свою очередь свидетельствует о наиболее эффективном запоминании и отличном удержании в памяти места расположения платформы, а также способности животных под влиянием стимуляционных процедур эффективно извлекать данную информацию при необходимости.

При анализе пробной попытки исследовался также параметр плавания экспериментальных животных в «целевой зоне». Данный параметр позволяет наиболее точно оценивать запоминание местоположения скрытой платформы (предпочтение места) экспериментальными животными в водном лабиринте. Результаты оценки данного параметра приведены в таблице.

Таб. 6.1

Сравнительная характеристика параметра плавания в «целевой зоне» в исследуемых группах, %.

Группы	Пробная попытка (M±m)
Контрольная	7.5±1.7
Когнитивная стимуляция	19.6±1.2*
Эмоционально-когнитивная стимуляция	28,92±3.6*, #

* — p < 0,01 по сравнению с контролем; # — p < 0,01 по сравнению с группой когнитивной стимуляции.

6.1.3 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции (ЭКС) на функционирование рабочей памяти экспериментальных животных

Особенности рабочей памяти были оценены в модели радиального водного шестилучевого лабиринта. Основным параметром, отражающим эффективность функционирования системы рабочей памяти в данной модификации ВЛМ, являлся показатель количества допущенных животным ошибок при выборе целевого рукава (рукав со скрытой под водой платформой).

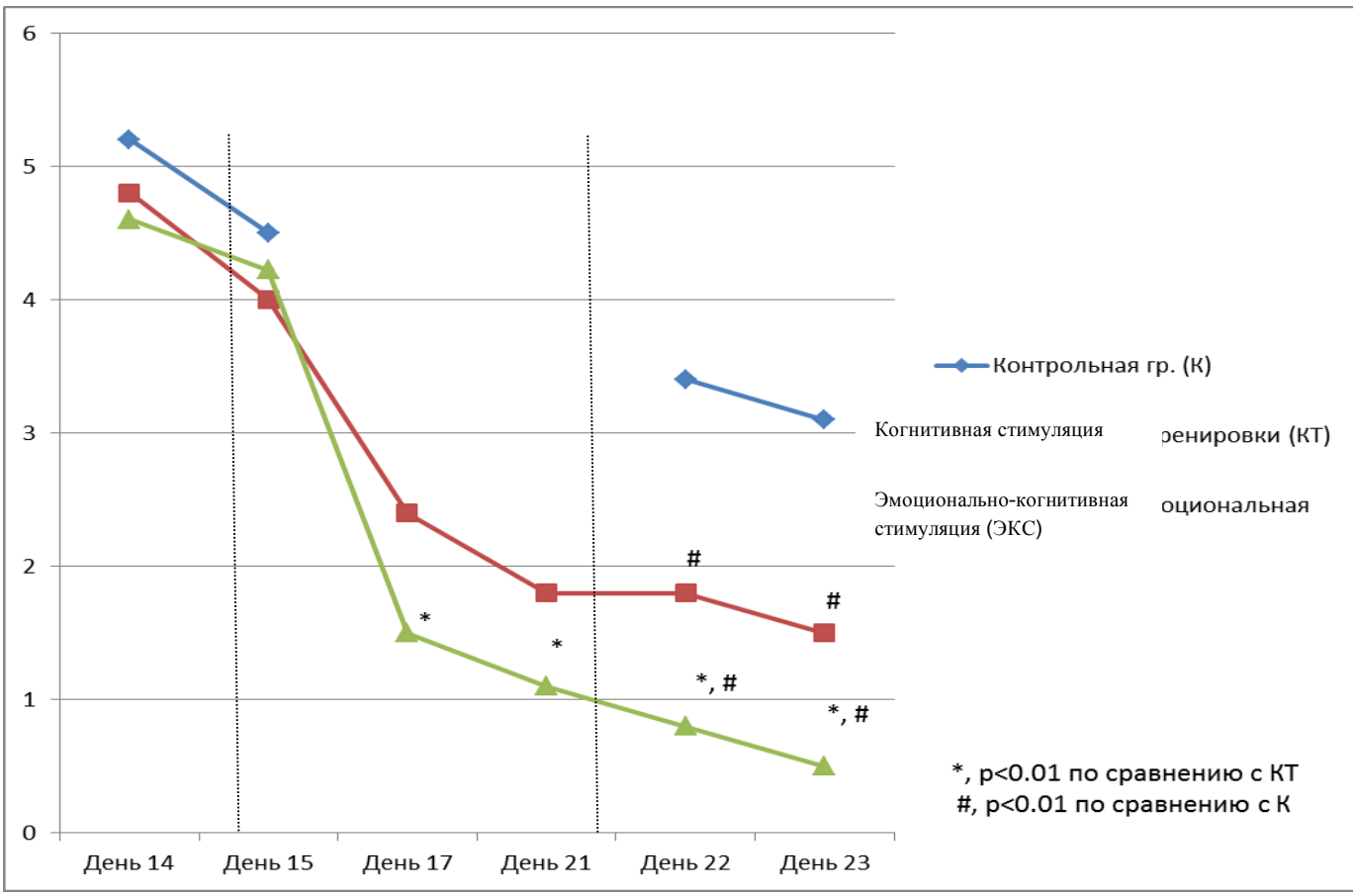


Рис. 6.3 Динамика количества ошибок, допущенных животными экспериментальных групп при выборе целевого рукава в радиальном водном лабиринте в ходе исследования.

* — p < 0,01 по сравнению с группой когнитивной стимуляции

— p < 0,01 по сравнению с контролем

Дисперсионный анализ с повторяющимися измерениями выявил значимый эффект количества тренировочных попыток на уменьшение ошибок выбора, F = 25.67, p <0.001, указывая на то, что по мере увеличения количества тренировочных заплывов значимо уменьшается количество допущенных ошибок. Кроме того был обнаружен собственно эффект группы и значимое взаимоотношение попытка-группа. В рамках стимуляционных процедур с использованием РВЛ на 23 день исследования была проведена оценка отсроченного нахождения скрытой платформы в лабиринте, которая проводилась через 30 минут после последней тренировочной попытки. В данной пробе учитывалось количество ошибок

нахождения скрытой платформы, допущенных животными при ее поиске. Результаты данной оценки приведены на Рис. 6.4

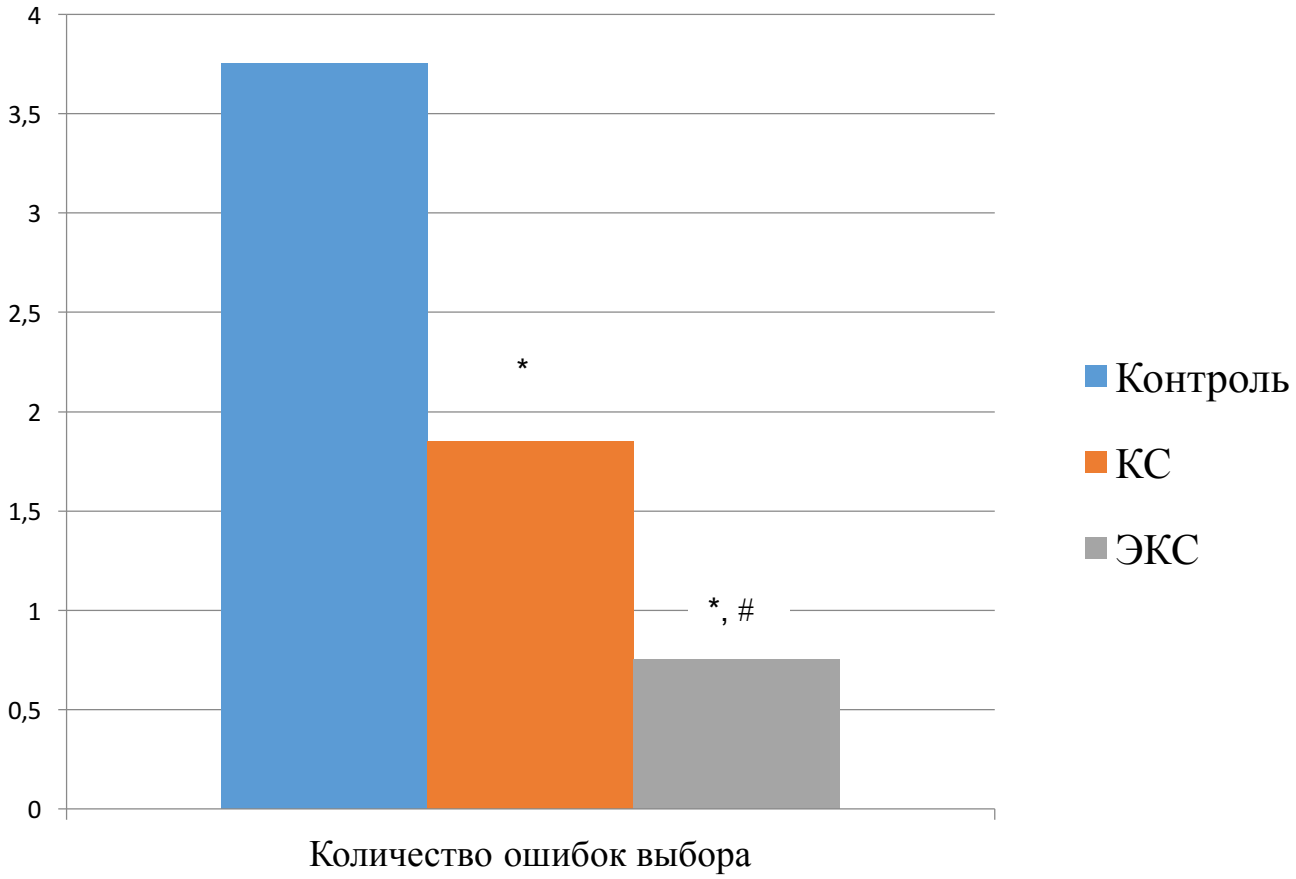


Рис. 6.4 Количество ошибок, допущенных животными экспериментальных групп, в попытке отсроченного воспроизведения (30 минут) при выборе целевого рукава в радиальном водном лабиринте.

* — $p < 0,01$ по сравнению с группой КС; # — $p < 0,01$ по сравнению с контролем

Полученные результаты свидетельствуют о наличии значимого эффекта группы при оценке отсроченного воспроизведения $F = 5.32$, $p < 0.001$, а также достоверность различий в количестве ошибок в попытке отсроченного воспроизведения, ($p < 0.05$).

6.2 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на состояние эмоциональной сферы экспериментальных животных

6.2.1 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции (ЭКС) на поведение экспериментальных животных в крестообразно-приподнятом лабиринте (модель тревожности).

Параметр тревожности является одним из основных при оценке эмоциональной сферы животного в экспериментальных моделях. Модель крестообразно-приподнятого лабиринта позволяет оценить поведение животного в анксиогенной среде (высота и наличие открытых рукавов и открытой площадки) и таким образом оценить степень уровня тревоги животного. Поведение животного в данной модели оценивалось по количеству заходов животных в открытые и закрытые рукава лабиринта. В качестве этологического параметра было оценено количество вертикальных стоек. Результаты, полученные в ходе эксперимента, показаны в таблице 6.1 и таблице 6.2 .

Таблица 6.2

Количество посещений экспериментальными животными открытых и закрытых рукавов крестообразно-приподнятого лабиринта

Показатель / Группы	Открытые рукава КПЛ	Закрытые рукава КПЛ
Контроль	2,4±0,7	6,2±0,62
Когнитивные тренировки	3,1±0,3*	4,0±0,5
Когнитивно-эмоциональная стимуляция	5,2±0,46 *,#	3,2±0,84 *,#

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой КС

Таблица 6.3

Количество вертикальних стоек, наблюдаемых при тестировании экспериментальных животных в крестообразо-приподнятом лабиринте

Показатель / Группы	Вертикальные стойки
Контроль	10 ± 1,5
Когнитивные тренировки	4,5±0,19 *
Когнитивно-эмоциональная стимуляция	2,0 ± 0,65*,#

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

— $p < 0,05$ по сравнению с когнитивной стимуляцией

6.2.2 Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции (ЭКС) на поведение экспериментальных животных в тесте вынужденного плавания (модель депрессии)

Влияние **эмоционально-когнитивных** тренировок на эмоциональную сферу было оценено в модели обученной беспомощности – тесте Порсолта, которая позволяет оценить депрессивный компонент в поведенческой активности животных и определенным образом характеризует состояние эмоциональной сферы. Основными параметрами, которые оценивают эмоциональную составляющую поведения в данной модели, являются общее время периодов неподвижности животного во время плавания и латентность появления первой иммобильности. Результаты данных параметров в ходе исследования показаны в таблице 6.4.

