

Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

## Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом

Старение — это физиологический процесс, который может длительно развиваться без манифестации сопутствующих заболеваний. Между тем значительное число пожилых людей очень часто испытывают ограничения в повседневной жизни в связи с нарушениями памяти и других когнитивных функций. Существенный вклад в нарушение адаптации у таких пациентов вносят и некогнитивные нейропсихиатрические нарушения, наиболее часто — расстройства тревожного круга, ассоциированные со стрессом. Современные исследования в области нейробиологии старения позволяют расшифровывать не только механизмы физиологии старения мозга, но и факторы, влияющие на когнитивное старение и усугубляющие проявления когнитивной дисфункции и нейродегенеративного заболевания. Известно, что процесс старения мозга предполагает длительную сохранность функциональной нейропластичности, значительное влияние на которую оказывают различные факторы образа жизни: повседневная социальная и физическая активность, характер и количество потребляемой пищи, когнитивная активность, а также стрессовые события. Предполагается, что эти факторы образа жизни являются мощным инструментом поддержания физиологического старения мозга и отсроченного когнитивного снижения у пожилых людей. В то же время изучение возможности фармакологической коррекции расстройств, связанных со старением (как когнитивных, так и некогнитивных), является перспективным с точки зрения улучшения повседневного функционирования людей пожилого возраста.

**Ключевые слова:** когнитивные и некогнитивные нарушения; стресс; пожилой возраст; образ жизни; терапия; экстракт гинкго билаба (EGb 761®).

**Контакты:** Гюзель Рафкатовна Табеева; [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Табеева ГР. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;(1):87–93.

### *Stress-related cognitive and non-cognitive impairments in elderly patients*

*Tabeeva G.R.*

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

*Aging is a physiological process that may develop long without manifestations of comorbidities. In the meantime a high proportion of elderly people very often experience limitations in daily life due to impairments in memory and other cognitive functions. Non-cognitive neuropsychiatric disorders, most commonly stress-related anxiety disorders, are a major contribution to maladaptation in these patients. The present studies of the neurobiology of aging enable one to decipher not only the mechanisms that underlie the physiology of brain aging, but also the factors that influence cognitive aging and aggravate the manifestations of cognitive dysfunction and neurodegenerative disease. The process of brain aging is known to presume the long-term preservation of functional neuroplasticity that is greatly influenced by different lifestyle factors, such as daily social and physical activities, the pattern and amount of food taken, cognitive activity, and stressful life events. These lifestyle factors are supposedly a potent tool to maintain physiological brain aging and a delayed cognitive diminution in elderly people. At the same time, studies of the possibility of pharmacologically correcting age-related (both cognitive and non-cognitive) impairments are promising to improve everyday function in elderly people.*

**Key words:** cognitive and non-cognitive impairments; stress; elderly age; lifestyle; therapy; ginkgo biloba extract (EGb 761®).

**Contact:** Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

**For reference:** Tabeeva GR. Stress-related cognitive and non-cognitive impairments in elderly patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(1):87–93.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-87-93>

### Факторы, модифицирующие процессы когнитивного старения

Старение мозга — комплексный физиологический процесс, сопровождающийся прогрессирующим снижением сенсорных, моторных и когнитивных функций. Между тем их длительная относительная сохранность может обеспечивать стабильное функционирование в пожилом возрасте, что применительно к когнитивным функциям определяется как «возрастная норма» [1]. Тем не менее по мере старения развиваются нейропатологические изменения в мозге и вероятность возникновения деменции экспоненциально растет.

Этот прогрессирующий процесс определяется разнообразными молекулярными механизмами, вызванными аккумуляцией повреждения клеточных компонентов (различных протеинов, ДНК, клеточных мембран), а также окислительным стрессом, активацией выработки свободных радикалов и формирования митохондриальной нестабильности, которая приводит к снижению продукции АТФ и уменьшению доступности энергетического потенциала, необходимого для мозгового метаболизма [2]. Хотя эти закономерности характерны для самой пожилой популяции, возникает вопрос: каков на самом деле верхний предел когнитивного долголетия и какие факторы его детерминируют? Особое значение имеет рассмотрение факторов, которые способны «откладывать» сроки и темпы патологического старения мозга. В настоящее время появляется все больше убедительных данных о существовании факторов, в том числе экзогенных, которые влияют на процессы пластичности мозга, во многом определяющие возрастное старение и развитие нейродегенеративных заболеваний [1, 3–6].

