

# Современный взгляд на возможности профилактики деменции

**А.Н. Боголепова**, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

Распространенность деменции прогрессивно увеличивается, что делает актуальной проблему профилактики. Первичная профилактика деменции заключается в предотвращении трансформации умеренных когнитивных расстройств (УКР) в деменцию, вторичная профилактика – это раннее выявление и раннее лечение деменции, а третичная профилактика – это снижение темпов прогрессирования деменции.

В современных исследованиях большое внимание уделяется коррекции модифицируемых факторов риска, обусловленных образом жизни, как первичной профилактики.

Очень важным компонентом здорового образа жизни, направленного на предотвращение развития когнитивного снижения, является физическая активность. Механизмы положительного влияния физической активности на когнитивные функции связаны с уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышением церебральной перфузии и мозгового кровотока, изменением нейрогенеза и нейрональной пластичности. Стратегии, связанные с питанием, сосредоточены на формировании диеты, среди которых наиболее многообещающие результаты показала средиземноморская диета. Нормализация сна также считается очень важным аспектом профилактики когнитивных расстройств, т. к. нарушения сна провоцируют развитие сердечно-сосудистой патологии, приводят к изменению обмена амилоида.

Однако, наряду с борьбой с факторами риска, сейчас все большее внимание уделяется возможностям медикаментозной профилактики развития деменции. Проведенные экспериментальные исследования подтверждают нейропротективный эффект Акатинола (мемантин). В клинических исследованиях доказана эффективность Акатинола в терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции и продемонстрирован болезнь-модифицирующий эффект.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, профилактика, сон, физическая активность, диета, мемантин, Акатинол

**Для цитирования:** Боголепова А.Н. Современный взгляд на возможности профилактики деменции. *Медицинский совет.* 2019;(18):52-58. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-52-58.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# A contemporary view of the possibilities of preventing dementia

**Anna N. Bogolepova**, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

The prevalence of dementia increases progressively, which actualizes the issue of prevention. Primary prevention of dementia involves preventing the transformation of mild cognitive impairment (MCI) into dementia, secondary prevention involves the early detection and early treatment of dementia, and tertiary prevention involves slowing down the progression of dementia.

Current studies pay much attention to the correction of modifiable risk factors due to lifestyle, as primary prevention.

Physical activity is a very important component of a healthy lifestyle, which is aimed at preventing the development of cognitive decline. The mechanisms of the positive effect of physical activity on cognitive functions are associated with decreased risk of cardiovascular disease, increased cerebral perfusion and cerebral blood flow, changes in neurogenesis and neuronal plasticity. Nutrition strategies focus on dieting, among which the Mediterranean diet has produced hopeful results. Sleep normalization is also considered a very important aspect of the prevention of cognitive impairment, because sleep disturbances provoke the development of cardiovascular pathology and affect the amyloid metabolism.

However, along with combating risk factors, more and more attention is now being paid to the possibilities of drug treatments to prevent dementia. The experimental studies confirmed the neuroprotective effect of Akatinol (memantine). The clinical studies proved the efficacy of Akatinol in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia and showed the disease-modifying effect.

**Keywords:** cognitive impairment, prevention, sleep, physical activity, diet, memantine, Akatinol

**For citation:** A.N. Bogolepova. A contemporary view of the possibilities to prevent dementia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(18):52-58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-52-58.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Деменция – это синдром, обычно хронический или прогрессирующий, при котором происходит ухудшение когнитивной функции (т. е. способности к мыслительному процессу) ниже уровня, ожидаемого при нормальном старении. Эта болезнь затрагивает память, мышление, ориентацию, понимание, вычислительную и познавательную способности, речь и суждения. По оценкам, в настоящее время в мире живет около 50 млн людей с деменцией. Ожидается, что к 2050 г. это число утроится. Деменция может быть непомерным бременем не только для самих людей с деменцией, но и для тех, кто осуществляет уход за ними [1].

Деменция – это клинический синдром, возникающий в результате ряда причин и обычно сопровождающийся прогрессирующей и диффузной дисфункцией головного мозга. Различные варианты связаны с разной этиологией, патогенетическими механизмами, однако характеризуются во многом схожей клинической картиной с общими симптомами. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции и составляет 60–80% всех случаев. Менее распространенными, но в то же время достаточно значимыми являются сосудистая деменция и другие нейродегенеративные поражения, такие как деменция, вызванная тельцами Леви, деменция при болезни Паркинсона и лобно-височная деменция.

Распространенность и частота возникновения деменции возрастают в геометрической прогрессии с 65 лет. В результате постепенного старения населения и увеличения продолжительности жизни число случаев деменции в ближайшие десятилетия возрастет [2]. Это делает весьма актуальным вопрос профилактики деменции, которая, вероятно, позволит снизить количество больных.