Таблица 6.4

Результаты основных параметров теста вынужденного плавания Порсолта в исследуемых группах экспериментальных животных

Группа/параметр	Общее время иммобильности, с	Лат-ть первого периода иммобильности, с
Контроль	198,0 ± 15	61,3 ± 6,1
Когнитивные тренировки	148 ,0 ± 9*	74,5 ± 3,9
Эмоционально-когнитивная стимуляция	58,0 ± 8 *, #	81,0 ± 6,65*

* — $p < 0,0002$ по сравнению с контролем

#— $p < 0,03$ по сравнению с группой когнитивной стимуляции

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что параметр времени суммарной иммобильности изменялся однонаправленно в обеих группах, как в группе с когнитивной тренировкой, так и в группе с когнитивно-эмоциональной стимуляцией. В то же время, величина антидепрессивного эффекта оказалась максимальной в группе с сочетанной стимуляцией. Параметр появления первого «зависания» выявил достоверные различия только при сравнении данного показателя группы эмоционально-когнитивной стимуляции и группы контроля, хотя имела место тенденция к увеличению латентности также при сравнении основной группы и группы когнитивной тренировки.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Когнитивные и эмоциональные аспекты возрастных изменений структуры личности

Эксперты в области возрастной психологии признают важность исследований особенностей изменений личности при старении. Это обусловлено двумя основными причинами. Первая, заключается в теории возрастного развития личности. В данной области существуют две полярные точки зрения на развитие личности. Она предполагает, что взрослая личность является относительно стабильной. Так, R.R. McCrae и P.T. Costa [21], не выявили значительных изменений в структуре личности после 25-30-летнего возраста. Авторы полагают, что, подобно физиологическому, личностный рост достигает оптимального уровня зрелости и стабилизируется к 30-ти годам. Согласно второй точке зрения, личность характеризуется изменчивостью. Так, P.B. Caspi 1998 [22] и A. Baltes 1987 [23], утверждают, что для структуры личности также как и для всего организма присуща возрастная пластичность. Вторая причина интереса к проблеме лежит в сфере интересов геронтологии. Прояснение данной ситуации с одной стороны, позволит решить не только теоретические споры, но так же поможет найти возможные практические решения по управлению процессом старения человека. В этой связи следует отметить, например, что индивиды с низким уровнем нейротизма и высокими показателями доброжелательности, а также более высоким интеллектом живут дольше и характеризуются лучшим состоянием здоровья и когнитивных функций в пожилом возрасте [196, 197, 198, 199, 200]. В ряде случаев, психологические исследования позволяют определять предикторы развития возрастзависимой патологии. Особый интерес в этой связи представляет анализ факторов личности, которые связаны с функционированием эмоциональных и когнитивных систем мозга, поскольку именно они являются основой для целенаправленного поведения индивида, обеспечивая адекватность и успешность приспособительный деятельности в целом.

Результаты исследования показывают, что в процессе старения обнаруживаются изменения в организации структуры личности, описываемые 9 факторами теста Кэттелла (таблица 1): коммуникабельность (A), сообразительность (B), беззаботность (F), совестливость(G), рассудительность (N), доминирование (E), практичность (M), самоконтроль (Q3), подозрительность (L); 5 из них свойственны для мужчин и женщин. Крайние по возрасту группы (20-39 лет и 70-79 лет) отличались между собой по 6 факторам: коммуникабельность (A), сообразительность (B), доминирование (E), беззаботность (F), совестливость (G), рассудительность (N), причем факторы B и F отличались как у мужчин, так и у женщин. При сравнении групп 20-39 и 60-69 лет возрастные различия были найдены для 8 факторов: коммуникабельность (A), сообразительность (B), беззаботность (F), совестливость (G), практичность (M), рассудительность (N), самоконтроль (Q3), подозрительность (L); в этом случае возрастные отличия факторов B и F для обеих полов также сохранялись.

При сравнении групп 60-69 и 70-79 лет отличия наблюдались только у мужчин по факторам M и Q3.

При сопоставлении факторов структуры личности мужчин и женщин в пределах одной возрастной группы был выявлен ряд гендерных отличий. Так, в молодом возрасте мужчины и женщины отличаются по 6 факторам: коммуникабельность (A), совестливость (G), чуткость характера (J), рассудительность (N), тревожность (O), напряженность (Q4); в возрасте от 60 до 69 лет- по 4 факторам: чуткость характера (J), подозрительность (L), стереотипность мышления (Q1), самоконтроль (Q3); в возрасте 70-79 лет- по 5 факторам доминирование (E), смелость (H), чуткость характера (J), подозрительность (L), тревожность (O). Стабильные половые различия между тремя группами прослеживаются только по фактору J (чуткость характера).

Были выявлены гендерные отличия, касающиеся тревожно-эмоционального кластера личности. Молодые и старые женщины по сравнению с мужчинами более невротичны, что выражается в их большей неуверенности, внутренней напряженности и робости (факторы H, O, Q4). По фактору L (подозрительность)

отличия по полу были найдены при сравнении групп 60-69 и 70-79 лет, а по фактору Q3- в группе 60-69 лет.

Таким образом, в каждой возрастной группе были выявлены половые отличия, касающиеся тревожно-эмоционального поведения, однако каждый временной отрезок представляет различные паттерны данного поведения.

По фактору Q1 (стереотипность мышления), половые различия были выявлены только в возрастной группе 60-69 лет. Значения данного фактора у мужчин смещаются в направлении радикализма, т.е. они обладают большей пластичностью по сравнению с женщинами. Данный фактор может отражать особенности функционирования когнитивных нейрональных сетей. Установленным фактом является то, что одна и та же схема мышления активирует одни и те же нейрональные сети, в тоже время разнообразие мыслительных стереотипов или выработка новых схем мышления соответственно будет вовлекать новые нейрональные группы. Известно также, что повторное выполнение определенного задания (двигательного или мыслительного) приводит к активизации нейрональных сетей и к улучшению выполнения задания в целом. В то же время, в ряде работ демонстрируется, что в плане профилактики когнитивного снижения эффективными считаются стратегии, основанные на освоении новых знаний и видов деятельности, тогда как стратегии основанные на повторении старых знаний и видов деятельности оказались не эффективными. В этой связи интересным является факт, относительно того, что болезнью Альцгеймера чаще болеют женщины, чем мужчины. Возможно, что данный фактор J (стереотипность мышления), значения которого в старших группах у женщин смещаются в сторону большей стереотипности мышления до некоторой степени может объяснить такой факт большей заболеваемости БА у женщин, либо наоборот быть отражением ряда биологических/патологических процессов в мозге, происходящих по мере нарастания когнитивного дефицита у них.

Полагают, что в процессе возрастного развития неизменными в структуре личности являются факторы, которые жестко детерминированы генетически.

Так, например, психологические факторы C (эмоциональная стабильность), H (смелость) и O (тревожность), из эмоциогенного кластера тревожности, находятся под значительным влиянием наследственности, и с возрастом не изменяются. В то же время на данные факторы незначительно влияет средовой (социальный) компонент. Недавние генетические исследования показали, что существуют, по меньшей мере, два варианта гена, кодирующие белок, необходимый для обратного захвата серотонина из синаптической щели, и в зависимости от наличия той или иной изоформы данного гена индивиды будут существенно отличаться в плане тревожного поведения, таким образом демонстрируя более выраженную генетическую основу особенностей эмоциональных реакций [201].Показано, что пожилые люди без когнитивных нарушений имели низкие показатели тревожности [202] и больший объем ряда мозговых структур [203]. Тревожность и нейротизм могут быть связаны с повреждением определенных зон мозга, атрофическими процессами в ЦНС и могут рассматриваться как один из факторов риска БА [204, 205, 206]

Иная картина наблюдается в отношении тех психологических характеристик, которые изменяются с возрастом (факторы B, F, G, N) - генетическое влияние на них статистически не достоверно. Факторы F, G и N, характеризующие чувства ответственности, моралистичности, конформности, совестливости, прямолинейности и гибкости мышления, совершенно очевидно находятся под сильным влиянием средовых (социальных) воздействий.

Факторы B (сообразительность), и F (беззаботность) могут быть достаточно жестко связаны с процессом старения индивида [207], поскольку свойственны мужчинам и женщинам старших возрастных групп (60-69 и 70-79 лет); это также можно отнести и к факторам G (совестливость)у мужчин, и F- у женщин.

Снижение с возрастом значений показателя, характеризующего характер мышления (фактор B), его отклонение от абстрактно-логического к конкретно-образному, скорее всего, обусловлено биологическими процессами, происходящими в мозге стареющего индивида. Потеря синапсов, нейронов, нейрохимический дисбаланс могут являться основой для наблюдаемых нами

изменений [208]. Данные изменения могут быть также следствием доклинических проявлений патологии когнитивной сферы. Несмотря на то, что изменения фактора В (сообразительность) характерны как для женщин, так и для мужчин, выявлен ряд половых различий. У женщин отмечается равномерное снижение его значений с возрастом, тогда как у мужчин имеет место резкое их снижение данного показателя в период от 60 до 69 лет и нарастание в возрасте 70-79 лет. Последнее, вероятно, обусловлено тем, что в исследуемой группе были лица с высоким уровнем сохранности интеллекта, что, вероятно, давало им возможность дожить до этого возраста, тогда как лица имеющие более низкие значения данного фактора возможно имели меньшую вероятность дожить до 70 - 79 возраста.

Фактор F (беззаботность) демонстрирует наличие возрастных изменений, как у мужчин, так и у женщин. Они проявляются в нарастании с возрастом таких свойств личности как рассудительность, трезвость суждений и здравомыслия. Жизненный опыт, накопленный индивидом на поздних этапах развития, позволяет решать сложные задачи, до некоторой степени компенсируя ухудшение абстрактно-логического компонента мышления. Данные о различных паттернах нейрональной активации мозга у молодых и пожилых испытуемых в ответ на выполнение одного и того же задания находят и во многих нейровизуализационных исследованиях. Также показано, что в процессе старения умение обобщать часто сохраняется дольше, чем умение анализировать [1].

В тесте Кэттелла основную нагрузку относительно экстра- и интроверсии несет фактор коммуникабельности (А), который изменяется с возрастом как у мужчин, так и у женщин, однако разнонаправленно. Проведенное исследование свидетельствует о том, что женщины с возрастом становятся менее общительными, в то время как у мужчин отмечается противоположная тенденция. Мужчины 60-69 и 70-79 лет, сравниваемые по этому фактору с 20-39 летними, находятся в наиболее сбалансированном положении относительно крайних значений фактора в в Кеттеловском тесте. У молодых мужчин наоборот

имеет место отклонение значений фактора в сторону замкнутости и скрытности. В то же время, у молодых женщин значения данного фактора находятся в зоне баланса между крайними значениями данного фактора , в то же время с возрастом отмечается отклонение его значений в сторону интроверсии. Возможно, что фактор А (коммуникабельность) оказывается под значительным влиянием социальной среды, и результат, полученный в исследовании, может объясняться большей социальной активностью пожилых мужчин в современном обществе.

У женщин при старении отмечается отклонение фактора N (рассудительность) в сторону большей опытности и расчетливости, тогда как у мужчин он не подвержен возрастным изменениям, являясь стабильным на протяжении всей жизни. половые различия обнаруживаются только в молодом возрасте, когда значения фактора N у мужчин достоверно выше, чем у женщин, что может свидетельствовать о преобладании рационального компонента в структуре личности и внешне реализуемом поведении.

С возрастом фактор Е (доминирование) у женщин смещается в, сторону значений, характеризующих большую подчиненность и мягкость. Достоверные половые отличия по данному фактору отмечены только в возрасте70-79 лет, когда мужчины могут характеризоваться меньшей склонностью к конформности.

Возрастные изменения в структуре личности мужчин проявляются по 4 факторам: G, M, Q3, L.

Возрастные изменения по фактору G (совестливость) проявляются в повышенной ответственности за принятие решения, а также в стремлении придерживаться установленных правил. Половые различия наблюдаются по данному фактору только в молодом возрасте, однако в дальнейшем они нивелировались.

Мужчины в возрасте 60-69 лет по сравнению 20-39-летними менее реалистичны и практичны (фактор М), а в возрасте 70-79 лет значения этого показателя практически такие же, как и у молодых. Вероятно, плохая адаптивность

у мужчин является некоторым предиктором их перехода через возрастной рубеж 60-69 лет.

По сравнению с 20-39-летними значения фактора Q3 (самоконтроль и эмоциональная стабильность) у мужчин 60-69 лет изменяются в сторону большей неуверенности в себе: значения этого показателя у 70-79 летних - на уровне молодых мужчин. Следует отметить, что у женщин 60-69 лет значения фактора Q3 ниже чем у мужчин, того же возраста, тогда как в группе 70-79 лет половые отличия отсутствуют. Возможно, это может свидетельствовать о предикторном значении данного фактора для мужчин 60-69 лет. Таким образом, шанс дожить до 70 лет и более – высок для мужчин с большей уверенностью в себе, собственных силах, т.е. с большей способностью контролировать свое поведение, что становится критичным в старости.

Мужчины в возрасте 60-69 лет характеризуются большей недоверчивостью и подозрительностью (фактор L), чем молодые. Женщины по сравнению с мужчинами более стабильны в отношении возрастных изменений данного фактора, демонстрируя большую доверчивость в старших возрастных группах.

Значения фактора H (смелость) с возрастом практически не изменяются. Половые различия проявляются только в группе 70-79 лет, в которой мужчины значительно менее осторожны и робки, чем женщины. Это может быть связано с ослабеванием процессов внутреннего торможения. Данное наблюдение хорошо соотносятся с клиническими наблюдениями, когда часто мужчины данной возрастной группы при наличии лобной дисфункции могут демонстрировать определенную расторможенность в реализуемом поведении.

Особый интерес вызывают изменения количества достоверно изменяющихся факторов личности у мужчин и женщин в возрасте 60-69 и 70-79 лет. Так, в группе 60-69-летних у мужчин возрастному изменению подвержены 7 факторов, у женщин-3, тогда как в группе 70-79 лет соотношение изменяющихся с возрастом факторов почти обратное: 3 фактора у мужчин и 5 у женщин, то есть, наибольшие изменения в структуре личности женщин происходят в более позднем возрасте по сравнению с мужчинами. Возможно, это связано с большей продолжительностью

жизни женщин , либо “психологическое“ время, (т.е. субъективная перцепция времени) у мужчин и женщин неодинаково.

Пожилой человек характеризуется худшими способностями к абстрактно-логическому мышлению, однако богатый жизненный опыт позволяет ему быть более рассудительным по сравнению с молодым. В то же время, мужчины больше склонны к абстрактно-логическому типу мышления, чем женщины (причем во всех возрастных группах).

Возрастной период 60-69 лет для мужчин может являться определенным рубежом. В нашем исследовании найдены возможные предикторы, позволяющие в некоторой мере прогнозировать их переход в следующую возрастную группу: способность к самоконтролю и адаптивности, отражающаяся в практичности и реалистичности взглядов, а также высокий интеллект (фактор В). Для четкого их выделения необходимы лонгитудинальные исследования с использованием этого же метода оценки структуры личности. Женщины при старении отличаются от мужчин тревожно-аффективным поведением, что выражается в их большей невротичности, а также нарастанием интроверсии (тогда как у мужчин отмечаются противоположные изменения).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что структура личности не является “кристаллизованной“; она подвержена изменениям, связанным с возрастным развитием индивида., Как и в некоторых исследованиях в области возрастной психологии [209], мы не нашли подтверждения тому, что личностные изменения наиболее выражены до 30-летнего возраста, а затем наблюдается “плато“ причем, сходные результаты получены не только в поперечных, но и лонгитудинальных исследованиях [210]. Следует отметить, что для личности характерна как стабильность, так и изменчивость. Одни исследователи считают, что индивид по мере старения становится более ригидным и ипохондричным; другие работы напротив демонстрируют улучшение личностных параметров с возрастом [211].