Образ жизни, по-видимому, играет критическую роль не только потому, что влияет на продолжительность жизни, но и потому, что в большей степени определяет, насколько полноценным и независимым будет функционирование в пожилом возрасте, прежде всего когнитивное. Благодаря многочисленным исследованиям в области геронтологии выделены некоторые возможные факторы, которые влияют на биохимические, анатомо-морфологические и физиологические процессы старения мозга, а во многих случаях и на клиническую манифестацию нейродегенеративного заболевания [7, 8]. Эти факторы включают: число потребляемых калорий, состав и качество диеты, физическую и когнитивную активность, активную социальную жизнь, эффективное использование технических инноваций для социальных коммуникаций, поддержание активной эмоциональной жизнедеятельности и контроль негативного влияния стрессовых жизненных событий [7].

### Стрессогенные факторы и когнитивные функции

Влияние психологических факторов на течение и клиническую манифестацию когнитивных нарушений (КН) можно рассматривать с разных позиций. С клинической точки зрения перспективным является обсуждение коморбидности КН с расстройствами тревожного круга. Тревожные расстройства часто сопровождают умеренные КН (УКН) и деменцию в пожилом возрасте. Выявление тревожных расстройств у пациентов старшего возраста крайне важно, поскольку они могут влиять на описание и интерпретацию пациентом жалоб

и симптомов и в итоге сказываться на взаимодействии врача и пациента.

Влияние тревожных расстройств на когнитивные функции проявляется в любой стадии развития когнитивного дефицита. Обследование пожилых лиц (55 лет и старше) с тревожным расстройством (по данным опросника SCL-90) продемонстрировало снижение у них когнитивного функционирования (по данным нейропсихологического теста RBANS) по сравнению с лицами сопоставимого возраста без тревожных расстройств [12]. В нескольких одномоментных исследованиях также показано, что пациенты с УКН чаще предъявляют жалобы тревожного круга [13]. Еще более тесная связь тревоги и когнитивных функций показана в длительных исследованиях: отмечено, что тревога в позднем возрасте может увеличивать риск развития когнитивного дефекта в большей степени, чем это наблюдается в норме в соответствующем возрасте. Так, длительное наблюдение за лицами пожилого возраста (60 лет и старше) обнаружило, что тревога, выявленная в начале исследования с помощью клинических скрининговых инструментов, была значительным предиктором последующего когнитивного снижения (по данным Краткой шкалы оценки психического статуса) и эта закономерность проявлялась в среднем уже через 3,2 года наблюдения [14]. При этом пациенты с более выраженными тревожными расстройствами в 4 раза чаще имели КН при последующей оценке, чем лица без тревоги. В исследовании пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством А.К. De Lusa и соавт. [15] обнаружили, что лица с коморбидными тревожными расстройствами (генерализованным тревожным расстройством и паническим расстройством) имели более заметное снижение памяти, чем лица без тревоги. Ассоциация тревоги и когнитивного снижения может носить двунаправленный характер: хроническая тревога может вызывать КН, но и тревога может развиваться вследствие КН, возможно, как реакция и эмоциональный ответ на субъективные ощущения когнитивного дефекта.

У лиц с установленным диагнозом деменции распространенность тревожных расстройств в целом составляет от 5 до 21% [16]. При этом тревога может рассматриваться как фактор риска развития деменции. Так, К. Palmer и соавт. [17] обнаружили, что среди пожилых пациентов с УКН и симптомами тревоги в течение 3 лет БА развивается у 83%, тогда как при отсутствии признаков тревоги — только у 40,9% (в контрольной группе без КН БА развивалась лишь в 6,1% случаев). Предполагается, что среди лиц с УКН, сочетающимися с тревожными расстройствами, относительный риск развития БА более чем в 2 раза выше по сравнению с лицами без тревоги. J. Gallacher и соавт. [18] обследовали мужчин 48–67 лет с тревогой и без тревоги, не имевших клинических проявлений КН, через 17 лет их обследовали повторно. У пациентов с высоким уровнем тревоги ( $\geq 30\%$  по сравнению с нормой) наблюдалось повышение риска развития как дементных, так и недементных КН.