Профилактика деменции состоит из трех этапов: первичная профилактика деменции заключается в предотвращении трансформации умеренных когнитивных расстройств (УКР) в деменцию, вторичная профилактика – это раннее выявление и раннее лечение деменции, а третичная профилактика – это снижение темпов прогрессирования деменции. До недавнего времени первичная профилактика деменции считалась невозможной, но полученные научные доказательства ее эффективности опровергли это [3].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕМЕНЦИИ

Рассмотрим некоторые возможности первичной профилактики. В современных исследованиях большое внимание уделяется коррекции модифицируемых факторов риска, обусловленных образом жизни. Эти факторы риска включают отсутствие физической активности, ожирение, несбалансированное питание, употребление табака и алкоголя, диабет и артериальную гипертензию в зрелом возрасте. Другие потенциально изменяемые факторы риска включают депрессию, низкий уровень образования, социальную изоляцию и отсутствие когнитивной активности [4].

Была разработана модель риска развития деменции на протяжении жизненного цикла, оценивающая вклад каждого из факторов риска в общую заболеваемость деменцией [5]. Объединенные данные на сегодняшний день показывают, что примерно 35% всех случаев деменции связаны с 9 потенциально изменяемыми факторами риска, такими как низкий уровень образования, артериальная гипертензия, ожирение, снижение слуха, депрессия, сахарный диабет, физическая пассивность, курение, низкий уровень социальных контактов. Распространенность деменции может снизиться более чем на 1 млн случаев после 10%-ного снижения распространенности 7 факторов риска, связанных с образом жизни. Вмешательство, которое позволит отсрочить развитие деменции на 1 год, может снизить число больных, живущих с деменцией, глобально на 9 млн к 2050 г.

## РЕГУЛЯРНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Очень важным компонентом здорового образа жизни, направленного на предотвращение развития когнитивного снижения, является физическая активность. Ее эффективность в отношении предупреждения как развития УКР, так и их конверсии в деменцию была подтверждена в многочисленных исследованиях. Физическая активность признается одним из важнейших модифицируемых факторов риска деменции [6–8].

Активный образ жизни в раннем и среднем возрасте позволяет предотвратить когнитивное снижение в пожилом возрасте [9].

Были проанализированы кросс-секционные данные исследования Всемирной организации здравоохранения по проблемам глобального старения и здоровья взрослых (Китай, Гана, Индия, Мексика, Россия, Южная Африка) ( $n = 32\,715$ , средний возраст  $62,1 \pm SD\ 15,6$  года, 51,7% женщин) [10]. Общая распространенность УКР и низкого уровня физической активности составляла 15,3% [95% ДИ 14,4–16,3%] и 22,4% [95% ДИ 21,1–23,7%] соответственно. В модели, скорректированной на социально-демографические факторы, в общей выборке отмечено увеличение шансов развития УКР в 1,28 [95% ДИ 1,11–1,48] раза для лиц с низким уровнем физической активности. Особенно сильная ассоциация наблюдалась у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет (отношение шансов = 1,65 [1,34–2,03]).

В Роттердамском исследовании также была продемонстрирована связь между более высокой физической активностью и меньшим риском развития деменции (HR 0,95, 95% ДИ 0,87–1,04) [11].

Особый интерес, безусловно, представляют данные 29-летнего наблюдения за близнецами – членами Finnish Twin Cohort ( $n = 21,791$ ) [12]. Отношение рисков к возрасту и полу (HR) составляло 0,65 (95% ДИ 0,43–0,98) для субъектов с высокой физической активностью по сравнению с теми, кто был неактивен. Соответствующий HR для внутриспарных сравнений менее активного по сравнению с более активным близнецом составлял 0,48 (95% ДИ 0,17–1,32). То есть исследование показало, что физиче-

ская активность может быть серьезным фактором профилактики деменции.

Уже при наличии когнитивного дефицита совместное применение когнитивных и физических тренировок приводило к улучшению когнитивного статуса у пожилых людей [13]. В Японии было проведено рандомизированное параллельное слепое контролируемое исследование эффективности 40-недельной программы комбинированной когнитивной и физической реабилитации, которая включала еженедельные 90-минутные сеансы в течение 40 недель, в сравнении с результатами стандартной программы санитарного просвещения [14]. Физическая активность позволяла уменьшить выраженность не только когнитивных нарушений, но и атрофии левой медиальной височной области.

У пожилых пациентов с субкортикальными сосудистыми когнитивными расстройствами физическая активность была ассоциирована с лучшим когнитивным статусом, особенно это касалось исполнительных функций, что было подтверждено функциональной магнитно-резонансной томографией [15].