Основываясь на данных нашего и зарубежных исследований [212], с большой долей вероятности можно полагать, что процесс трансформации личности, как и

биологический процесс возрастного развития, не останавливается в 30 лет, а продолжается всю жизнь индивида [213].

Характеристика функционального состояния когнитивной и эмоциональной сферы при синдроме умеренных когнитивных нарушений

Установленные в исследовании различные нарушения памяти, связанные с нарушением хранения и воспроизведения информации, в частности, при выполнении заданий предполагающих отсроченное воспроизведение запомненных ранее стимулов, являются в значительной степени отражением вовлечения в патологический процесс структур гиппокампа.

По современным представлениям, в основе когнитивных расстройств при старении лежит недостаточность консолидации следа на этапе запоминания, что, вероятно, обусловлено сложными патогенетическими механизмами поражения медиобазальных отделов и их связей с гиппокампом и лимбической системой, нарушения в первую очередь холинергической и глутаматергической систем [214].

Важной особенностью нейрогериатрических когнитивных расстройств является то обстоятельство, что субъективные и объективные проявления тех или иных заболеваний манифестируют значительно позже возникновения патологического процесса в структурах головного мозга. В то же время своевременная патогенетически обоснованная терапия когнитивных сдвигов сегодня рассматривается как наиболее перспективное направление предупреждения развития деменции.

Результаты настоящего исследования могут использоваться для дифференцированной оценки изменений функционального состояния головного мозга возрастного характера – от начальных сдвигов до выраженных его нарушений. Полученные данные имеют также значение для уточнения представлений о механизмах деятельности ЦНС в позднем онтогенезе человека и, по-видимому, свидетельствуют о необходимости вовлечения дополнительных

«гибких» звеньев для согласованной деятельности различных структурно-функциональных образований, обеспечивающих успешную реализацию когнитивных функций у лиц старшего возраста.

В результате проведенных исследований установлено, что снижение когнитивных функций в обследованной группе индивидов с синдромом УКН наблюдается в области вербального функционирования, визуально-пространственном праксисе, оперативной переработке информации и мнестической функции в целом. Возрастзависимые сдвиги в вышеперечисленных когнитивных доменах не являются изолированными , а тесно связаны друг с другом и степень связи их увеличивается по мере прогрессирования дефицита.

Полученные данные свидетельствуют об изменении у индивидов с синдромом УКН процессов восприятия, обработки информации и ее анализа. В то же время наблюдаемая у них сохранность понятийно-абстрактного мышления, которое базируется на жизненном опыте, компенсирует снижение эффективности работы механизмов, обеспечивающих пространственное преобразование и оперативные формы переработки информации.

Функциональное состояние ЦНС, ее когнитивной и эмоциональной сфер изменяется с возрастом. Данный факт принимается большинством исследователей. Однако степень изменений в ряде групп может отличаться существенным образом. Показано, что у людей с УКН показатели, характеризующие функционирование когнитивной и эмоциональной сфер, находятся в диапазоне который превышает границу возрастной нормы, но меньше чем значения таковых, при определенной нозологической форме патологии.

Нейрофизиологические особенности работы головного мозга у больных с синдромом умеренных когнитивных нарушений

Когнитивные и эмоциональные функции мозга, обеспечивающие наиболее точную адаптацию организма к окружающей среде, могут оказаться наиболее критичными и в определенной степени обусловливать саму продолжительность жизни человека.

В последнее время в области когнитивной возрастной нейробиологии и неврологии была выдвинута концепция т.н. когнитивного континуума - изменения уровня когнитивного функционирования с возрастом Данная концепция демонстрирует два принципиально различных паттерна старения мозга и соответственно, изменения его когнитивных функции. Одним из них может быть вариант т.н. «успешного» старения, когда когнитивные функции изменяются незначительным образом, практически не оказывая значимого влияния на повседневное функционирование индивида.

Второй вариант отражает «патологический» паттерн старения, при котором ухудшение когнитивных функций может приводит к развитию тяжелой когнитивной патологии - деменции. Последний вариант старения в своем развитии проходит через состояние названное синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН).

Синдром УКН рассматривается как начальная стадия возможного патологического паттерна старения мозга, которая может быть диагностирована на современном уровне развития представлений о когнитивном континууме. Выделение синдрома УКН имеет не только теоретическое значение, но и огромную практическую значимость, позволяя проводить раннюю диагностику начальных когнитивных нарушений.

В современной клинической нейрофизиологии когнитивные вызванные потенциалы являются одним из наиболее востребованных из методов для изучения функционирования когнитивной и эмоциональной сферы [195, 215, 216] . Это в первую очередь связано с высокоразрешающий временной способностью метода. Оценка особенностей переработки информации занимает от десятка до сотен миллисекунд. Поскольку КВП претерпевают возрастные изменения, их изучения при возрастзависимой патологии когнитивной сферы при различных степенях ее повреждения представляет

значительный интерес и большую информативность.

Ранее было показано, что с помощью показателей когнитивных вызванных потенциалов Р300 можно построить так называемую «кривую старения мозга», демонстрирующую снижение уровня когнитивного функционирования, выражающуюся в увеличении параметра латентности различных пиков в вызванном ответе на стимул . Нерешенным вопросом в этой связи был вопрос относительно параметров КВП у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений. С одной стороны, данные изменения параметров КВП у группы с УКН могли бы дать дополнительные доказательства в пользу теории когнитивного континуума, с другой стороны, такие данные могли бы быть использованы в комплексе методов ранней диагностики развивающейся когнитивной патологии.

Результаты, которые были получены в настоящем исследовании индивидов с УКН, при сравнении их с показателями контрольной группы и группы с деменцией, подтвердили оба выдвигаемых в этой связи тезиса. Так, было показано, что наиболее информативными показателями параметров когнитивных вызванных потенциалов для разделения исследуемых групп (возрастная норма без когнитивных нарушений, группа с умеренными когнитивными нарушениями и группа с тяжелыми когнитивными нарушениями - деменцией) были параметры латентности пика N2 (N200) и пика Р3 (Р300). Параметры данных показателей высоковероятностно демонстрировали различия латентностей у исследованных лиц, в зависимости от уровня когнитивного повреждении. Учитывая, что более быстрое появлении пика (меньшая латентность) в когнитивном комплексе вызванного ответа отражает лучшее когнитивное функционирование мозга испытуемого, то минимальная латентность пика N2 и Р3 была получена в группе возрастного контроля. Данные параметры составили (236 ± 19) мс и (366 ± 24) мс соответственно. Аналогичные параметры у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений в сравнении с группой контроля,

были достоверно ($p < 0.0001$) выше и составили (303 ± 17) мс и (425 ± 28) мс. Наибольшая латентность появления данных пиков в когнитивном ответе была обнаружена в группе с тяжелым повреждением когнитивных функций - в группе с деменцией, где данные показатели составили (460 ± 22) мс и (573 ± 30) мс. Важным фактом, полученным в настоящей исследовании, является то, что параметры латентности пиков N2 (N200) и пика Р3 (Р300) достоверно различались во всех трех обследованных группах пациентов, что, с одной стороны, является доказательством существования наличия двух различных паттернов старения мозга и возрастных изменений когнитивных функций. С другой стороны, полученные данные позволяют проводить надежную дифференциальную диагностику между собственно возрастными изменениями когнитивного функционирования индивида и началом развития возрастзависимой когнитивной патологии - синдромом умеренных когнитивных нарушений.

Функциональный возраст центральной нервной системы у лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений

В. В. Фролькис [88] и ряд других исследователей постулировали факт относительно гетеротопности и гетерохронности старения. Данный факт был подтвержден во многих геронтологических исследованиях. Школой В. В. Фролькиса, Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского, О. В. Коркушко, было продемонстрировано, что возрастные изменения могут являться основой/факторами риска для развития собственно патологических состояний в пожилом и старческом возрасте [218, 219, 220] .

В этой связи в рамках настоящего исследования интерес представляла оценка функционального состояния нервной системы у индивидов с синдромом умеренных когнитивных нарушений. Данный интерес обусловлен тем, что до настоящего времени в литературе не

было известно относительно показателей нейрофункционального возраста центральной нервной системы у индивидов с синдромом УКН, т.е. неизвестно, какова была динамика старения мозга при данном синдроме. Поскольку разработанная в Институте геронтологии парциальная модель нейрофунционального возраста основана на наборе высокоинформативных маркеров, отражающих функционирование, в том числе, когнитивной сферы, особый интерес состоял в описании их изменений у лиц с синдромом когнитивных изменений и последующим их сравнении с возрастным контролем (без каких-либо детектируемых изменений в когнитивном функционировании).

Было впервые показано, что параметр нейрофункционального возраста ЦНС у лиц с синдромом УКН достоверно выше, чем в возраст-соотнесенном контроле. Показатель НФВ в группе с умеренными когнитивными нарушениями превышал аналогичный показатель группы сравнения без когнитивных нарушений на 5.2 года, ($p < 0,005$). Анализируя полученные данные по интегральному показателю парциальной модели биологического возраста ЦНС, в первую очередь обращает на себя внимание тот факт, что группа без когнитивных нарушений демонстрировала однозначно замедленный темп старения ЦНС, что отражалось в показателе НФВ, который был значительно ниже показателя календарного возраста. В тоже время, интегральный показатель функционального возраста ЦНС в группе лиц с синдромом УКН практически соответствовал календарному возрасту группы. Различия в когнитивных маркерах, входящих в формулу оценки НФВ в обследуемых группах достоверно отличались: данные различия составляли порядка 150 % и более. Так, в группе с синдромом УКН достоверно ниже, по сравнению с контрольной группой были показатели, характеризующие зрительную, звуковую память, а также показатель символ-цифрового кодирования. Также было показано, что имелась достоверная корреляционная связь между общим

уровнем когнитивных функций и показателем нейрофункционального возраста ЦНС. Более высокий уровень когнитивного функционирования, отраженный в большем показателе общего балла теста МТМО /MMSE, соответствовал меньшему нейрофункциональному возрасту. Причем, наклон кривой в корреляционно-регрессионной модели для группы с синдромом УКН был значительно большим, чем в модели для контрольной группы. Наличие таких взаимосвязей, с одной стороны, может свидетельствовать о тесном сопряжении процессов старения мозга с уровнем когнитивных функций. С другой стороны, более сильная корреляционная связь между НФВ ЦНС и общим когнитивным статусом у лиц с синдромом УКН характеризуется также увеличением корреляционных связей между интегральным показателем биологического возраста ЦНС и когнитивными маркерами, входящими в модель. Выявленный характер взаимодействия достаточно хорошо известен, когда по мере прогрессирования патологии увеличивается как количество, так и сила коррелятивных связей между изучаемыми переменными как в рамках одной функциональной системы, так и между ними. Данный феномен можно рассматривать как факт, отражающий уменьшение диапазона возможностей функционирования системы при старении и уменьшение так называемого когнитивного резерва у пациентов с синдромом УКН, по сравнению с лицами без когнитивных нарушений.

Эмоционально-когнитивная стимуляция при синдроме умеренных когнитивных нарушений

В последнее время активно изучается возможность использования различных методов, как фармакологических, так и нефармакологических методов коррекции и профилактики когнитивных нарушений при старении и возрастзависимой патологии. При использовании фармакологической стимуляции, призванной повлиять на функциональное состояние ЦНС у лиц с синдромом УКН, было показано, что такой подход также может быть использован для улучшения функционирования

ЦНС, при наличии когнитивных нарушений у лиц с синдромом УКН [221, 222].

Индивиды с синдромом УКН наиболее часто предъявляли жалобы дисмнестического характера. Также имели место проблемы с концентрацией внимания, трудности в усвоении двигательных паттернов, нарушения зрительно-пространственных функций. Отмечались также жалобы астенического характера и симптомы, отражающие нарушения в эмоциональной сфере.

Под влиянием курса стимуляции препаратом Энтроп в первую очередь следует отметить достоверное уменьшение нарушений, отмеченное при анализе рейтинговой шкалы симптомов основной группы, а также в системе памяти и эмоциональной сфере, на ряду с достоверным уменьшением симптомов астенического ряда, что согласуется с рядом клинических исследований выполненных ранее рядом авторов [223, 224, 225]. При анализе изменений общего состояния когнитивной сферы основная группа продемонстрировала достоверное ($p < 0,05$) улучшение состояния, которое отразилось в показателе общего балла теста MTMO/MMSE, возросшего с $25,66 \pm 0,7$ до $27,65 \pm 0,66$ баллов, в то же время, показатели контрольной группы практически не изменились.