Среди патофизиологических последствий хронического стресса одними из наиболее значимых являются нарушения функционирования церебральных систем, особенно связанных с процессами старения [1]. Существует множество экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующих, что острый и хронический стресс может влиять на функции обучения и памяти [19]. Показано, что физиоло-

гический стресс у животных может приводить к клеточным изменениям в структурах гиппокампа (атрофия и снижение объема, подавление пролиферации нейронов в зубчатой извилине), что может вызывать когнитивный дефицит [20].

У людей стресс в раннем возрасте может быть ассоциирован с формированием устойчивых нейропсихиатрических расстройств, таких как депрессия и длительный дефицит когнитивного функционирования. У взрослых пациентов, имеющих посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), отмечается высокий риск развития когнитивного дефицита в сравнении с теми, у кого ПТСР нет [21].

В масштабном популяционном когортном исследовании N. T. Aggarwal и соавт. [2] провели 7-летнее проспективное наблюдение 6200 пожилых людей (65 лет и старше). Анализировали важнейшие факторы образа жизни, хронические заболевания, сосудистые факторы риска и другие психосоциальные факторы, связанные со стрессом и когнитивным функционированием. Обнаружено, что более высокий уровень стресса сопровождался не только снижением когнитивного функционирования, но и его более высоким темпом, по крайней мере в период 7-летнего наблюдения.

В пожилом возрасте высокий уровень личностной тревоги и депрессии ассоциируется с низким уровнем когнитивного функционирования, более быстрым когнитивным снижением, увеличением риска развития УКН и деменции. R. S. Wilson и соавт. [22] исследовали взаимоотношения между различными невротическими чертами и риском развития БА, используя данные исследования Rush Memory and Aging Project. 700 пожилых лиц без признаков КН на момент начала исследования выполняли стандартные нейропсихологические тесты, направленные на анализ тревоги, депрессии, импульсивности и устойчивости к стрессу. Участников обследовали каждый год, а после смерти проводили стандартное нейропатологическое исследование. Результаты клинико-морфологических сопоставлений доказали связь между стрессом и риском развития БА. Эти данные согласуются с результатами других исследований [23, 24], демонстрирующих наличие связи тревоги, стрессовых жизненных событий, подверженности стрессу с когнитивным снижением и деменцией позднего возраста.

#### **Стресс и анатомо-функциональные механизмы старения мозга**

Структурные и функциональные изменения мозга в процессе старения в значительной мере определяются характером взаимоотношений индивида с окружающей средой и связаны с механизмами пластичности мозга [1]. Сегодня доминирует представление, что связанные с возрастом пластические изменения мозга не гомогенны, а скорее обусловлены нейронально-синаптическими и молекулярными особенностями каждой области мозга. Эта гипотеза основана на данных о том, что в процессе старения изменения морфологии нейронов, плотности дендритов и шипикового аппарата, функциональные взаимоотношения различных нейротрансмиттеров подвержены различным изменениям и весьма специфичны для каждой области мозга [25, 26]. Особое значение имеет то, что во время нормального процесса старения значимой потери нейронов не наблюдается, за исключением нейронов моноаминовых клеточных групп в среднем мозге, базальных отделах переднего мозга и некоторых отделах дорсолатеральной префронтальной коры

[27]. При этом в других областях мозга, особенно в некоторых фокусах префронтальной коры и гиппокампа, по мере старения наблюдаются уменьшение общего объема и снижение синаптической плотности [26]. С возрастом высвобождение дофамина и ГАМК, вызываемое влиянием стрессоров в префронтальной коре и прилежащем ядре, снижается, что может объяснять некоторые связанные со старением изменения в специфических контурах мозга [1, 7, 28–30].