Схожие результаты были получены при оценке эффективности 6-месячной аэробной тренировки 3 раза в неделю у лиц с УКР сосудистого генеза по сравнению с обычным уходом и просвещением [16].

Недавнее клиническое наблюдение за пожилой когортой на протяжении более 10 лет показало, что физическая активность влияет на размер гиппокампа [17]. Более того, отмечено, что положительное влияние регулярных физических упражнений на защиту от деменции было самым сильным у людей в возрасте 75 лет и старше, поскольку низкая физическая активность связана с более высоким риском развития слабоумия у этой категории людей.

Аэробные упражнения у здоровых пожилых людей были связаны с большим объемом серого вещества, в частности области переднего гиппокампа, и белого вещества [18]. Даже физическая активность низкой интенсивности была ассоциирована с большим объемом гиппокампа у пожилых [19].

Следует отметить, что однозначно механизмы влияния физической активности на когнитивные функции неясны. Одним из возможных механизмов является положительное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21]. Экспериментальные исследования показывают влияние аэробных упражнений на повышение церебральной перфузии [22]. Аэробные упражнения увеличивают мозговой кровоток (CBF) как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями [23]. Другим механизмом протективного действия физической нагрузки является ее положительное воздействие на эндотелиальную дисфункцию [24].

Наиболее распространенные механизмы индуцированного упражнениями улучшения функции мозга включают в себя изменение нейрогенеза, нейрональной пластичности и рецепторного аппарата, а также нейронных сетей [25].

Доказательства, полученные на животных моделях, показывают, что аэробные упражнения обладает способностью облегчать процессы ангиогенеза и нейрогенеза, приводя к уменьшению атрофических процессов, в частности в гиппокампальной области [26, 27].

Показана нормализация продукции мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и других нейротрофических факторов [28, 29].

На экспериментальной модели сосудистых когнитивных расстройств [30] по сравнению с контролем было продемонстрировано снижение воспаления, отложения бета-амилоида (A $\beta$ ), уменьшение повреждения серого и белого вещества, повышение мозгового кровотока.

Недавно в журнале Lancet были опубликованы данные о том, что регулярные физические упражнения могут предотвратить 300 000 случаев деменции в год во всем мире, если каждый будет физически активен [31].

## ПИТАНИЕ

Стратегии, связанные с питанием, сосредоточены на общем качестве диеты, а не на отдельных продуктах питания или питательных веществах. Высококачественные диеты, которые связаны с лучшей когнитивной функцией и снижением риска деменции, акцентируются на употреблении овощей, фруктов, орехов, цельных зерен и рыбы, а также минимизации употребления красного мяса, высокожирных молочных продуктов, сладостей и высокообработанных пищевых продуктов [32].

На этих принципах были построены подготовленные в 2015 г. в Нидерландах диетические рекомендации [33]. Был включен 9 701 участник Роттердамского исследования (популяционная проспективная когорта, лица в возрасте 45 лет и старше, в среднем 64,1 года (95% – в группе 49,0–82,8)). Период наблюдения в среднем составлял 13,5 года (диапазон 0–27,0). Отмечен меньший риск смертности, инсульта, хронической обструктивной болезни легких, колоректального рака и депрессии.

Для адекватного функционирования нервной ткани необходимо крайне сбалансированное поступление различных веществ. Например, с одной стороны, липиды являются основными структурными компонентами клеточных мембран нейронов. С другой стороны, холестерин может играть важную роль при БА. В частности, холестерин образует ядро амилоидных бляшек, и это обусловлено тем, что первичная роль белка – предшественника амилоида (APP) – удаление избыточного холестерина из головного мозга. ApoE кодирует один из нескольких белков, вовлеченных в транспорт холестерина [34]. Состав диетического жира является важным фактором в функционировании гематоэнцефалического барьера.

Рыба и рыбий жир являются наиболее распространенными диетическими источниками длинноцепочечных омега-3 жирных кислот из группы полиненасыщенных жиров, которые в первую очередь включают эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Регулярное потребление обоих этих жиров может уменьшать эндотелиаль-

ную дисфункцию, уровень триглицеридов и оказывать противовоспалительное действие. Систематический обзор проспективных исследований, включавших 28 754 субъекта, при сравнении максимального и наименьшего уровня потребления рыбы выявил суммарный относительный риск для БА, равный 0,80 (95% ДИ = 0,65–0,97), т. е. люди с более высоким потреблением рыбы имели 20%-ное (95% ДИ = 3–35%) снижение риска БА [35].