Когнитивные нарушения, отмечаемые у пациентов с синдромом УКН, носят полимодальный характер и затрагивают различные когнитивные домены, что в значительной степени и послужило поводом для выделения различных подтипов данного синдрома. Важными, как с клинической, так и с прогностической точек зрения, являются изменения исполнительных функций. Так, в основной группе было отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение общего балла теста лобной дисфункции с $8,1 \pm 0,81$ до $9,37 \pm 0,79$ баллов, в контроле отмечалось незначительное изменение данного показателя. Уменьшение проявлений лобной дисфункции, по-видимому, является отражением улучшения нейрометаболизма и кровообращения

головного мозга под влиянием лечения Энтропом. Существует ряд исследований, показавших положительное влияние действующей субстанции лекарственного средства состояние на состояние больных с сосудистой патологией и в частности на систему мозгового кровообращения [226, 227]. В ходе стимуляции с помощью препарата Энтроп в основной группе достоверно улучшилась собственно функция запоминания, что отражалось в динамике теста запоминания пяти слов. Данный тест позволяет оценить как немедленное, так и отсроченное воспроизведение (вспоминание). Тем не менее, следует отметить, что не было получено достоверных различий после применения Энтропа в данном тесте при сопоставлении результатов основной и контрольной группы. Известно, что отсроченное воспроизведение, (вернее, его нарушение) является одним из основных нейропсихологических характеристик деменции альцгеймеровского типа [228, 229] . Вероятно, уже на уровне синдрома УКН формируются достаточно серьезные предпосылки для формирования тяжелой когнитивной патологии, что актуализирует поиск путей эффективной коррекции таких состояний. В то же время, под влиянием фармакологической стимуляции с применением Энтропа достоверно изменился параметр беглости речи, причем достоверность различий была продемонстрирована по сравнению с группой плацебо. Формирующийся когнитивный дефицит у лиц старшего возраста проявляется нарушениями со стороны речевой функции, являющейся в значительной степени инструментом мышления. Слово, как составляющее понятийного процесса, связано с рядом когнитивных и эмоциональных ассоциаций. Рядом исследований показано, что нарушения семантической и категориальной составляющих функции речи связаны с вовлечением в патологический процесс как фронтальных, так и височных зон мозга [230, 231].Важным обстоятельством является то, что нарушения, определяемые данным тестом, проявляются особенно при амнестическом типе синдрома УКР. Улучшение

показателей теста беглости речи у пациентов с синдромом УКР под влиянием лечения препаратом Энтроп свидетельствует о его позитивном влиянии на структуры мозга, связанные с семантической и категориальной речью (ассоциирующиеся в первую очередь с височной и лобной долей мозга).

У лиц старшего возраста часто отмечаются нарушения в эмоциональной сфере. Данные изменения проявляются в виде симптомов тревоги и депрессии различной степени выраженности [232, 233]. Эмоциональные нарушения имеют как психо-социальные, так и определенные биологические механизмы, связанные в значительной степени с индивидуальными особенностями нейрометаболизма, старения ЦНС, а также нарушениями кровообращения в головном мозге [234, 235].

Было показано, что депрессивные симптомы ассоциируются с повышенным риском развития синдрома УКР и деменцией [236]. Результаты применения препарата Энтроп у пациентов с синдромом УКН свидетельствуют о его положительном влиянии на эмоциональную сферу, которое проявлялось в анксиолитическом и стабилизирующем относительно эмоционального реагирования эффектах. Так, достоверно позитивно изменились в ходе стимуляции показатели теста гериатрической шкалы депрессии.

Таким образом, результаты использования фармакологической эмоционально-когнитивной стимуляции с помощью применения препарата Энтроп у пациентов старшего возраста с синдромом УКН, свидетельствуют о полимодальном действии препарата, которое проявлялось в положительном влиянии на различные когнитивные домены (память, исполнительные, зрительно-пространственные, речевые функции), а также процесс обработки информации в целом. Препарат также проявлял анксиолитический и антидепрессивной профиль активности, обладая при этом хорошей переносимостью, что особенно важно для пожилой популяции пациентов.

Вышеперечисленные особенности эффективности препарата свидетельствуют о целесообразности его применения у пациентов старшего возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений в парадигме фармакологической эмоционально-когнитивной стимуляции.

Нейропсихологическая стимуляция основана на возможности «тренировки» когнитивных функций [237, 238, 239] с целью возможно более полного использования ментальных способностей индивидуума и увеличении величины т.н. «когнитивного резерва» [240, 241, 242, 243].

Стимуляционные тренировки базируются на одновременной активации сенсорных, мнестических и эмоциональных афферентов, которые, конвергируя в стратегических зонах мозга, например гиппокампе, помогают воспринимать и консолидировать информацию.

Память - одна из первых функций, которая изменяется с возрастом, особенно при его патологическом паттерне старения. Как известно, функция памяти не является изолированной, она модулируется мотивацией, эмоциями и тесно связана с перцепцией, позволяя ориентироваться в пространстве и времени. Улучшение функции памяти влечет за собой улучшения всех высших психических функций. Клинические исследования показали, что когнитивная стимуляция улучшает память у пожилых пациентов [244, 245, 246, 247], причем со стойким эффектом во времени. Вопрос относительно возможности изменения функционального состояния ЦНС у лиц с синдромом УКН был малоизученным.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что эмоционально-когнитивная стимуляция значительно улучшала функциональное состояние лиц с синдромом УКН. Так под влиянием стимуляционных тренировок значительно улучшились показатели, характеризующие мнестическую функцию. Более того, достоверные положительные изменения были зарегистрированы в системе памяти различной

модальности: слуховой, зрительной, ассоциативной и пространственной. Одним из важных факторов полученным в проведенном исследовании, было то, что значимое улучшение под влиянием эмоционально-когнитивной стимуляции было показано в заданиях по запоминанию с интерференцией внимания [248]. Данный факт имеет важное значение для эффективности выполнения различных задач в реальной жизни, значительно повышая эффективность внешне реализуемого поведения.

Возможно, что значительное улучшения функционального состояния под воздействием эмоционально-когнитивной стимуляции позволяют активировать т.н. когнитивный резерв, что отражалось в значительном улучшении ряда показателей когнитивных тестов.

Экспериментальная модель эмоционально-когнитивной стимуляции у животных

Модель эмоционально-когнитивной стимуляции у экспериментальных животных была разработана с целью оценки возможности изменения функционального состояния ЦНС, особенно когнитивной и эмоциональной сферы старых животных, а также выяснения механизмов реализации возможных стимуляционных эффектов.

При оценке динамики обучения экспериментальных групп животных в водном лабиринте Морриса было показано, что основная экспериментальная группа (с эмоционально-когнитивной стимуляцией) демонстрировала более быструю динамику формирования навыка, связанного с пространственной навигацией. Статистически значимый эффект принадлежности животного к определенной *группе* (F(0,24) = ll,76, p < 0,0001), дня тренировки и взаимодействия *группа* x *день* тренировки (F(0,34) = 7,24, p < 0,001) был обнаружен в ходе выполнения данного задания животными.

Полученные различия отражают более быстрое формирование пространственных представлений у животных основной группы с очевидным преимуществом использования сочетанной активации двух функциональных систем мозга: эмоциональной и когнитивной. При оценке величины различий формирования навыка нахождения скрытой платформы, было показано, что преимущество группы с эмоционально-когнитивной стимуляции по отношению к группе с когнитивной стимуляцией составило порядка 50%.

Далее в ходе исследования было оценено влияние эмоционально-когнитивной стимуляции (ЭКС) на функционирование системы пространственной памяти экспериментальных животных. Основным параметром оценки в данной модели служил процент времени нахождения экспериментального животного в целевом квадранте ВЛМ при заранее убранной платформе. Основная группа экспериментальных животных продемонстрировала статистически значимые различия ($p<0.05$) по параметру суммарного времени нахождения в целевом квадранте выраженного в процентах от времени всей пробы. Различия между контролем и стимулированными группами составили порядка 100%, свидетельствуя о том, что стимуляция значимо улучшала работу системы пространственной памяти экспериментальных животных.

Оценивая эффективность работы системы пространственной памяти в исследуемых группах животных, оценивался такой параметр, как плавание животных в целевой зоне. Данный параметр позволяет наиболее точно оценить способность запоминания местоположения скрытой платформы (предпочтение места) экспериментальными животными в водном лабиринте. Результаты теста продемонстрировали значимое преимущество основной группы животных над остальными, их нахождение в целевой зоне лабиринта было самым большим и составило порядка 30 % от времени всей пробы. Данные, полученные при

анализе параметра плавания животных в целевой зоне, хорошо согласуются с основным параметром оценки пробной попытки в водном лабиринте и также свидетельствуют о значимом превосходстве группы с сочетанной стимуляцией над группами сравнения и подтверждают факт того, что система пространственной памяти основной группы животных функционирует в данном контексте наиболее эффективно.

Анализ функционирования аналога рабочей памяти у экспериментальных животных был проведен с помощью шестилучевого радиального водного лабиринта. Основным параметром, отражающим эффективность функционирования системы рабочей памяти в данной модификации ВЛМ, являлся показатель количества допущенных животным ошибок при выборе целевого рукава (рукав со скрытой под водой платформой). Результаты данного теста четко демонстрируют преимущество группы с эмоционально-когнитивными тренировками над контрольными группами по количеству допущенных ошибок в ходе выполнения данного теста.

Характер влияния эмоционально-когнитивной стимуляции на состояние эмоциональной сферы животных в исследуемых группах животных было оценено в двух экспериментальных моделях: крестообразом приподнятом лабиринте и тесте вынужденного плавания. Анализируя данные профилей поведения экспериментальных групп в крестообразном приподнятом лабиринте, можно отметить, что животные трех групп демонстрировали два различных паттерна
эмоционального поведения. Так, животные контрольной группы проявили признаки преимущественно тревожного паттерна поведения в анксиогенной среде [249, 250]. В то же время, группы с когнитивной и эмоционально-когнитивной стимуляцией, в своем поведении в модели КПЛ демонстрировали поведенческие паттерны с высоким удельным весом исследовательского поведения и значительно менее выраженным тревожным компонентом, эффект которого был более

выражен в группе, где была использована сочетанная стимуляция эмоциональной и когнитивной сферы.

Анализ характера поведения экспериментальных групп животных в данной модели показал, что тренировки познавательных функций в отдельности, а также их сочетание со стимуляцией эмоциогенных структур мозга, связанных, в том числе, с генерацией положительных эмоций, позитивно влияют на поведение в рамках данной парадигмы, указывая на отчетливый антидепрессивный эффект. Данный эффект может быть реализован как через норадренергические механизмы нейротрансмиссии, так и с вовлечением серотонинэргических компонент, что видно из профиля анализа поведенческой активности в тесте Порсолта (значительное уменьшение периодов иммобильности). Нельзя исключить факт того, что в реализации данного эффекта могут принимать участие и другие механизмы, связанные с процессами нейрогенеза и нейропластичност , индуцированные стимуляционными процедурами.

При анализе эффектов стимуляции мозга старых экспериментальных животных обращает на себя внимание комплексный характер позитивных изменений, наблюдаемый как в эмоциональной, так и в когнитивной сфере. В сравнении с контрольной группой, в результате стимуляционных процедур значительные позитивные изменения наблюдались в функционировании системы кратковременной и рабочей памяти, а также в эмоциональной сфере, что отражалось в выраженном анксиолитическим и антидепрессивным профиле поведения стимулируемых животных.

Таким образом, результаты эксперимента отчетливо демонстрируют преимущества сочетанного стимуляционного воздействия на обе системы мозга для получения наибольшего позитивного эффекта и улучшения функционального состояния старых животных.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлены теоретическое обобщение и новый подход к решению актуальной медико-биологической проблемы - снижение уровня функционального состояния ЦНС и уровня когнитивного функционирования у пожилых людей с синдромом умеренных когнитивных нарушений.

1. Полученные данные, свидетельствующие о наличии изменений факторов структуры личности в процессе возрастного развития и старения, а также о наличии определенной гендерной разницы в этих изменениях. Установлено, что величина фактора В, который является основным показателем когнитивного домена структуры личности, с возрастом снижается как у мужчин, так и у женщин. Факторы эмоционального кластера оказались более устойчивыми к возрастным изменениям, но женщины во всех возрастных группах проявляли больший уровень эмоциональной нестабильности, внутренней напряженности и тревоги.
2. Формирование УКН сопровождается нарушением функционального состояния ЦНС, проявляется снижением, по сравнению с контрольной группой, показателей, характеризующих кратковременную память (как зрительную, так и слуховую), внимание, исполнительные функции, скорость внутреннего процессинга информации (латентный период Р3 КВП увеличивается с 366 ± 24 мс в контрольной группе до 425 ± 28 мс - в группе лиц с УКН).
3. Пожилые лица с синдромом УКН, по сравнению с контролем, характеризуются более высоким темпом старения ЦНС (показатель нейрофункционального возраста (НФВ) превышал контроль на 5,2 ± 0,7 лет, $p < 0.05$).
4. Стимуляция эмоциональной и когнитивной сферы при 90-дневном приеме ноотропного препарата фенотропил (Энтроп) приводила к улучшению функционирования ЦНС у пожилых лиц с синдромом УКН (увеличение показателя
В диссертации представлены теоретическое обобщение и новый подход к решению актуальной медико-биологической проблемы - снижение уровня функционального состояния ЦНС и уровня когнитивного функционирования у пожилых людей с

синдромом умеренных когнитивных нарушений.

1. Полученные данные, свидетельствующие о наличии изменений факторов структуры личности в процессе возрастного развития и старения, а также о наличии определенной гендерной разницы в этих изменениях. Установлено, что величина фактора В, который является основным показателем когнитивного домена структуры личности, с возрастом снижается как у мужчин, так и у женщин. Факторы эмоционального кластера оказались более устойчивыми к возрастным изменениям, но женщины во всех возрастных группах проявляли больший уровень эмоциональной нестабильности, внутренней напряженности и тревоги.

2. Формирование синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН) сопровождается нарушением функционального состояния ЦНС, проявляющиеся, по сравнению с контрольной группой, снижением показателей, характеризующих кратковременную память (как зрительной, так и слуховой модальности), внимание, исполнительные функции и скорость внутреннего процессинга информации (латентный период Р3 КВП увеличивается с 366 ± 24 мс в контрольной группе до 425 ± 28 мс - в группе лиц с УКН).

3. Пожилые люди с синдромом УКН, по сравнению с контролем, характеризуются более высоким темпом старения ЦНС (показатель нейрофункционального возраста превышал значение данного показателя в контроле на 5,2 ± 0,7 лет, $p < 0.05$).

4. Стимуляция эмоциональной и когнитивной сферы при 90-дневном приеме ноотропного препарата фенотропил (Энтроп) приводила к улучшению функционирования ЦНС у пожилых лиц с синдромом УКН (увеличение показателя МТМО по сравнению с контролем на 1.99 балла, $p < 0.05$ и улучшения НФВ на 2.4 года $p < 0.05$).