Нормальное старение сопровождается также изменениями нейронального кальциевого гомеостаза, который может быть связан с окислительными процессами, участвующими в механизмах цитоплазматического ионного гомеостаза. Эти процессы весьма важны для старения мозга, поскольку продолжительные подъемы концентрации внутриклеточного кальция могут вызывать дегенерацию дендритов и клеточную смерть и формировать основу для связанных с возрастом нарушений обучения и памяти [31]. Нейротрофические факторы также играют заметную роль в процессах пластичности мозга и влияют на такую важную функцию, как способность к обучению. Экспрессия нейротрофических факторов, таких как мозговой НТФ, в гиппокампе снижается с возрастом, что может вносить вклад в формирование возрастных КН [1]. В процессе старения и при развитии нейродегенеративных заболеваний также выявляется дефицит экспрессии генов, которые кодируют образование НТФ, поддерживающих нейрональную выживаемость, разветвленность дендритов и увеличение синаптической пластичности, что также делает клеточные системы уязвимыми к воздействию эндогенных и экзогенных факторов старения [4].

В настоящее время накапливается все больше сведений о том, что в развитии КН пожилого возраста стресс имеет особое значение. Эта точка зрения основывается на данных о гиперсекреции стрессовых гормонов, ГК, у пациентов с БА [32, 33], а также на том, что психологический дистресс может вызвать легкие КН [34]. Исследования у человека и животных демонстрируют строгие взаимоотношения между уровнем секреции ГК, КН и нейрональной атрофией, прежде всего в гиппокампе, префронтальной коре и других областях мозга, ранние нейродегенеративные изменения в которых описаны при БА [35, 36]. Показано, что у животных хронический стресс и экзогенные ГК повышают продукцию и отложение амилоида, стимулируют переключение метаболизма белка — предшественника амилоида в сторону амилоидогенеза [37] и приводят к нарушению процессов обучения и памяти [38]. Кроме того, I. Sotiropoulos и соавт. [39] на модели нетрансгенных мышей среднего возраста установили, что стресс и ГК значительно подавляют функцию памяти под влиянием введения амилоида одновременно с увеличением уровня гиперфосфорилирования тау-протеина.

Известно, что у людей пожилого возраста хронический стресс ассоциирован с увеличением риска инсульта и смерти [40], причем более высокий уровень стресса сопряжен с увеличением частоты выявляемых при магнитно-резонансной томографии инфарктов и снижения общего объема мозга [40, 41]. Более того, показано, что перенесенные в детском и юношеском возрасте психотравмирующие ситуации также ассоциированы с выявляемыми в последующие годы случаями снижения объема гиппокампа и миндалины [42]. Изучено влияние стресса на такие факторы, как артериальная гипертензия и курение, которые в свою очередь могут негативно влиять на когнитивное функционирование [40].

Существует несколько механизмов, которые могут объяснять связь между стрессом, старением и изменением когнитивной сферы в пожилом возрасте. Наиболее изучен механизм активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и стимуляции высвобождения ГК вследствие воздействия хронического стресса [35]. Во время стресса ГК, высвобождающиеся из коры надпочечников в кровотоке, проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг и распределяются в различных его областях, включая префронтальную кору, миндалину и гиппокамп [9]. ГК, взаимодействуя с нейронами этих областей, вызывают как функциональные, так и анатомические изменения. Специфическими для инволюционных изменений мозга являются нейротоксические эффекты ГК в гиппокампе, где они модулируют нейрональный энергетический баланс и таким образом влияют на процессы обучения и памяти [9]. Уменьшение числа нейронов в этой области мозга, вызываемое ГК, коррелирует со снижением когнитивного функционирования [11]. Интересно, что стрессогенные нейротоксические эффекты ГК в префронтальной коре у взрослых экспериментальных животных и людей оказались обратимыми при стимулировании социальных взаимодействий [1, 9]. Все эти факты явились основанием для предположения, что перманентное увеличение базального уровня ГК, возникающее в результате стресса, может вносить вклад в нейрональное повреждение отдельных областей мозга во время старения и влиять на клиническую манифестацию нарушений в когнитивной сфере [1, 7].