Метаанализ 43 исследований, посвященных связи диетических особенностей с риском развития деменции, показал снижение риска при употреблении ненасыщенных жирных кислот (RR: 0,84, 95% ДИ: [0,74–0,95],  $p = 0,006$ ), антиоксидантов (RR: 0,87, 95% ДИ: [0,77–0,98],  $p = 0,026$ ), витамина B (RR: 0,72, 95% ДИ: 0,54–0,96),  $p = 0,026$ ) и средиземноморской диеты (RR: 0,69, 95% ДИ: [0,57–0,84]  $p < 0,001$ ). Некоторые вещества были связаны с увеличением риска деменции: например, алюминий (RR: 2,24, 95% ДИ: [1,49–3,37],  $p < 0,001$ ) и низкий уровень витамина D (RR: 1,52, 95% ДИ: [1,17–1,98],  $p = 0,002$ ) [36].

Среди различных диетических моделей, которые были проверены на их воздействие на когнитивные функции, традиционная средиземноморская диета показала многообещающие результаты. Средиземноморская диета *включает*: 1) высокое содержание мононенасыщенных/насыщенных жиров (использование оливкового масла в качестве основного ингредиента для приготовления пищи); 2) высокое потребление фруктов/овощей; 3) высокое потребление бобовых; 4) высокий уровень потребления зерновых культур; 5) умеренное потребление красного вина; 6) умеренное потребление молочных продуктов и 7) низкий уровень потребления мяса и мясных продуктов (заменяется увеличением потребления рыбы) [37].

Средиземноморская диета имеет особенности, отличающие ее от других рационов питания. Во-первых, эта диета богата антиоксидантами с защитным эффектом против когнитивного спада. Во-вторых, средиземноморская диета включает в себя высокий уровень потребления рыбы и оливкового масла, богатых омега-3 жирными кислотами, которые оказывают противовоспалительное действие. Высокое содержание клетчатки в овощах и фруктах также оказывает противовоспалительное действие. Наконец, у красного вина – аналогичный эффект: уменьшение уровня С-реактивного белка и интерлейкинов [38].

Средиземноморская диета может использоваться в качестве альтернативного профилактического лечения деменции [39–41]. Систематический анализ 32 исследований из 25 уникальных когорт, включая 5 рандомизированных клинических и 27 наблюдательных, показал, что средиземноморская диета ассоциировалась с улучшенной когнитивной функцией, уменьшением риска развития когнитивных нарушений или деменции [42]. Эффективность средиземноморской диеты, возможно, объясняется включением фруктов, овощей, оливкового масла, рыбы и умеренного потребления вина, что обеспечивает наличие витаминов, полифенолов и ненасыщенных жирных кислот. Эта диета уменьшает окислительный стресс, приводит к более низкой экспрессии и сни-

жению продуцирования провоспалительных цитокинов [43]. Диета, особенно в сочетании с физической активностью, способна оказывать модулирующее действие на некоторые процессы нейропластичности [44].

## СОН

Огромную роль в поддержании существования любого живого организма играют биологические ритмы. Под этим понимают определенные ритмические изменения всех физиологических процессов в организме. Одним из важнейших является 24-часовой суточный ритм. Одним из факторов риска, которому сейчас придается большое значение, является сон. Нарушения сна неразрывно связаны с когнитивными расстройствами. Достаточно только вспомнить о сопряженности процессов долговременной памяти и медленно-волнового сна [45].

Уникальным является исследование The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), которое было инициировано в 1970 г. в Уппсале (Швеция) [46]. Все 50-летние мужчины были включены в исследование, их повторно осматривали в возрасте 60, 70, 77, 82 и 88 лет. Были проанализированы данные 1 574 участников. Логистическая регрессия показала, что наибольший риск развития деменции отмечен только у мужчин, сообщавших о нарушениях сна в возрасте 70 лет (OR 2,14 [95% CI – 1,42, 3,21]).

Нарушения сна провоцируют развитие сердечно-сосудистой патологии. Популяционное исследование 20 432 человек в возрасте 20–65 лет подтвердило такое влияние [47]. При анализе данных когорты из более чем 200 тыс. человек было показано, что сон менее 6 и более 9 часов является фактором риска сахарного диабета, инсульта, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [48].

Негативное влияние нарушений сна на когнитивные функции касается все аспектов этой патологии. Метаанализ обсервационных исследований, опубликованных в PubMed, EMBASE, включивший 53 942 участника (средний возраст 66,9 года), показал, что при большей продолжительности сна относительный риск когнитивного снижения составлял 1,42 (95% ДИ 1,27–1,59) (для УКР 1,38 (95% ДИ 1,23–1,56) и для деменции 1,42 (95% ДИ 1,15–1,77)) [49].