5. Разработан новый метод улучшения функционального состояния ЦНС у пожилых лиц с синдромом УКН, заключающийся в первичной индукции положительных эмоциональных реакций с последующей тренировкой когнитивных функций - эмоционально-когнитивная стимуляция (ЭКС).

6. Использование разработанной методики ЭКС у лиц с синдромом УКН в течение 30 дней приводило к снижению показателя НФВ на 7 лет ($p < 0.05$), улучшению

общего когнитивного функционирования (увеличение показателя шкалы МТМО на 2,6 балла, $p < 0.05$), а также к значительному уменьшению уровня тревожности и депрессивности ($p < 0.05$).

7. В эксперименте была разработана модель - аналог ЭКС (введение опиоидного агониста с эффектом частичной блокады обратного синаптического захвата моноаминов с последующими когнитивными тренировки в водных лабиринтах). Использование разработанной методики ЭКС у старых животных привело к улучшению общего когнитивного функционирования, что отражалось в достоверном снижении времени нахождения скрытой платформы в водном лабиринте Морриса, снижению количества ошибок, допускаемых животными в шестилучевом радиальном водном лабиринте, а также улучшению показателей эмоциональных поведенческих реакций в моделях тревожности и депрессии.

8. Анализ эффектов ЭКС у людей и подопытных животных позволяет предположить, что они реализуются с участием опиоидной, моноаминовой и холинергической системы мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точного дифференцирования уровня когнитивного дефицита (норма - УКН - деменция) в пожилом возрасте предлагается использовать разработанные в ходе исследования нормативные параметры когнитивных вызванных потенциалов Р300.

2. Людям пожилого возраста с УКН рекомендуется применение фенотропила в дозе 100 мг дважды в сутки в течение трех месяцев.

3. Разработанный метод нефармакологическими эмоционально-когнитивной стимуляции предлагается использовать в качестве терапевтической процедуры для лечения синдрома умеренных когнитивных нарушений у пожилых людей, которая является альтернативой фармакотерапии данного состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фролькис В. В. Старение мозга / Владимир Виниаминович Фролькис. — Л.: Наука, 1991. – 277 с.
2. Безруков В. В. Гіпоталамічні та стовбурові механізми формування артеріальної гіпертензії при старінні / В. В. Безруков., Ю. Є. Рушкевич., Т. О. Дубілей // Фізіол. журн. – 2000. – 46, № 2. – С. 41-47.
3. Бачинская Н. Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений и старение / Н. Ю. Бачинская, Н. Б. Маньковский // Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. – 2014. – № 1. – С. 5-11.
4. Investigating age-related changes in anterior and posterior neural activity throughout the information processing stream / [Alperin B.R., Tusch E.S., Mott K.K., Holcomb P.J., Daffner K.R.] // Brain Cogn. – 2015. – № 99. – P. 118-27.
5. Hippocampal GABAergic interneurons coexpressing alpha7-nicotinic receptors and connexin-36 are able to improve neuronal viability under oxygen-glucose deprivation / [Skibo G.G., Voytenko L., Lushnikova I.V., Savotchenko A.V., Isaeva E.V., Skok M.V., Lykhmus OY4, Patseva MA,.] // Brain Res. – 2015. – № 7. – P. 134-45.
6. European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus / [Misiak B, Cialkowska-Kuzminska M, Frydecka D, Chladzinska-Kiejna S, Kiejna A.] // Int J Geriatr Psychiatry. – 2013. – Vol. 28/ – №12.
7. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making [www.the lancet.com/neurology] / [Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, Brayne C.] // Lancet Neurol. – 2015. – № 20. – Published online. : http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00092-71]
8. Neuropsychological tests for predicting cognitive decline in older adults / [Baerresen KM, Miller KJ, Hanson ER, Miller JS, Dye RV, Hartman RE, Vermeersch D, Small GW.] // Neurodegener Dis Manag. – 2015. Vol. 5. – № 3. – P. 191-201.
9. García-Herranz S. Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment / García-Herranz S, Díaz-Mardomingo MC, Peraita H. // J Neuropsychol. – 2015. – № 23.
10. Tucker Adrienne M. Cognitive reserve in aging / Adrienne M. Tucker,Yaakov Stern //

Curr Alzheimer Res. – 2011. – Vol. 8. № 4. – P. 354-360.

11. Слободин Т.Н. Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы / Т.Н. Слободин, Горева А.В. // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 3. – С.49.

12. Neurological soft signs in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease - the impact of cognitive decline and cognitive reserve / [Urbanowitsch N, Degen C, Toro P, Schröder J.] // Front Psychiatry. – 2015. – № 6. – P. 12-18.

13. Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan / [Osone A, Arai R, Hakamada R, Shimoda K.] // Geriatr Gerontol Int. – 2015. – Vol.15. – № (4). – P. 428-34.

14. Roberts B.W. The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: A quantitative review of longitudinal studies / B.W. Roberts, W.F. Delvecchio // Psychol. Bull. – 2000. – №126. – P. 3-25.

15. Lecic-Tosevski D. Stress and personality / Lecic-Tosevski D, Vukovic O, Stepanovic J. // Psychiatriki. – 2011. – Vol.22. – №4. P. 290-297.

16. Personality traits and coping styles explain anxiety in lung cancer patients to a greater extent than other factors / [Shimizu K, Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akechi T, Ogawa A, Fujisawa D, Sone T, Yoshiuchi K, Goto K, Iwasaki M, Tsugane S, Uchitomi Y.] // Jpn J Clin Oncol. – 2015. –Vol.45. – №5. – P.456-463.

17. Saita E. Coping with early stage breast cancer: examining the influence of personality traits and interpersonal closeness / Saita E., Acquati C., Kayser K. // Front Psychol. – 2015. – №6. – P. 88- 95

18. Friedman H.S. Personality, health, and longevity Friedman H.S., Hawley P.H., Tucker J.S.// Current Directions Psychol. Sci. – 1994. – №3 – P.37-41.

19. Openness as a buffer against cognitive decline: The Openness-Fluid-Crystallized-Intelligence (OFCI) model applied to late adulthood / [Ziegler M., Cengia A., Mussel P. Gerstorf D.] // Psychol Aging. – 2015. – Vol.30. – №3. – P.573-588.

20. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease / [Compare A., Mommersteeg PM., Faletra F., Grossi E., Pasotti E., Moccetti T.,

Auricchio A.] // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2014 May; Vol.15. –№5. – P.423-430.

21. McCrae R.R. Personality in adulthood / R.R. McCrae, P.T. Costa. — New York: Guilford Press, 1990. — P. *250*
22. Caspi A. Personality development across the life course.// Handbook of Child Psychology. Vol. 3. Social, Emotional, and Personality Development.- New York: John Wiley & Sons:1998.- p.311-388.
23. Baltes P.B. Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline / P.B. Baltes //Develop. Psychol. –1987. – № 23 – P.611-626.
24. Бачинська Н. Ю. Інтелектуально-мнестична діяльність і персоналістичні особливості при старінні та залежній від віку патології головного мозку : Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15 / Наталія Юріївна Бачинська. – К., 2005. – 260 с.
25. Bendixen AB. Anxiety among older psychiatric patients: a hidden comorbidity / AB. Bendixen, K. Engedal // Aging Ment Health. – 2015. – №9. – P.1-8.
26. Mah L, Binns MA, Steffens DC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.Am J Geriatr Psychiatry. 2015 May; 23(5):466-76. Anxiety symptoms in amnestic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease.
27. Banks SJ, Raman R, He F, Salmon DP, Ferris S, Aisen P, Cummings J. The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014 Dec 18;4(3):509-16.
28. Долгожители: нейрофизиологические аспекты. / [Маньковский Н.Б., Минц А.Я., Кузнецова С.М., Белоног Р.П. Ленинград.]. — Л.: Наука, 1985. — 162 с.
29. Buratti L, Balestrini S, Altamura C, Viticchi G, Falsetti L, Luzzi S, Provinciali L, Vernieri F, Silvestrini M. Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2015;45(3):883-90
30. Prestia A, Caroli A, Wade SK, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, Teunissen CE, Wall A, Carter SF, Schöll M, Choo IH, Nordberg A,

Scheltens P, Frisoni GB. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics.Alzheimers Dement. 2015 Jan 31. pii: S1552-5260(14)02890-8.

31. Sun Y, Yang FC, Lin CP, Han Y. Biochemical and Neuroimaging Studies in Subjective Cognitive Decline: Progress and Perspectives. CNS Neurosci Ther. 2015 Oct;21(10):768-75.
32. Yi HA, Möller C, Dieleman N, Bouwman FH, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM, Vrenken H. Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr 22. pii: jnnp-2014-309105.
33. Bruno D, Grothe MJ, Nierenberg J, Teipel SJ, Zetterberg H, Blennow K, Pomara N. The relationship between CSF tau markers, hippocampal volume and delayed primacy performance in cognitively intact elderly individuals. Alzheimers Dement (Amst). 2015 Mar 1;1(1):81-86.
34. Shim Y, Yoon B, Shim DS, Kim W, An JY, Yang DW. Cognitive correlates of cerebral vasoreactivity on transcranial Doppler in older adults. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Jun;24(6):1262-9
35. Conrad I, Uhle C, Matschinger H, Kilian R, Riedel-Heller SG. Quality of life of individuals with mild cognitive impairment. Psychiatr Prax. 2015 Apr;42(3):152-7
36. Maki Y, Yamaguchi T, Yamagami T, Murai T, Hachisuka K, Miyamae F, Ito K, Awata S, Ura C, Takahashi R, Yamaguchi H. The impact of subjective memory complaints on quality of life in community-dwelling older adults. Psychogeriatrics. 2014 Sep;14(3):175-81.
37. Luck T, Röhr S, Jessen F, Villringer A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mortality in Individuals with Subjective Cognitive Decline: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). J Alzheimers Dis. 2015 Jul 28
38. Paddick SM, Kisoli A, Dotchin CL, Gray WK, Chaote P, Longdon A, Walker RW. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. Age Ageing. 2015 Jul;44(4):636-41.

39. Steenland K, MacNeil J, Seals R, Levey A. Factors affecting survival of patients with neurodegenerative disease. Neuroepidemiology. 2010;35(1):28-35.
40. Zekry D, Herrmann FR, Graf CE, Giannelli S, Michel JP, Gold G, Krause KH. Mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia as predictors of intra-hospital, short- and long-term mortality in the oldest old. Aging Clin Exp Res. 2011 Feb;23(1):60-6.
41. Contador I, Bermejo-Pareja F, Mitchell AJ, Trincado R, Villarejo A, Sánchez-Ferro Á, Benito-León Cause of death in mild cognitive impairment: a prospective study. J. Eur J Neurol. 2014 Feb;21(2):253-9.
42. Verlinden VJ, van der Geest JN, de Bruijn RF, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA.Alzheimers Dement. 2015 Sep 8. pii: S1552-5260(15)02700-4.
43. Полетаева К.Н., Холин В.А., Борисенко О.И. Состояние когнитивных функций у лиц старшего возраста в зависимости от образования и характера труда. Материалы V украинская конференция молодых ученых, посвященой памяти акад. В.В. Фролькиса, Киев, 23 января 2004 г.- С.147
44. Kutlubaev MA. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies / MA Kutlubaev, ML Hackett // Int J Stroke. 2014. – Vol. – 9 №8. – P.1026-1036.
45. Захаров В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: [Методическое пособие для врачей.] / В.В. Захаров, Яхно Н.Н. — М.:2005.— 71 с.
46. Normal aging delays and compromises early multifocal visual attention during object tracking \ [Störmer VS, Li SC, Heekeren HR, Lindenberger U. J Cogn Neurosci.]. – 2013. – Vol. 25. №2. – P.188-202.
47. Cid-Fernández S. Effects of aging and involuntary capture of attention on event-related potentials associated with the processing of and the response to a target stimulus / Cid-Fernández S., Lindín M., Díaz F. // Front Hum Neurosci. – 2014. – №8. – P.745.
48. Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention / [Geerligs L, Saliasi E, Maurits NM, Renken RJ, Lorist MM.] // Neuroimage. – 2014. – №91. – P.52-62.

49. Захаров В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Яхно Н.Н. — М.: Геотар-Мед, 2003. — 150 с.
50. Маньковский Н.Б. Старение и нервная система [Очерки клинической нейрогеронтологии] / Н.Б Маньковский., А.Я. Минц. — К.: Здоровье, 1972. — 278 с.
51. Developing a dimensional model for successful cognitive and emotional aging / [Nov Vahia IV, Thompson WK., Depp CA., Allison M., Jeste DV.] // Int Psychogeriatr. – 2012. – Vol.24. – №4. – P. 515-523.
52. Capturing the Diversity of Successful Aging: An Operational Definition Based on 16-Year Trajectories of Functioning / [Kok AA, Aartsen MJ, Deeg DJ, Huisman M.] // Gerontologist. – 2015. Sep 1.
53. Putting age-related task activation into large-scale brain networks: A meta-analysis of 114 fMRI studies on healthy aging / [Li HJ, Hou XH, Liu HH, Yue CL, Lu GM, Zuo XN] // Neurosci Biobehav Rev. – 2015. – №57. – P.156-174.
54. Episodic memory in normal aging and Alzheimer Disease: Insights from imaging and behavioral studies / [Tromp D, Bernard F, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O.] // Ageing Res Rev. – 2015. Aug 25. P.1568-1637.
55. Age-related changes in cognitive domains. A population-based study / [Scuteri A, Palmieri L, Lo Noce C, Giampaoli S.] //Aging Clin Exp Res. – 2005. –Vol.17. – №5. – P. 367-73.
56. J. O'Keefe Place units in the hippocampus of the freely moving rat / O'Keefe J. // Exp Neurol. – 1976. – Vol.51. – №1. – P.78-109.
57. Pepeu G. The validity of animal models in the search for drugs for the aging brain / Pepeu G, Marconcini Pepeu I, Casamenti F. // *Drug Design Delivery*. – 1990. – №7. – P.1-10.
58. Bartolini L. Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions / Bartolini L, Casamenti F, Pepeu G. // *Pharmacol Biochem Behav*. – 1996. – 53. – P.277-283.
59. Avoidance acquisition in adult and senescent rats / [Fuchs A, Martin JR, Bender R, Harting J.] // *Gerontology*. – 1986ю – №32. – P.91-96.