**Экспериментальные и клинические эффекты экстракта гинкго билоба (EGb 761®), влияющие на связанные со стрессом когнитивные и некогнитивные функции**

Для лечения КН уже около 40 лет широко используется Танакан® (EGb 761®), оригинальный препарат растительного происхождения, представляющий собой стандартизированный и титрованный экстракт из листьев реликтового дерева гинкго билоба. В его состав входят более 40 ингредиентов, среди которых флавоноидные гликозиды, терпеновые лактоны (терпены, гинкголиды), а также проантоцианиды и органические кислоты. EGb 761® оказывает неспецифическое полимодальное действие. Хорошо изучены его нейрометаболические эффекты, влияние на мозговой кровоток, реологические свойства, нейропротективное и антиоксидантное действие в условиях ишемии мозга, а также влияние на функциональное состояние нейромедиаторных систем [43].

В исследованиях, начатых 40 лет назад, было неоднократно показано, что применение EGb 761® у животных вызывает эффекты, напоминающие антистрессорное или адаптогенное действие. На антистрессорный эффект EGb 761® впервые обратили внимание R.D. Porsolt и соавт. [44] в 1990 г., исследуя различные поведенческие модели у крыс. На экспериментальной модели острого стресса у животных было показано, что применение EGb 761®, в отличие от диазепамы, улучшает функцию обучения, ослабленную в результате стресса. К. Такита и соавт. [45] установили, что в условиях хронического стресса у крыс после удаления яичников развиваются морфологические изменения гиппокампа и снижение плотности СА3 нейронов, а применение экстракта

гинкго билоба подавляет эти морфологические эффекты и одновременно улучшает функцию памяти у экспериментальных животных. Эти эффекты во многом обусловлены способностью EGb 761® снижать синтез ГК надпочечниками. Таким образом антистрессорное и адаптогенное действие экстракта осуществляется благодаря подавлению стрессогенного повышения уровня ГК, обладающих нейротоксическим потенциалом.

Экспериментальные данные явились основанием для изучения возможностей применения EGb 761® при депрессии и других нейropsychиатрических расстройствах у пациентов с КН и другими состояниями, в развитии которых участвуют стрессогенные механизмы нарушения функционирования ГГН-системы. Клинико-экспериментальные исследования [46] показывают, что у пациентов с тревожными расстройствами или эндогенной депрессией отмечается повышение активности ГГН-системы. Кроме того, повышение базального уровня кортизола при нормальном старении сопровождается атрофией гиппокампа, нарушениями памяти и способности к обучению, а повышенная реактивность кортизола в ответ на стресс может усиливать возрастные нарушения памяти [10, 47]. При БА и других возрастных неврологических заболеваниях доказано наличие схожих аберрантных нейроэндокринных ответов на стресс [17]. Все эти данные послужили предпосылкой для проведения клинических исследований возможности применения EGb 761® у пациентов с различными формами КН.

В клинических исследованиях, проведенных за последние два десятилетия, отмечен благоприятный эффект EGb 761® при широком спектре проявлений, сопровождающих как ранние КН, так и более грубые деменции первично-дегенеративного (например, БА), сосудистого и смешанного типа [48]. В клинической картине этих форм весьма значимыми являются поведенческие и психологические нарушения. Поэтому эффекты EGb 761® (улучшение концентрации внимания, бдительности, снижение возбудимости) представляются весьма важной составляющей терапевтического воздействия. Повышение концентрации внимания под влиянием EGb 761® помогает пожилым пациентам справляться с повседневными делами, избегая стресса. В целом потенциальные клинические эффекты EGb 761® могут проявляться в отношении КН и нейросенсорных нарушений, вестибулярного головокружения и других симптомов, обусловленных возрастными поведенческими и психиатрическими расстройствами, которые могут быть не связаны с деменцией. Но наибольшее значение придается способности EGb 761® ослаблять воздействие стресса и улучшать концентрацию внимания, зависящие от поведенческой адаптации к стрессу [48, 49].