Изменение структуры ночного сна также имеет большое значение. В рамках Фрамингемского исследования были прослежены ассоциации между структурой сна и предполагаемым риском развития деменции [50]. Была обследована подгруппа из 321 участника, которые участвовали в the Sleep Heart Health Study в период с 1995 по 1998 г. и были старше 60 лет во время оценки сна (средний возраст  $67 \pm 5$  лет, 50% мужчин). Обследование сна выполнялось с использованием домашней полисомнографии. Участников наблюдали в течение 19 лет (среднее наблюдение  $12 \pm 5$  лет). После корректировки по возрасту и полу более низкий процент REM-сна и более длительная латентность REM-сна были связаны с более высоким риском развития деменции. Каждое процентное



снижение REM-сна было связано с приблизительно 9%-ным увеличением риска развития деменции (коэффициент риска 0,91, 95% CI 0,86, 0,97). Это может быть основанием для рассмотрения состояния REM-сна как предиктора клинической деменции.

Нарушения сна приводят к изменению обмена амилоида, препятствуя клиренсу A $\beta$ , увеличивая синаптическую активность и способствуя накоплению A $\beta$ , а также ухудшая реакцию эндоплазматического ретикулума на клеточный стресс, приводящий к накоплению A $\beta$  [51]. Следует помнить, что нарушения сна являются проявлением дисбаланса в системе гипокретинов, которые могут играть определенную роль в регуляции уровня A $\beta$ .

Вероятно, именно с этими механизмами связано то, что нарушения сна рассматриваются в основном как предикторы развития БА, но не сосудистой деменции. Это было показано в систематическом обзоре Shi L. и соавт., основанном на анализе данных 246 786 пациентов [52]. Результаты крупного метаанализа, включавшего 27 обсервационных исследований и 69 216 наблюдений, продемонстрировали, что относительный риск развития БА у лиц с нарушениями сна увеличивался в 1,55 раза. Считается, что около 15% случаев БА в популяции могут быть связаны с расстройствами сна [53].

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕМЕНЦИИ

Вместе с тем, наряду с борьбой с факторами риска, сейчас все большее внимание уделяется возможностям медикаментозной профилактики развития деменции. Особая роль в развитии повреждения нервной ткани, а также когнитивного дефицита отводится глутаматергической системе [54]. Препаратом, воздействующим на эту систему, является обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин (Акатинол).

Основными патогенетическими механизмами развития БА считается отложение внеклеточного A $\beta$  с формированием бляшек и агрегация тау-протеина во внутриклеточные нейрофибриллярные клубки. A $\beta$  преимущественно продуцируется при расщеплении  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазой белка – предшественника амилоида (APP). Агрегация A $\beta$  во внеклеточные бляшки во многом зависит от его концентрации. Результаты проведенных исследований показывают, что прием Акатинола снижает уровни A $\beta$  как в моделях AD, так и у пожилых животных и влияет на путь эндоцитоза APP, который необходим для опосредованного  $\beta$ -секретазой расщепления [55]. Таким образом, можно сказать, что Акатинол уменьшает образование A $\beta$  и сенильных бляшек посредством регулирования внутриклеточного обмена APP. Отмечается уменьшение образования A $\beta$ , ингибирование продукции A $\beta$  посредством регулирования внутриклеточной транскрипции APP. Также следует отметить ингибирование агрегации A $\beta$ , снижение уровня нерастворимого A $\beta$  и ускорение деградации A $\beta$ . Эти данные подтверждают нейропротективный эффект Акатинола.

Один из ключевых патологических механизмов БА состоит в том, что клетки мозга повторно входят в кле-

точный цикл (начинают делиться) – возможно, чтобы компенсировать гибель других нейронов, – и при этом погибают. Деление полностью сформированных клеток головного мозга – аномалия, не характерная для здорового мозга, а при БА до 90% гибели нейронов связаны с попыткой аномального деления. Запуск патологического цикла деления клеток, ведущего к их разрушению, происходит под воздействием молекул A $\beta$  на нейроны на самых ранних стадиях БА и связан с усилением тока кальция через NMDA-рецепторы. В эксперименте Акатинол предотвращал запуск повторного клеточного цикла, блокируя NMDA-рецепторы на поверхности нейронов. Эти результаты позволяют предположить болезнь-модифицирующий эффект Акатинола при условии его назначения задолго до появления первых симптомов и даже до формирования амилоидных бляшек – на стадии первичного воздействия A $\beta$  на клетки головного мозга [56].

Показано положительное влияние Акатинола на сосудистый компонент развития деменций. Исследования влияния Акатинола на микрососудистую эндотелиальную дисфункцию головного мозга человека, вызванную провоспалительным фактором некроза опухолей цитокинов- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), показали, что Акатинол предотвращает адгезию моноцитарных клеток, проявляя противовоспалительный механизм, обусловленный эндотелиальными клеточно-опосредованными нейропротективными эффектами Акатинола [57].