60. Progressive decline in spatial learning and integrity of the forebrain cholinergic neurons in rats during aging / [Fisher W, Chen K, Gage FH, Björklund A.] // *Neurobiol Aging*. – 1991. – №13. P.9-23.
61. Impaired learning isassociated with loss of P75-positive neurons of the basal fore brain / [Greferath U, Bennie A, Kourakis A, Barrett GL.] // *Neuroscience*. – 2000. –№100. – P. 363-373.
62. Lindner MD. Short form of "reference" and "working-memory" Morris water maze for assessing age-related deficits / Lindner MD, Balch HA, VanderMaelen CP. // *Behav Neural Biol*. – 1992. – №58. – P.94-102.
63. Carlson S. Effects of medetomidine, an α-2 adrenoceptor agonist, and atipamezole, an α2 antagonist, on spatial memory performance in adult and aged rats / Carlson S, Tanila H, Rämä P, et al. // *Behav Neural Biol*. – 1992. – №58. – P.113-119.
64. Takefumi K. Age-related working memory deficits in the allocentric place discrimination task: possible involvement in cholinergic dysfunction / Takefumi K, Toshiyuki T, Tsugio K. // *NeurobiolAging*. – 1999. – №20. – P.629-636.
65. Wu CF. Decrease of brain acetylcholine release in aging freely moving rats detected by microdialysis / Wu CF, Bertorelli R, Sacconi M, et al // *Neurobiol Aging*. – 1988. – №9. – P.357-361.
66. Gallangher M. Effects of aging on the hippocampal formation in a natural occurring animal model of mild cognitive impairment / Gallangher M, Bizon JL, Hoyt EC, et al. // *ExpGerontol*. – 2003. – №38. – P.71-77.
67. Crook T., Bartus R.T., Ferris S.H., Whitehouse P.,Cohen G.D.Gershon S. Age-associated memory impairment proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. // Dev. Neurupsychol. – 1986. – P. 261-276
68. Levy R. Aging-associated cognitive decline / R. Levy // Int. Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6 – P. 63-68.
69. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / [Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E.] // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56 –303-308.

70. Petersen R.C. Mild Cognitive Impairment: Transition from Aging to Alzheimer's Disease. In: Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. / Ed. by Iqbal K., Sisodia S.S. & Winblad B. // John Wiley & Sons, Ltd. – 2001. – P.141-164.
71. Davis H.S. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review / H.S. Davis, K. Rockwood // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2004 – Vol. 19. – № 4. – P. 313-319.
72. Gauthier S. Subclassification of mild cognitive impairment in research and clinical practice / S. Gauthier, J. Touchon //Alzheimer's Dis Relat Dis Ann. – 2004. – P.61-70.
73. Ganguli M. Mild cognitive impairment, amnestic type / Ganguli M., Dodge H.H., Shen. C. et al. //An epidemiologic study. Neurology. – 2004. – Vol.63. – P.115-121.
74. Graham J.E. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in elderly population / Graham J.E., Rockwood K., Beattie D.L. et al. // Lancet. – 1997. – Vol.349. – P.1793-1796.
75. Unverzagt FW. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging / Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P.1655-62.
76. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly / [Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B.] // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 1999. – Vol.12. – P.168-79.
77. Aggarwal NT. The apoliprotein E epsilon 4 allele and incident Alzheimer's disease in person's with mild cognitive impairment / Aggarwal NT, Wilson RS, Bieias JL, et al. // Neurocase. – 2005. – Vol.11. – P. 3-7.
78. Mamourian A.C. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnestic MCI / Saykin A.J., Wishart H.A., Rabin L.A., Santulli R.B., Flashman L.A., West J.D., McHugh T.L. // Neurology. – 2006. – Vol.67. – №5. – P.834-842.
79. Computational models of the hippocampal region: implications for prediction of risk for Alzheimer's disease in non-demented elderly / Gluck M.A., Myers C.E., Nicolle M.M., Johnson S. // Curr Alzheimer Res. – 2006. – Vol.3. –№3. – P.247-257.

80. Xu WL, Caracciolo B, Wang HX, Santoni G, Winblad B, Fratiglioni L. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia among APOE ε4ε4 carriers. J Alzheimers Dis. 2013;33(2):507-15.
81. Soto-Gordoa M, Arrospide A, Moreno-Izco F, Martínez-Lage P, Castilla I, Mar J. Projecting Burden of Dementia in Spain, 2010-2050: Impact of Modifying Risk Factors. J Alzheimers Dis. 2015 Sep 4
82. Jack C.R. Antemorten MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia / Jack C.R., Dickson D.W., Parisi J.E. et al. // Neurology. – 2002. – Vol.58. – P.750-757.
83. Saito S, Yamamoto Y, Ihara M. Mild Cognitive Impairment: At the Crossroad of Neurodegeneration and Vascular Dysfunction. Curr Alzheimer Res. 2015;12(6):507-12.
84. Selective medial temporal lobe pathology in cases at risk for Alzheimer's disease: diagnostic role of positrone emission tomography / [De Santi S., De Leon M.J., Rusinek H., Golomb G., Convit A., Tarshish C., Mc Rae T., Kluger A., Fowler J., Volkow N., et al.] // Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders. Ed. by Iqbal K., Mortimer J.A., Winblad B., Wishiewsky H.M. / Wiley, Chichester. – 1995. – P. 173-180.
85. Alzheimer′s Disease Neuroimaging Initiative. Predicting conversion from MCI to AD with FDG-PET brain images at different prodromal stages / Cabral C., Morgado PM., Campos Costa D., Silveira M // Comput Biol Med. – 2015. – №58. – P. 101-109.
86. German Study on Aging. Cognition and Dementia in Primary Care Patients. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment / [Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Luck T, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Wagner M.] // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol.10. – №1. – P.76-83.
87. Dugger BN. Neuropathological comparisons of amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment /Dugger BN, Davis K, Malek-Ahmadi M, Hentz JG, Sandhu S, Beach TG, Adler CH//BMC Neurol. – 2015.- 15:146

88. Meguro K, Akanuma K, Meguro M, Kasai M, Ishii H, Yamaguchi S. Prognosis of vascular mild cognitive impairment includes vascular dementia onset and death by cardiovascular disease: reanalysis from the Osaki-Tajiri project. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Oct;21(7):607-11.
89. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, DeKosky ST, Gach MH, Carmichael OT, McDade E, Kuller LH. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. Neurology. 2012 Oct 9;79(15):1599-606.
90. Huey ED, Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Brickman AM, Manoochehri M, Mez J, DeCarli C, Devanand DP, Mayeux R. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. Alzheimers Dement. 2013 Nov;9(6):632-9.
91. Cloutier S, Chertkow H, Kergoat MJ, Gauthier S, Belleville S. Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2015 Aug 11;47(4):901-13.
92. Gauthier S. Mild cognitive impairment / Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M. et al. // Lancet. – 2006. – Vol.367. – P.1262-1270.
93. Lochart B.P. Cognition enhancing or neuroprotective compounds for the treatment of cognitive disorders: why? when? which? / B.P. Lochart, P.J. Lestage // Experimental Gerontology. – 2003. – Vol. 38. – P.119-128.
94. Petersen R.C. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment / Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. et al. // N Engl J Med. – 2005. – Vol.352. – P. 2379-2388.
95. De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment // Lancet Neurol. – 2003. – Vol.2. – P.15-21.
96. Wimo A. Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment / A. Wimo, B. Winblad // Acta Neurol Scand. – 2003. – Vol.107 (suppl. 179). – P. 94-99.
97. Gauthier S. Pharmacotherapy of mild cognitive impairment / S. Gauthier // Dialogues Clin Neurosci. – 2004. – Vol.6. – P. 391-95.

98. Whitehouse PJ. Antiaging medicine and mild cognitive impairment: practice and policy issues for geriatrics / Whitehouse PJ, Juengst ET. // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – P.1417-22.
99. Halperin I. Mild cognitive impairment (MCI): characteristics, risk factors and prevention / I. Halperin, A.D. Korczyn // Harefuah. – 2006. – Vol.145. – № 3. – P.229-243.
100. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / Виктор Васильевичь Гнездицкий. — М: МЕДпресс-информ, 2003. — с. 120
101. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normalhuman subjects / [Goodin D.S., Squires, K. C., Henderson B., &Starr A.] // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* – 1978 a. – №44. – P.447-458.
102. Polich, J. (l995a). *I. EEG in normal aging.* Unpublished manuscript.
103. Polich, J. (l995b). *II. ERPs in normal aging.* Unpublished manuscript.
104. Nuechterlein KH, Dawson ME, "Neurophysiological and Psychophysiological Approaches to Schizophrenia and Its Pathogenesis." EPub 2000, American College of Neuropsychopharmacology, http://www.acnp.org/g4/GN401000119/CH117.html
105. Li Y. Localizing P300 generators in high-density event - related potential with fMRI / Li Y., Wang LQ., Hu Y. // MedSciMonit. – 2009. – Vol.15. – №3. – P. 47-53.
106. Frodl-Bauch T. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300 / Frodl-Bauch T., Bottlender R., Hegerl U. // Neuropsychobiology. – 1999. – Vol.40. – №2. – P.86-94.
107. The intracranial topography of the P300 event-related potential elicited during auditory oddball / [Smith, M. E., Halgren, E., Sokolik, M., Bauden, P., Musoloin, A., Liegeois-Chauvel, C., & Chauvel, P.] // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* – 1990. – №*76.* – P.235-248.
108. P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review / [Pedroso R.V., Fraga F.J., Corazza D.I., Andreatto C.A., Coelho F.G., Costa J.L., Santos-Galduróz R.F. // Braz J Otorhinolaryngol. – 2012. – Vol.78. – №4. – P.126-32.
109. P300 Amplitude in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression / [Hedges D., Janis R., Mickelson S., Keith C., Bennett D., Brown B.L.] // Clin EEG

Neurosci. – 2014.

110. Токарь А.В. Использование методики определения биологического возраста человека в донозологической диагностике: Метод. рекомендации. / Токарь А.В., Войтенко В.П., Полюхов А.М. — Киев, 1990. – 14 с.

111. Ахаладзе Н.Г Определение биологического и кардиопульмонального возраста у практически здоровых людей (продольное исследование) / Н. Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2005. – 14, № 1. – С. 3-11.

112. Биологический возраст больных паркинсонизмом в зависимости от календарного возраста и длительности заболевания. / [Маньковский Н.Б., Полюхов А.М., Карабань И.Н., Мусиенко Г.В.] // Проблемы старения и долголетия. – 1998-97. – №1. – С. 26-30.

113. Tucker A.M. Cognitive reserve in aging. / A.M. Tucker, Y. // Stern Curr Alzheimer. – Res. – 2011. – Vol.8. – №4. – P.354-360.

114. Does intellectual activity prevent cognitive impairment? Relationships between cognitive reserve and mild cognitive impairment / [Lojo-Seoane C., Facal D., Juncos-Rabadán O.] // Rev Esp Geriatr Gerontol. – 2012. – Vol.47. – №6. – P.270-8.

115. Grant A. Cognitive control, cognitive reserve, and memory in the aging bilingual brain / Grant A., Dennis N.A., Li P. // Front Psychol. – 2014. – №5. – P.1401.

116. Laks J. Dementia and the protective role of cognitive reserve / J. Laks // Arch. Neuropsych. – 2015 Jun; Vol.73. – №6. – P.473.

117. Латеральная гипоталамическая область: особенности старения и влияние хронической электростимуляции на продолжительность жизни крыс/ [В.В. Фролькис, Ю.Е. Рушкевич, Т.А. Дубилей, С.А.Михальский, В.Д. Герасимов] //Нейрофизиология. – 2000. – №4. – С. 314-321.

118. В. В. Безруков. В.В. Безруков, Дубилей Т.А., Рушкевич Ю. Е. // Проблемы старения и долголетия. – 2008. – т. 17. – №2. – с. 11.

119. Рушкевич, Ю. Е. Возможные механизмы геропротекторного эффекта хронической электростимуляции латеральной гипоталамической области у старых крыс / Рушкевич Ю.Е., Т.А. Дубилей, С.А. Мигован // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – т. 14. – №1. – С. 12-21.

120. Mattson M.P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways / M.P. Mattson // Hum Exp Toxicol. 2008. – Vol.27. – №2. – P.155-62.
121. Wood N.I. "Brain training" improves cognitive performance and survival in a transgenic mouse model of Huntington's disease / Wood N.I., Glynn D., Morton A.J. // Neurobiol Dis. – 2011. – Vol.42. –№3. – P.427-37.
122. Repeated cognitive stimulation alleviates memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model / [Yeung S.T., Martinez-Coria H., Ager R.R., Rodriguez-Ortiz C.J., Baglietto-Vargas D., LaFerla F.M.] // Brain Res Bull. – 2015. – Vol.117. – P.10-15.
123. Environmentalenrichment-mediated functional improvement after experimental traumatic brain injury is contingent on task-specific neurobehavioral experience / Hoffman A.N., Malena R.R., Westergom B.P., Luthra P., Cheng J.P., Aslam H.A., Zafonte R.D., Kline A.E. // Neurosci Lett. – 2008 Feb 6; Vol.431. – №3. – P.226-30.
124. Influence of environmental enrichment on steady-statem RNA levels for EAAC1, AMPA1 and NMDA 2 Areceptor subunits in rat hippocampus / [Andin J., Hallbeck M., Mohammed A.H., Marcusson J.] // Brain Res. – 2007. – Vol.1174. – P.18-27.
125. Singl eenrichment variables differentially reduce age-related memory decline in female mice / [Harburger B., Lauren L., Nzerem, Chinonyere K., Frick, Karyn M.] // Behavioral Neuroscience. – 2007. – Vol 121. – №4. – P.679-688.
126. Spatial training preserves associative memory capacity with augmentation of dendrite ramification and spine generation in Tg 2576 mice / [Jiang X., Chai G.S., Wang ZH., Hu Y., Li XG., Ma ZW., Wang Q., Wang JZ., Liu G.P.] // Sci Rep. – 2015. – Vol 5. – P. 88 - 94.
127. Environmental enrichment rescues female-specific hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a model of Huntington's disease / [Du X., Leang L., Mustafa T., Renoir T., Pang TY., Hannan A.J.] // Transl Psychiatry. – 2012. – Vol. 2. – P.133.
128. Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms / [Costa D.A., Cracchiolo J.R., Bachstetter A.D., Hughes T.F., Bales K.R.,

Paul S.M., Mervis R.F., Arendash G.W., Potter H.] // Neurobiol Aging. – 2007. – Vol. 28. – №6. – P.8 31-44.