В работах, проведенных более 40 лет назад, у пациентов и здоровых добровольцев продемонстрировано, что под влиянием EGb 761® происходят усиление регионарного кровотока, утилизация глюкозы и кислорода в головном мозге. Это создает предпосылки для применения экстракта гинкго билоба для коррекции когнитивных и некогнитивных проявлений цереброваскулярной недостаточности [50]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью EGb 761® в дозе 120 мг/сут превосходит плацебо по влиянию на проявления депрессии, тревожность, головокружение, головную боль,

*Динамика основных нейропсихиатрических характеристик в процессе терапии EGb 761® у пациентов с УКР [54]*

Показатель	EGb 761® (n=80)	Плацебо (n=79)	p
NPI, общий балл	-7±4,5	-5,5±5,2	0,0010
Улучшение по NPI на ≥ 4 пункта, %	78,8	55,7	0,0019
Шкала ситуационной и личностной тревожности, баллы	-6,6±7,9	-3,8±7,3	0,0271
Гериатрическая шкала депрессии, общий балл	-3,0±2,6	-2,3±3,2	0,0658
Тест слежения, баллы:			
часть А	-22,4±23,0	-18,1±25,2	0,0447
часть В	-44,7±36,8	-32,2±39,0	0,0112
Шкала общего клинического впечатления врача, %	61,3	41,8	0,0140
Шкала общего клинического впечатления пациента, %	60,1	46,8	0,0961

шум в голове, снижение остроты сознания, нарушения речи, снижение способности к сенсорному восприятию, нарушения ориентации [50]. Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [51], терапия EGb 761® в дозе 120–240 мг/сут сопровождается значительной положительной динамикой показателей депрессии и тревоги и других некогнитивных расстройств при деменции в сравнении с плацебо. При этом влияние EGb 761® на симптомы тревоги и депрессии носит полностью воспроизводимый характер [52]. Эти данные согласуются с результатами исследований EGb 761® у пациентов с тревожными расстройствами.

Систематический обзор 7 РКИ [53], включавших 2625 пациентов с дегенеративной и сосудистой деменцией, которые получали EGb 761® в течение 22–26 нед, показал, что наиболее высокая эффективность зарегистрирована в тестах, оценивающих когнитивные функции, функциональные нарушения и общее впечатление о результатах лечения.

Эти выводы полностью подтверждены результатами двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования у пациентов с УКР [54], в котором изучали влияние EGb 761® на нейропсихиатрические симптомы и когнитивные проявления у пациентов с УКР. В исследование было включено 160 пациентов с УКР, которые получали EGb 761® в дозе 240 мг/сут в течение 24 нед. Результаты оценивали по данным нейропсихиатрического опросника (NPI), опросника «Состояние и свойства тревожности» и гериатрической шкалы депрессии. Улучшение по NPI по крайней мере на 4 пункта было зарегистрировано у 78,8% пациентов основной группы и у 55,7% пациентов группы плацебо (p=0,002). Также достоверными были различия по шкалам тревоги, отмечалась тенденция к более значительной динамике по гериатрической шкале депрессии в основ-

ной группе по сравнению с плацебо. При этом побочные эффекты отмечались у 37 пациентов основной группы и 36 из группы плацебо. Наблюдалось также улучшение по тестам на когнитивные функции, внимание, оперативную память, зрительно-пространственную ориентацию и исполнительные функции (см. таблицу).

Результаты исследования наглядно демонстрируют, что терапия EGb 761® в дозе 240 мг/сут в течение 24 нед сопровождается динамикой показателей когнитивной сферы, а также отчетливым улучшением параметров различных нейропсихиатрических некогнитивных нарушений. В процессе терапии получен выраженный противотревожный эффект, который регистрировался с помощью шкал Гамильтона, Эрлангена и общего клинического впечатления и носил дозозависимый характер. Таким образом, у пациентов с УКР, у большинства из которых развиваются КН дементного уровня, такое лечение является адекватной мультимодальной терапией как КН, так и некогнитивных расстройств. Эти данные могут служить важным дополнением к уже известным эффектам EGb 761® и расширяют возможности его использования у пациентов с ранними формами КН для коррекции тревоги и эмоциональной нестабильности. Заметным преимуществом такой терапии является ее хорошая переносимость.