Акатинол также оказывает дополнительное нейропротекторное действие за счет снижения липополисахарид-индуцированного воспаления, гиперфосфорилирования тау-протеина и антиапоптотического эффекта (снижение экспрессии каспаз).

Экспериментальным подтверждением болезнь-модифицирующего эффекта Акатинола стало исследование на трансгенных мышах, показавшее выраженную редукцию амилоида и тау-фосфорилирования, улучшение когнитивных функций [58].

Клинические исследования также подтвердили роль Акатинола в первичной профилактике деменций. Известно, что пациенты с амнестическим типом УКР имеют в 3–5 раз более высокий риск развития БА. Лечение мемантином этих больных значительно уменьшило выраженность симптомов УКР. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что исходно семантическая память была достоверно связана с перфузией в правой нижней височной области по данным SPECT. Через 48 недель терапии было отмечено статистически достоверное увеличение перфузии в этой области [59].

Метаанализ 35 исследований 9 820 больных БА преследовал цель выявить наиболее оптимальное средство для лечения БА [60]. Полученные данные наглядно продемонстрировали, что Акатинол достоверно эффективнее других лекарственных средств при оценке по краткой шкале оценки психических функций (MMSE), что подтверждает его болезнь-модифицирующий эффект.

Для оценки эффективности применения Акатинола и ингибиторов холинэстеразы у больных сосудистой деменцией было проанализировано 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, всего 25 928 человек. Изучение данных шкалы ADAS-сog показало, что прием Акатинола ассоциировался со значительно большим улучшением по сравнению с плацебо. Также только Акатинол 20 мг показал улучшение оценки CIBIC+, которое было статистически выше, чем плацебо (OR = 2,71, 95% CI: 1,05–7,29) [61]. Очень важно, что при сосудистой деменции Акатинол был единственным препаратом, оцененным как более безопасный, чем плацебо.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, профилактика развития когнитивных функций и деменции является крайне актуальной задачей, и одним из важнейших подходов может быть соблюдение здорового образа жизни. Выраженное нейропротективное действие Акатинола позволяет рассматривать его как возможное профилактическое средство при деменции.



Поступила / Received 06.10.2019  
Отрецензирована / Review 22.10.2019  
Принята в печать / Accepted 27.10.2019