129. Cognitive and emotional profiles of aged Alzheimer's disease (3×TgAD) mice: effects of environmental enrichment and sexual dimorphism / [Blázquez G., Cañete T., Tobeña A., Giménez-Llort L., Fernández-Teruel A.] // Behav Brain Res. – 2014. – Vol. 268. – P.185-201.

130. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice de spi test able beta-amyloid deposition / [Arendash G.W., Garcia M.F., Costa D.A., Cracchiolo J.R., Wefes I.M., Potter H.] // Neuro report. – 2004. – Vol. 15. – №11. – P.1751-1754.

131. Mattson M.P. BDN Fand 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neuro degenerative disorders Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. // Trends Neurosci. – 2004. – Vol. 27. – №10. P.589-594.

132. Рушкевич Ю. Е. Адаптогенное действие хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области у старых крыс / Ю. Е. Рушкевич, Т. А. Дубилей // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – Т.15–№1. – С. 3-12

133. Безруков В.В. Эмоциогенные зоны гипоталамуса: возможные механизмы влияния на продолжительность жизни / В.В. Безруков, Т.А. Дубилей, Ю.Е. Рушкевич // Українська школа ендокринології: 56-та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 17-18 травня 2012 р.). – Харків, 2012. – С. 5-21.

134. Shankaranarayana R. B. S. Self stimulation of lateral hy pothalamus and ventral tegmentum increases the level of noradrenaline, dopa mine, glutamate, and AChE activity, but not 5 hydroxytriptomine and GABA levels in hippocampus and motor cortex / Shankaranarayana R. B. S., Raju T. R., Meti B. L. // Neurochem. Res. – 1998. – Vol.23. – № 8. – P. 1053–1059.

135. Shankaranarayana R.B.S. Alterations in the density of excrescences in CA3 neurons of hippocampus in rats subjected to self stimulation experience / Shankaranarayana R.B.S., Raju T.R., Meti B.L. // Brain Res. – 1998. – Vol.804. – № 2. – P.320–324.

136. Reversal of stress-induced dendritic atrophy in the prefrontal cortex by intracranial

self-stimulation / [Ramkumar K., Srikumar B.N., Venkatasubramanian D., Siva R., Shankaranarayana Rao BS, Raju TR.] // J Neural Transm. – 2012. – Vol.119. – №5. – P.533-43.

137. Курова Н. С. Сравнительный анализ спектральных характе– ристик ЭЭГ во время активации и торможения катехоламинергических систем у крыс / Н, С. Курова, С. В. Панюшкина // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1992. – 42, № 5. – С. 965-967.

138. Faulkner H.J. Anaesthetic amnesicagents disruptbe tafrequency oscillations associated with potentiation of excitatory synaptic potentials in the rat hyppocampal slice / Faulkner H.J., Traub R.D., Whittington M.A. // Br. J. Pharmacol. – 1999.– Vol.128. – № 8. – P.1813-1825.

139. Bimonte-Nelson H. A. Testosterone, but notnona romatizable dihydrotestosterone, improves working memory and alters nerve growth factor levels in aged male rats / Bimonte-Nelson H. A., Singleton R. S., Nelson M. E. et al. // Exp. Neurol. – 2003. – Vol.181. – № 2. – P. 301-312.

140. Brown N. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life / N. Brown, J. Panksepp // Med. Hypotheses. – 2009. – Vol.72. – № 3. – P. 333-337.

141. Burke C. J. Layered reward signalling through octopamine and dopamine in Drosophila / Burke C. J., Huetteroth W., Owald D. et al. // Nature. – 2012. – Vol.492. – № 7429. – P.433-437.

142. Díaz A. Regulation of mu-opioid receptors, G-protein- coupled receptor kinases and beta-arrestin 2 in the rat brain after chronic opioid receptor antagonism / Díaz A., Pazos A., Flyrez J. et al. // Neurosci. – 2002. – Vol.112. – №2. – P. 345-353.

143. Intracranial self-stimulation enhances neurogenesis in hippocampus of adult mice and rats / [Takahashi T., Zhu Y., Hata T., Shimizu-Okabe C., Suzuki K., Nakahara D.] // Neuroscience. – 2009. – Vol.158. – №2. – P.402-11.

144. Дубилей Т. А. Влияние агониста опиоидных рецепторов на продолжительность жизни старых мышей/ Дубилей Т. А., Рушкевич Ю. Е., Пишель И. Н. // Пробл. старения и долголетия. – 2000. – № 4. – С. 331-335.

145. Рушкевич Ю. Е. Влияние хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области на состояние тимуса и пролиферативную активность спленоцитов у старых крыс / Ю. Е. Рушкевич, Т. А. Дубилей, И. Н. Пишель, С. П. Малышева // Пробл. старения и долголетия. - 2007. - 16, № 3. - С. 220-228.

146. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. / [Rojas-Corrales M.O., Berrocoso E., Gibert-Rahola J., Micó J.A.] // Life Sci. – 2002. – Vol.72. – №2. – P.143-52.

147. Opioid and monoamine systems mediate the discriminative stimulus of tramadol in rats. / [Filip M., Wydra K., Inan S.Y., Dziedzicka-Wasylewska M., Przegaliński E.] // Eur J Pharmacol. – 2004. – Vol.498. – №1-3. – P.143-51.

148. Barber J. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. / J. Barber // Exp Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol.19. – №2. – P.123-30.

149. Fluoxetine affects hippocampal plasticity, apoptosis and depressive-like behavior of chronically isolated rats. / [Djordjevic A., Djordjevic J., Elaković I., Adzic M., Matić G., Radojcic M.B.] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012. – Vol.36. –№1. – № 92. – P.100.

150. Sertraline promotes hippocampus-derived neural stem cells differentiating into neurons but not glia and attenuates LPS-induced cellular damage / [Peng ZW., Xue YY., Wang HN., Wang HH., Xue F., Kuang F., Wang BR., Chen YC., Zhang LY., Tan QR.] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012.–Vol.36. –№1. – P.183-8.

151. Venlafaxine inhibits apoptosis of hippocampal neurons by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in a rat depression model / [Huang X., Mao YS., Li C., Wang H., Ji JL.] // Pharmazie. – 2014. – Vol.69. – №12. – P. 909-16.

152. Venlafaxine inhibits apoptosis of hippocampal neurons by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in a rat depression model. / [Huang X., Mao YS., Li C3., Wang H4., Ji JL1.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol.7. – №8. – P.4577-86.

153. Reversal of age-associated cognitive deficits is accompanied by increased plasticity-related gene expression after chronic antidepressant administration in middle-aged

mice / [Li Y., Abdourahman A., Tamm J.A., Pehrson A.L., Sánchez C., Gulinello M.] // Pharmacol Biochem Behav. – 2015. – №135. – P.70-82.

154. NámestkováK.Decreasedproliferationintheadultrathippocampusafterexposuretothe Morriswatermazeanditsreversalbyfluoxetine. / Námestková K., Simonová Z., Syková E. // Behav. Brain Res. 2005. – Vol.163. –№1. – P.26-32.

155. Синтез и исследование психотропной активности новых производных 5-(n-пирролидино)- и 5-(n-пиперазино)-урацила. / [Кубеков К.В., Афанасьева Е.С., Ковалев Д.Г., Озеров А.А.] // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 3. – С 62-63.

156. Белоусов Ю.Б. Фенотропил – ноотропный препарат нового поколения / Ю.Б. Белоусов, М.А. Мухина // Качественная клиническая практика. – 2005. – №3. –С. 1-9

157. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейропередачи / [Г.И. Ковалев, В.И. Ахапкина, Д.А. Абаимов, Ю.Ю. Фирстова.] // Нервные болезни. – Атмосфера. – 2007. – №4. – С. 22-26.

158. Спасенков Б. А., Ахапкина В. И., Спасенков М. Г. Применение ноотропного препарата Фенотропил в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 19-23 апреля 2004, Москва. –С. 349.

159. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии /[Густов А. А., Смирнов А. А., Коршунова Ю. А., Андриянова Е. В.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 52-53.

160. Ахапкина. В. И. Эффект феенотропила как родоначальника класса модуляторов с соразмерным влиянием при экспериментальном инсульте различной этиологии. / В. И. Ахапкина // Нервные болезни. – 2013. – №2. – С. 29-38.

161. Ахапкина В. И. Изучение противоинсультного действия фенотропила на модели геморрагического инсульта (интрацеребральная посттравматическая гематома у крыс) / В. И. Ахапкина, Т. А. Воронина // Нервные болезни. – 2006. – №1. – С.37-42.

162. Kostyuk P. Plasticity in Nerve Cell Function / Kostyuk Platon.: Oxford medical publications. – 1998. – P.146.

163. The plastic human brain cortex. / [Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F., Merabet L. B.] // *Annual Review of Neuroscience.* – 2005. – №28. – P.377-401.

164. Young J. A. Neuroplasticity and its Applications for Rehabilitation. / J. A. Young, M. // *American Journal of Therapeutics.* – 2011. – Vol.18. – №1. – P.70-80.

165. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга / Олег Александрович Гомазков. — Москва: Икар, 2014. — 85 с.

166. Memory enhancement in healthy older adults usinga brain plasticity-based training program:A randomized, controlled study / [Henry W. Mahncke, Bonnie B. Connor, Jed Appelman, Omar N. Ahsanuddin, Joseph L. Hardy, Richard A. Wood, Nicholas M. Joyce, Tania Boniske, Sharona M. Atkins, Michael M. Merzenich.] // PNAS. – 2006. – Vol.103. – №33. – P. 12523–12528

167. Психология креативности / [Т. Любарт, К. Муширу, С. Торджман, Ф. Зенасни.]. — Москва. — Когито-Центр. — 2009. — 215 с.

168. Разумникова О. М. Влияние индуцированных эмоций на креативность / О. М. Разумникова // Вопросы психологии. – 2013. – № 2. – С. 93-103.

169. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / [McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman BT, Jack CR Jr., Kawas C.H., Klunk W.E., Koroshetz W.J., Manly J.J., Mayeux R., Mohs R.C., Morris J.C., Rossor M.N., Scheltens P., Carrillo M.C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.H.] // Alzheimers Dement. – 2011. – Vol.7.– №3.–P. 263-9.

170. *Лурия А.Р. Заучивание 10 слов* / *А.Р. Лурия //* Альманах психологических тестов. – М., 1995. – С.92-94.

171. Введение в психологию. Учебник для студентов университетов. / [Р.Л. Аткинсон, Р.С. Аткинсон, Э.Е. Смит, Д.Дж. Бем, С. Нолен-Хоэксема.]; под общ. Ред. В.П. Зинченко, А.И. Назарова, Н. Ю. Спомиора. – Спб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2003. – 672с.

172. Миронова Е.Е. (Табл. Шульте) Сборник психологических тестов. Часть II / Миронова Е.Е. – Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2006. – 146 с.
173. Гнездицкий, В.В. Особенности ЭЭГ и Р300 в оценке когнитивных нарушений / В.В. Гнездицкий, С.Н. Куликова, Е.Е. Кошурникова // Функциональная диагностика. – 2009. – №3. – С. 43-49.
174. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные ВП мозга человека и нейротерапия / Ю.Д. Кропотов. — Донецк: Заславский А.Ю. — 2010. — 512 с.
175. Применение вызванных потенциалов головного мозга для изучения когнитивных функций / [О.Ю. Васильева, О.И. Жаринов, Г.С. Столяров, В.А. Куць, О.А. Епанчинцева] // Украинський медичний часопис. – 2013. – №4(96). – VII/VIII. – С. 171-175.
176. Huppert F.A. MRC Cognitive Function and Ageing Study. Brief cognitive assessment in a UK population sample distributional properties and the relationship between the MMSE and an extended mental state examination / Huppert F.A., Cabelli S.T., Matthews F.E. // BMC Geriatr. – 2005. – №5. – P.7.
177. High specificity of MMSE pentagon scoring for diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. / [Cagnin A., Bussè C., Jelcic N., Gnoato F., Mitolo M., Caffarra P.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2015. – Vol.21. –№3. – P.303-5.
178. Cattell R. B. Personality and motivation structure and measurment. / R. B. Cattell – New York: Champaing, 1957. – P.85 - 254.
179. Cattel R. Handbook for the sixteen personality factors questionnaire / Cattel R., Eber H.W., Tatsuoka M.M. - Champaign: Institute personality and ability testing, 1970. - 309 p.
180. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report / [Yesavage J.A, Brink T.L, Rose T.L, Lum O., Huang V., Adey M., Leirer V.O.] // J Psychiatr Res. –1982-1983. – Vol. 17. – №1. – P.37-49,107.
181. Brown L.M. Development and initial validation of a 15-item informant version of the Geriatric Depression Scale. / L.M. Brown, J.A. Schinka //Int J Geriatr Psychiatry. –2005. – Vol. 20. –№10.– P.911-8.
182. McGivney S.A. Validating the GDS depression screen in the nursing home /

McGivney S.A., Mulvihill M., Taylor B. // J Am Geriatr Soc. – 1994. – Vol. 42 . – №5. – P.490-2.