Таким образом, клинические и экспериментальные исследования показывают, что в формировании КН у пациентов старшего возраста определенная роль принадлежит нейропсихиатрическим расстройствам, ассоциированным со стрессом. С учетом этого следует рассматривать возможность применения у таких пациентов препаратов с мультимодальным влиянием как на когнитивные, так и некогнитивные нарушения, что позволяет корригировать максимально широкий спектр расстройств адаптации.

1. Mora F, Segovia G, del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev.* 2007 Aug;55(1):78–88. Epub 2007 Apr 13.
2. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, et al. Perceived stress and change in cognitive function among adults aged 65 and older. *Psychosom Med.* 2014 Jan;76(1):80–5. doi: 10.1097/PSY.000000000000016. Epub 2013 Dec 23.
3. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging.* 2001 May–Jun;22(3):347–8; discussion 353–4.
4. Mattson MP, Magnus T. Aging and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Apr;7(4):278–94.
5. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Sep;7(9):697–709.
6. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci.* 2000 Dec;1(3):191–8.
7. Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Mar;15(1):45–52.
8. Rolland Y, van Kan GA, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008 Jul;9(6):390–405. doi: 10.1016/j.jamda.2008.02.007. Epub 2008 Jun 2.
9. Mora F, Segovia G, del Arco A, et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res.* 2012 Oct 2;1476:71–85. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.049. Epub 2012 Jan 3.
10. Franz CE, O'Brien RC, Hauger RL, et al. Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning: the Vietnam Era Twin Study of Aging. *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Aug;36(7):1040–52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.01.002. Epub 2011 Feb 3.
11. Sapolski RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev.* 1986 Aug;7(3):284–301.
12. Schultz SK, Moser DJ, Bishop JR, Ellingrod VL. Phobic anxiety in late-life in relationship to cognition and 5HTTLPR polymorphism. *Psychiatr Genet.* 2005 Dec;15(4):305–6.
13. Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;179:25–8.
14. Sinoff G, Werner P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Oct;18(10):951–9.
15. De Luca AK, Lenze EJ, Mulsant BH, et al. Comorbid anxiety disorder in late life depression: association with memory decline over four years. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 Sep;20(9):848–54.
16. Feretti L, McCurry S, Logsdon R, et al. Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 Spring;14(1):52–8.
17. Palmer K, Berger AK, Monastero R, et al. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2007 May 8;68(19):1596–602.
18. Gallacher J, Bayer A, Fish M, et al. Does anxiety affect risk for dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosom Med.* 2009 Jul;71(6):659–66. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181a6177c. Epub 2009 Jun 24.
19. Schwabe L, Joëls M, Roozendaal B, et al. Stress effects on memory: An update and integration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Aug;36(7):1740–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.002. Epub 2011 Jul 13.
20. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;14 Suppl 5:S481–90.
21. Qureshi SU, Long ME, Bradshaw MR, et al. Does PTSD impair cognition beyond the effect of trauma? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011 Winter;23(1):16–28. doi: 10.1176/appi.neuropsych.23.1.16.
22. Wilson RS, Begeny CT, Boyle PA, et al. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 Apr;19(4):327–34. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820119da.
23. Bierman EJM, Comijs HC, Rijmen F, et al. Anxiety symptoms and cognitive performance in later life: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Aging Ment Health.* 2008 Jul;12(4):517–23. doi: 10.1080/13607860802224276.
24. Gallacher R. Early stage dementia. *Nurs Stand.* 2014 Jan 15–21;28(20):61. doi: 10.7748/ns2014.01.28.20.61.s50.
25. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jan;7(1):30–40.
26. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the aging mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Feb;5(2):87–96.
27. Smith DE, Rapp PR, McKay HM, et al. Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J Neurosci.* 2004 May 5;24(18):4373–81.
28. Del Arco A, Segovia G, Mora F. Dopamine release Turing stress in the prefrontal cortex of the rat decreases with age. *Neuroreport.* 2001 Dec 21;12(18):4019–22.
29. Mora F, Segovia G, Del Arco A. Glutamate-dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia. *Brain Res Rev.* 2008 Aug;58(2):340–53. Epub 2007 Oct 26.
30. Segovia G, Mora F. Dopamine and GABA increases produced by activation of glutamate receptors in the nucleus accumbens are decreased during aging. *Neurobiol Aging.* 2005 Jan;26(1):91–101.
31. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):187–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70277-5. Epub 2010 Dec 10.
32. Elgh E, Lindqvist Astot A, Fagerlund M, et al. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2006 Jan 15;59(2):155–61. Epub 2005 Aug 25.
33. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, et al. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared with normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiol Aging.* 1997 May–Jun;18(3):285–9.
34. Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, et al. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007 Jun 12;68(24):2085–92.
35. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):434–45. doi: 10.1038/nrn2639. Epub 2009 Apr 29.
36. Schubert MI, Kalisch R, Sotiropoulos I, et al. Effects of altered corticosteroid milieu on rat hippocampal neurochemistry and structure – an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study. *J Psychiatr Res.* 2008 Sep;42(11):902–12. doi: 10.1016/j.jpsy-ychires.2007.10.003. Epub 2008 Jan 3.
37. Catania C, Sotiropoulos I, Silva R, et al. The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Mol Psychiatry.* 2009 Jan;14(1):95–105. Epub 2007 Oct 2.
38. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, et al. Glucocorticoids increase amyloid-beta and TAU pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2006 Aug 30;26(35):9047–56.
39. Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *J Neurosci.* 2011 May 25;31(21):7840–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.
40. Epel ES. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones (Athens).* 2009 Jan–Mar;8(1):7–22.
41. Aggarwal NT, Clark CJ, Beck TL, et al. Perceived stress is associated with subclinical cerebrovascular disease in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Jan;22(1):53–62. doi: 10.1016/j.jagp.2012.06.001. Epub 2013 Jan 9.
42. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 2012 Feb 15;71(4):286–93. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021. Epub 2011 Nov 23.
43. Милопольская ИМ. Лечение танаканом