## Список литературы / References

1. Деменция. Информационный бюллетень ВОЗ. Май 2019 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>. Dementia WHO Newsletter. May 2019 (In Russ.) Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>.
2. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol*. 2018;66(11):377-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790571>.
3. Urakami K. Prevention of dementia. *Nihon Rinsho*. 2016;74(3):395-398. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/306137606\\_Prevention\\_of\\_dementia](https://www.researchgate.net/publication/306137606_Prevention_of_dementia).
4. Деменция. Информационный бюллетень ВОЗ. Декабрь 2017 г. Режим доступа: <http://медулица.рф/news/voz/demenciya-informacionnyy-byulleten-dekabr-2017>. Dementia WHO Newsletter. December 2017 (In Russ.) Available at: <http://медулица.рф/news/voz/demenciya-informacionnyy-byulleten-dekabr-2017>.
5. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
6. Neergaard J.S., Dragsbæk K., Hansen H.B., Henriksen K., Christiansen C., Karsdal M.A. Late-life risk factors for all-cause dementia and differential dementia diagnoses in women: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3112. doi: 10.1097/MD.0000000000003112.
7. Llamas-Velasco S., Contador I., Villarejo-Galende A., Lora-Pablos D., Bermejo-Pareja F. Physical activity as protective factor against dementia: a prospective population-based study (NEDICES). *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(10):861-7. doi: 10.1017/S155617715000831.
8. Tolppanen A.M., Solomon A., Kulmala J., Kåreholt I., Ngandu T., Rusanen M., Laatikainen T., Soininen H., Kivipelto M. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2015;11(4):434-443.e6. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.008.
9. Scarmeas N., Luchsinger J.A., Schupf N., Brickman A.M., Cosentino S., Tang M.X., Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302(6):627-637. doi: 10.1001/jama.2009.1144.
10. Vancampfort D., Stubbs B., Lara E., Vandenbulcke M., Swinnen N., Koyanagi A. Mild cognitive impairment and physical activity in the general population: Findings from six low- and middle-income countries. *Exp Gerontol*. 2017;100:100-105. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.028.
11. de Bruijn R.F., Schrijvers E.M., de Groot K.A., Witteman J.C., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Ikram M.A. The association between physical activity and dementia in an elderly population: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):277-283. doi: 10.1007/s10654-013-9773-5.
12. Iso-Maruku P., Waller K., Kujala U.M., Kaprio J. Physical activity and dementia: long-term follow-up study of adult twins. *Ann Med*. 2015;47(2):81-87. doi: 10.3109/07853890.2014.994675.
13. Middleton L.E., Ventura M.I., Santos-Modesitt W., Poelke G., Yaffe K., Barnes D.E. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: Effects on physical function and quality of life among older adults with cognitive complaints. *Contemp Clin Trials*. 2018;64:161-166. doi: 10.1016/j.cct.2017.10.009.
14. Shimada H., Makizako H., Doi T., Park H., Tsutsumimoto K., Verghese J., Suzuki T. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(7):584-591. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.019.
15. Hsu C.L., Best J.R., Davis J.C., Nagamatsu L.S., Wang S., Boyd L.A., Hsiung G.R., Voss M.W., Eng J.J., Liu-Ambrose T. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):184-191. doi: 10.1136/bjsports-2016-096846.
16. Liu-Ambrose T., Best J.R., Davis J.C., Eng J.J., Lee P.E., Jacova C., Boyd L.A., Brasher P.M., Munkacsy M., Cheung W., Hsiung G.R. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082-2090. doi: 10.1212/WNL.0000000000003332.
17. Tan Z.S., Spartano N.L., Beiser A.S., DeCarli C., Auerbach S.H., Vasan R.S., Seshadri S. Physical activity, brain volume, and dementia risk: the Framingham study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(6):789-795. doi: 10.1093/gerona/glw130.
18. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
19. Varma V.R., Chuang Y.F., Harris G.C., Tan E.J., Carlson M.C. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus*. 2015 May;25(5):605-15. doi: 10.1002/hipo.22397.
20. Baumgart M., Snyder H.M., Carrillo M.C., Fazio S., Kim H., Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
21. Galloway P.J., Miyake H., Buchowski M.S., Shimada M., Yoshitake Y., Kim A.S., Hongu N. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Older Adults. *Brain Sci*. 2017;7(2):E22. doi: 10.3390/brainsci7020022.
22. Swain R.A., Harris A.B., Wiener E.C., Dutka M.V., Morris H.D., Theien B.E., Konda S., Engberg K., Lauterbur P.C., Greenough W.T. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*. 2003;117:1037-1046. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00664-4.
23. Leeuwis A.E., Hooghiemstra A.M., Amier R., Ferro D.A., Franken L., Nijveldt R. et al. Heart Brain Connection study group. Design of the ExCersion-VCI study: The effect of aerobic exercise on cerebral perfusion in patients with vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(2):157-165. doi: 10.1016/j.trci.2017.02.002.
24. Trigiani L.J., Hamel E. An endothelial link between the benefits of physical exercise in dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(8):2649-2664. doi: 10.1177/0271678X17714655.
25. Shen Y., Li R. What do we know from clinical trials on exercise and Alzheimer's disease? *J Sport Health Sci*. 2016;5(4):397-399. doi: 10.1016/j.jshs.2016.10.002.
26. Honea R.A., Thomas G.P., Harsha A., Anderson H.S., Donnelly J.E., Brooks W.M., Burns J.M. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:188-197. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819cb8a2.
27. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
28. Seifert T., Brassard P., Wissenberg M., Rasmussen P., Nordby P., Stallknecht B. et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R372-377. doi: 10.1152/ajpregu.00525.2009.
29. Ströhle A., Stoy M., Graetz B., Scheel M., Wittmann A., Gallinat J., Lang U.E., Dimeo F., Hellweg R. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(3):364-368. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.013.