183. Differences in depression symptoms in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases: evidence from the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15). / [Weintraub D., Xie S., Karlawish J., Siderowf A.] // Int J Geriatr Psychiatry. – 2007. – Vol. 22. –№10. – P.1025-30.

184. Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients / Castelo M.S., Coelho-Filho J.M., Carvalho A.F., Lima J.W., Noleto J.C., Ribeiro K.G., Siqueira-Neto JI. // Int Psychogeriatr. – 2010. – Vol. 22. – №1. – P.109-13.

185. Albiński R. Depression Scale (GDS). Validity and reliability of different versions of the scale-review / Albiński R., Kleszczewska-Albińska A., Bedyńska S. // Psychiatr Pol. – 2011. – Vol. 45. – №4. – P.555-62.

186. Спилбергер Ч.Д. Исследование тревожности. Диагностика эмоционально-нравственного развития. / Ч.Д.Спилбергер, адаптация Ю.Л.Ханин. – СПб: ред. и сост. Дерманова И.Б., 2002. – 124-126 с.

187. Neuropsychological Assessment (Fifth ed.). / [Lezak Muriel D., Howieson Diane B., Bigler Erin D., Tranel Daniel.] — Oxford: Oxford University Press, 2012. – 1200 p.

188. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. / R. Morris // Neurosci Methods. – 1984. – Vol.11. –№1. – P.47-60.

189. Hodges H. Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. / H. Hodges // Cogn Brain Res. – 1996. – Vol.3. –№3-4. – P.167-81.

190. Behavioral assays with mouse models of Alzheimer's disease: practical considerations and guidelines / [Puzzo D., Lee L., Palmeri A., Calabrese G., Arancio O.] // Biochem Pharmacol. – 2014. – Vol.88. – №4. – P.450-67.

191. Vorhees C.V. Assessing spatial learning and memory in rodents. / C.V. Vorhees, M.T. Williams // ILAR J. – 2014. – Vol.55. – №2. – P.310-32

192. Walf Alicia A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. A Walf Alicia, A Frye Cheryl. // Nat Protoc. – 2007. – Vol.2. – №2. – P.322–328.

193. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. [Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M.] // Eur J Pharmacol. – 1978. – Vol.47. – №4. – P.379-91.

194. Effect of age on the radial arm water maze-a test of spatial learning and memory / [Shukitt-Hale B., McEwen J.J., Szprengiel A., Joseph J.A.] // Neurobiol Aging. – 2004. – Vol.25. – №2. – P.223-9.

195. Е. Д. Алешина. Когнитивные вызванные потенциалы Р300: методика, опыт применения, клиническое значение / Е.Д. Алешина, Н.Н. Коберская, И. В. Дамулин. // Журнал Неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 102. – №8. – С. 77-84.

196. Friedman H.S. Personality, health, and longevity / Friedman H.S., Hawley P.H., Tucker J.S // Current Directions Psychol. Sci. – 1994. – №3. – P.37-41.

197. Engberg H, Jeune B, Andersen-Ranberg K, Martinussen T, Vaupel JW, Christensen K. Optimism and survival: does an optimistic outlook predict better survival at advanced ages? A twelve-year follow-up of Danish nonagenarians. Aging Clin Exp Res. 2013 Oct; 25 (5):517-25.

198. Terry DP1, Puente AN, Brown CL, Faraco CC, Miller LS. Openness to experience is related to better memory ability in older adults with questionable dementia. J Clin Exp Neuropsychol. 2013;35(5):509-17

199. Hock RS, Lee HB, Bienvenu OJ, Nestadt G, Samuels JF, Parisi JM, Costa PT Jr, Spira AP. Personality and cognitive decline in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up study. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 Sep;22(9):917-25

200. Sutin AR, Terracciano A, Kitner-Triolo MH, Uda M, Schlessinger D, Zonderman AB. Personality traits prospectively predict verbal fluency in a lifespan sample. Psychol Aging. 2011 Dec; 26(4):994-9.

201. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits / [Mazzanti C.M., Lappalainen J., Long J.C., Bengel D., Naukkarinen H., Eggert M.,

Virkkunen M., Linnoila M., Goldman D.] // Arch. Gen.Psychiatry. – 1998 – Vol.55/ – №10. – P.936-40.

202. Law J, Richmond RL, Kay-Lambkin F. The contribution of personality to longevity: findings from the Australian Centenarian. Arch Gerontol Geriatr. 2014 Nov-Dec;59(3):528-35.

203. Jackson J, Balota DA, Head D. Exploring the relationship between personality and regional brain volume in healthy aging. Neurobiol Aging. 2011 Dec;32(12):2162-71.

204. Duron E, Vidal JS, Bounatiro S, Ben Ahmed S, Seux ML, Rigaud AS, Hanon O, Viollet C, Epelbaum J, Martel G. Relationships between Personality Traits, Medial Temporal Lobe Atrophy, and White Matter Lesion in Subjects Suffering from Mild Cognitive Impairment. Front Aging Neurosci. 2014 Jul 29;6:195.

205. Duberstein PR, Chapman BP, Tindle HA, Sink KM, Bamonti P, Robbins J, Jerant AF, Franks P. Personality and risk for Alzheimer's disease in adults 72 years of age and older: a 6-year follow-up. Psychol Aging. 2011 Jun;26(2):351-62.

206. Terracciano A, Sutin AR, An Y, O'Brien RJ, Ferrucci L, Zonderman AB, Resnick SM. Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2014 Mar; 10(2):179-86.

207. Curtis RG, Windsor TD, Soubelet A. The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults - a review. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2015;22(1):42-71

208. Schuff N.Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging / [Schuff N., Amend D.L., Knowlton R., Norman D., Fein G., Weiner M.W.] // Neurobiol Aging. – 1999. – Vol.20. –№3. – P. 279-85

209. Ravenna H. Personality change over 40 years of adulthood: hierarchical linear modeling analyses of two longitudinal samples / Ravenna H., Jones C., Kwan V.S. // J. Pers. Soc. Psychol. – 2002.– Vol.83. – №3. – P.752-66.

210. Jones C.J. Longitudinal hierarchical linear modeling analyses of California Psychological Inventory data from age 33 to 75: an examination of stability and change

in adult personality / Jones C.J., Livson N., Peskin H. // J. Pers Assess. – 2003. – Vol.80, – №3.– P. 294-308.

211. Baltes P.B. Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline. / P.B. Baltes // Develop. Psychol. – 1987. – №23. – P.611-626.

212. Development of personality in early and middle adulthood: set like plaster or persistent change / [Srivastava S., John O.P., Gosling S.D., Potter J.] // J. Pers. Soc. Psych. – 2003 – №84. P.1041-1053

213. Specht J, Egloff B, Schmukle SC. Stability and change of personality across the life course: the impact of age and major life events on mean-level and rank-order stability of the Big Five. J Pers Soc Psychol. 2011 Oct;101(4):862-82

214. Effect of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonists on attentional set-shifting impairment in rats / Jones K.M., McDonald I.M., Bourin C., Olson R.E., Bristow L.J., Easton A. // Psychopharmacology (Berl). – 2014. – Vol. 231. – №4. –P. 673-83.

215. Passive event-related potentials to a single tone in treatment-resistant depression, generalized anxiety disorder, and borderline personality disorder patients / [Xu S., Chai H., Hu J., Xu Y., Chen W., Wang W.] // J Clin Neurophysiol. – 2014. – Vol.31. –№5. – P.488-92.

216. The P300 component wave reveals differences in subclinical anxious-depressive states during bimodal oddball tasks: An effect of stimulus congruence / [Delle-Vigne D., Kornreich C., Verbanck P., Campanella S.] // Clin Neurophysiol. – 2015.

217. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В.В. Фролькис. – Л.: Наука. – 1988. – 237 с.

218. Frolkis V.V. The aging cardiovascular system. Physiology and pathology / V.V. Frolkis, V.V. Bezrukov, O.K. Kulchitsky. – New York, 1996. – 238 p.

219. О. В. Коркушко. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхо легочной патологии / О. В. Коркушко, Д. Ф. Чеботарев, Н. Д. Чеботарев. // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3. – С.35-41

220. О.В. Коркушко. Возрастные особенности мозгового кровообращения,

умственной работоспособности в условиях гипоксии у здоровых людей пожилого возраста с различным типом старения – физиологическим и ускоренным (преждевременным) / О.В. Коркушко, Е.Д. Осьмак. // КРОВООБІГ ТА ГЕМОСТАЗ. – 2013.– №2. – С. 7-26

221. Бачинська Н.Ю. Застосування препарату Прамістар у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень судинного генезу / Бачинська Н.Ю., Демченко О.В., Полєтаєва К.М. та ін. // Здоров'я України. – 2008. – № 20. – С. 47-49.

222. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С. Евтушенко // Міжнар. неврол. журн. – 2013. – № 3. – С. 20-27.

223. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. / А.С. Аведисова // Русский медицинский журнал. – 2004. –Т.12. – № 22. – С.1290-1292.

224. Бельская Г.Н. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга / Бельская Г.Н., Деревянных ЕА., Макарова Л.Д. и соавт. // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – №.1. – С.25-28.

225. Новые возможности ноотропной терапии астенических расстройств / [Бородин В.И., Куликова Т.Ю., Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З., Будтуева Ф.С.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Том 8. – № 6.

226. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / [Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. // Ж Неврологии и Психиатрии.] – 2006. – Т.5. – С.58–60.

227. Опыт применения энтропа в комплексной терапии больных, перенесших мозговой ишемический инсульт / [А. А. Козёлкин, С. А. Козелкина, А. А. Кузнецов, О. В. Ромалийская.] // Український вісник психоневрології. – 2007. – Том 15. – вип.4. – №53. – С. 25-32.

228. Рощина И.Ф. Структура и динамика нейропсихологического синдрома при сенильной деменции: дис. ...канд. психол. наук: / Ирина Федоровна Рощина. –

М., 1993. – 220 с.

229. Полетаева К. Н. Клинико-неврологическая, нейропсихологическая и электроэнцефалографическая характеристика начальных стадий сосудистой деменции и болезни Альцгеймера : дис. ... канд. мед. наук/ Полетаева Кира Николаевна. - К., 2009. - 245 с.

230. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer'sdisease / [Adlam A. L., Bozeat S., Arnold R., Watson P., HodgesJ.R.] // Cortex. – 2006. – Vol. 42. – №5. – P. 675-684.

231. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping / [Baldo J.V., Schwartz S., Wilkins D., Dronkers N.F.] // J.Int. Neuropsychol. Soc. – 2006. –Vol.12. – № 6. – P. 896–900.

232. Петрюк П. Т. Психические расстройства в пожилом возрасте // Возрастная нейропсихология и нейропсихиатрия: Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Киев, 2007. – С. 77-78.

233. Blay S.L. Anxiety disorders in old age / S.L. Blay, V. Marinho. // Current Opinion in Psychiatry. – 2012. – Vol.25. – №6. – P.462-467.

234. Дюкова Г.М. Депрессии у неврологических больных пожилого возраста и принципы их терапии / Г.М. Дюкова. // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14. – № 9. – С.59-63.

235. Cerebrovascular involvement and clinical presentation of late-life depression, findings from the NESDO study / [Naarding P., Noorthoorn E.O., Burm T.L., van der Mast R.C., Beekman A.T., Comijs H.C.] // Aging Ment Health. – 2015. – №8. – P.1-8.

236. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Chronic Depressive Symptomatology in Mild Cognitive Impairment Is Associated with Frontal Atrophy Rate which Hastens Conversion to Alzheimer Dementia / [Sacuiu S., Insel P.S., Mueller S., Tosun D., Mattsson N., Jack CR Jr, DeCarli C., Petersen R., Aisen P.S., Weiner M.W., Mackin R.S. // Am J Geriatr Psychiatry.] – 2015 Mar 30.

237. Plemons J.K. Modifiability of fluid intelligence in aging: a short-term longitudinal training approach / Plemons J.K., Willis S.L., Baltes P.B. // J Gerontol. – 1978. – Vol.33. – №2. – P. 224-31.

238. К.Н. Полетаева. Когнитивная стимуляция у больных болезнью Альцгеймера. В.А. Холин, Н. Ю. Бачинская. // Материалы конференции посвященной памяти В.В. Фролькиса.- К. 2006., - С.35-37

239. Working memory training in old age: an examination of transfer and maintenance effects. / [Borella E., Carretti B., Zanoni G., Zavagnin M., De Beni R.]. // Arch Clin Neuropsychol. – 2013. – Vol.28. №4. – P.331-47.

240. Камчатнов ПР. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможности их медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(3):87–91

241. Perneczky R, Alexopoulos P, Schmid G, et al. Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia. Nervenarzt. 2011;82(3):325–30,332–5.

242. Гусев ЕИ, Камчатнов ПР. Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(2):73–80.

243. Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2009;30(7):1114–24.

244. Li BY, Tang HD, Qiao Y, Chen SD. Mental Training for Cognitive Improvement in Elderly People: What have We Learned from Clinical and Neurophysiologic Studies? Curr Alzheimer Res. 2015;12(6):543-52.

245. Leung NT, Tam HM, Chu LW, Kwok TC, Chan F, Lam LC, Woo J, Lee TM. Neural Plastic Effects of Cognitive Training on Aging Brain. Neural Plast. 2015;2015:535618

246. Morley JE, Cruz-Oliver DM. Cognitive stimulation therapy. J Am Med Dir Assoc. 2014 Oct;15(10):689-91.

247. Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurobiol Aging. 2015 Aug;36(8):2348-59.

248. Заика Е.В., Шаповал Н.В. Интерференция в произвольной и непроизвольной памяти: некоторые закономерности. Вісник Харківського національного університету . - N1095. , 2014.- С. 71-75

249. В. Г. Башкатова Новые аспекты изучения линий животных с повышенной тревожностью // Психофармакол. биол. наркол. 2008. Т. 8, - N 1–2 (Ч. 1). С.2240–2247.

250. А.В. Амикишиева. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование. *Вестник ВОГИС, 2009, Т. 13.- № 3.- С.529-542*