- астенических расстройств. Терапевтический архив. 2001;73(10):45–7. [Milopol'skaya IM. The treatment of asthenic disorders by tanakan. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;73(10):45–7. (In Russ.)].
44. Porsolt RD, Martin P, Lenegre A, et al. Effects of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on «learned helplessness» and other models of stress in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990 Aug;36(4):963–71.
45. Takuma K, Mizoguchi H, Funatsu Y, et al. Placental extract improves hippocampal neuronal loss and fear memory impairment resulting from chronic restraint stress in ovariectomized mice. *J Pharmacol Sci*. 2012;120(2):89–97. Epub 2012 Sep 6.
46. Landgraf R, Wigger A, Holsboer F, Neumann ID. Hyperreactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behaviour. *J Neuroendocrinol*. 1999 Jun;11(6):405–7.
47. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):55–89.
48. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2007;15(2):117–21. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in patients with arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(2):117–21. (In Russ.)].
49. Захаров ВВ. Применение танакана при нарушениях памяти и внимания у пожилых. Терапевтический архив. 2002;74(12):95–100. [Zakharov VV. The use of tanakan in memory and attention disorders in older. *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;74(12):95–100. (In Russ.)].
50. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): from chemistry to the clinic. Wiesbaden: Ullstein-Mosby; 1998. 401 p.
51. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003120.
52. Mancini M, Agozzino B, Bompani R. Clinical and therapeutic effects of Ginkgo biloba extract (GBE) versus placebo in the treatment of psychorganic senile dementia of arteriosclerotic origin. *Gazzetta Med Ital* 1993;152:69–80.
53. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2014 Nov 28;9:2065–77. doi: 10.2147/CIA.S72728. eCollection 2014.
54. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JWM, et al., and the GIMCIPlus Study Group. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087–95. doi: 10.1002/gps.4103. Epub 2014 Mar 16.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.