30. Bink D.I., Ritz K., Aronica E., van der Weerd L., Daemen M.J. Mouse models to study the effect of cardiovascular risk factors on brain structure and cognition. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;(33):1666–1684. doi: 10.1038/jcbfm.2013.140.
31. Sallis J.F., Bull F., Guthold R., Heath G.W., Inoue S., Kelly P., Oyeyemi A.L., Perez L.G., Richards J., Hallal P.C. Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee. Progress in physical activity over the Olympic quadrennium. *Lancet.* 2016;388(10051):1325–1336. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30581-5.
32. Greenwood C.E., Parrott M.D. Nutrition as a component of dementia risk reduction strategies. *Health Manage Forum.* 2017;30(1):40–45. doi: 10.1177/0840470416662885.
33. Voortman T., Kieft-de Jong J.C., Ikram M.A., Stricker B.H., van Rooij F.J.A., Lahousse L., Tiemeier H., Brusselle G.G., Franco O.H., Schoufour J.D. Adherence to the 2015 Dutch dietary guidelines and risk of non-communicable diseases and mortality in the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(11):993–1005. doi: 10.1007/s10654-017-0295-2.
34. Morris M.C., Tangney C.C. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging.* 2014;35(2):59–64. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038.
35. Zeng L.F., Cao Y., Liang W.X., Bao W.H., Pan J.K., Wang Q. et al. An exploration of the role of a fish-oriented diet in cognitive decline: a systematic review of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(24):39877–39895. doi: 10.18632/oncotarget.16347.
36. Cao L., Tan L., Wang H.F., Jiang T., Zhu X.C., Lu H., Tan M.S., Yu J.T. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016;53(9):6144–6154. doi: 10.1007/s12035-015-9516-4.
37. Bloomfield H., Kane R., Koeller E., Greer N., MacDonald R., Wilt T.J. *Benefits and Harms of the Mediterranean Diet Compared to Other Diets.* Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015.
38. Aridi Y.S., Walker J.L., Wright O.R.L. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;(9):674. doi: 10.3390/nu9070674.
39. Safouris A., Tsvigoulis G., Sergentanis T.N., Psaltopoulou T. Mediterranean Diet and Risk of Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(8):736–744. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159192>.
40. Hernando-Requejo V. Nutrition and cognitive impairment. *Nutr Hosp.* 2016;33(4):346. doi: 10.20960/nh.346.
41. Solfrizzi V., Custodero C., Lozupone M., Imbimbo B.P., Valiani V., Agosti P. et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):815–849. doi: 10.3233/JAD-170248.
42. Petersson S.D., Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2016;7(5):889–904. doi: 10.3945/an.116.012138.
43. Miranda A., Gómez-Gaete C., Mennickent S. Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease. *Rev Med Chil.* 2017;145(4):501–507. doi: 10.4067/S0034-98872017000400010.
44. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast.* 2017;3589271. doi: 10.1155/2017/3589271.
45. Born J., Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res.* 2012;76(2):192–203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6.
46. Benedict C., Byberg L., Cedernaes J., Hogenkamp P.S., Giedratsis V., Kilander L., Lind L., Lannfelt L., Schiöth H.B. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1090–1097. doi: 10.1016/j.jalz.2014.08.104.
47. Hoevenaer-Blom M., Spijkerman A., Kromhout D. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN-study. *Sleep.* 2011;34(11):1487–1492. doi: 10.5665/sleep.1382.
48. Magee C., Kritharides L., Attia J. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults. *J Sleep Res.* 2012;21(4):441–447. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00993.x.
49. Kim H.B., Myung S.K., Lee S.M., Park Y.C. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Longer Duration of Sleep and Risk of Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology.* 2016;47(3-4):171–180. doi: 10.1159/000454737.
50. Pase M.P., Himali J.J., Grima N.A., Beiser A.S., Satizabal C.L., Aparicio H.J., Thomas R.J., Gottlieb D.J., Auerbach S.H., Seshadri S. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology.* 2017;89(12):1244–1250. doi: 10.1212/WNL.0000000000004373.
51. Боголепова А.Н. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):74–77. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-74-77.
52. Shi L., Chen S.J., Ma M.Y., Bao Y.P., Han Y., Wang Y.M., Shi J., Vitiello M.V., Lu L. Sleep disturbance increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;(40):4–16. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.
53. Bubu O.M., Brannick M., Mortimer J., Umasabor-Bubu O., Sebastião Y.V., Wen Y., et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2017;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
54. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. doi: 10.3233/JAD-160763.
55. Ito K., Tatebe T., Suzuki K., Hirayama T., Hayakawa M., Kubo H., Tomita T., Makino M. Memantine reduces the production of amyloid- $\beta$  peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol.* 2017;(798):16–25. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.001.
56. Kodis E.J. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- $\beta$  oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. 2018. *Alzheimer's & Dementia.* 2018;14(10):1302–1312. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017.
57. Wang F., Zou Z., Gong Y., Yuan D., Chen X., Sun T. Regulation of Human Brain Microvascular Endothelial Cell Adhesion and Barrier Functions by Memantine. *J Mol Neurosci.* 2017;62(1):123–129. doi: 10.1007/s12031-017-0917-x.
58. Martinez-Coria H., Green K.N., Billings L.M., Kitazawa M., Albrecht M., Rammes G. et al. Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice. *Am J Pathol.* 2010;176(2):870–880. doi: 10.2353/ajpath.2010.090452.
59. İlhan Algin D., Daglı Atalay S., Ozkan S., Ozbabalik Adapinar D., Ak Sivrioç I. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: A single-photon emission computed tomography study. *J Int Med Res.* 2017;45(6):2053–2064. doi: 10.1177/0300060517715166.
60. Liang J., Li J., Jia R., Wang Y., Wu R., Zhang H., Xu Y. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clinical Interventions in Aging.* 2018;13:2061–2073. doi: 10.2147/CI.A.5184968.
61. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2019;14(5):805–816. doi: 10.4103/1673-5374.249228.

### Информация об авторе:

**Боголепова Анна Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

### Information about the author:

**Anna N. Bogolepova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: annabogolepova@yandex.ru