

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ ІМЕНІ Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА
НАМН УКРАЇНИ»**

ХОЛІН ВІКТОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК: 612.67: 612.821: 616.89-008.464

**ВПЛИВ ЕМОЦІЙНО-КОГНІТИВНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ
НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ
ПРИ СТАРІННІ**

14.03.03 – нормальна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ.

Науковий керівник:

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

Безруков Владислав Вікторович,

Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, завідувач лабораторії фізіології, директор інституту

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Скибо Галина Григорівна, Наукова установа Національної Академії наук України «Інститут фізіології імені О. О. Богомольця», м. Київ, завідувача відділом цитології

доктор медичних наук, професор

Слободін Тетяна Миколаївна, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, професор кафедри неврології

Захист відбудеться «___»_____2015 р. о___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.551.01 при ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67.

Автореферат розісланий «___»_____2015 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



Р. І. Потапенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Актуальність вивчення вікових змін функціонального стану ЦНС [В.В. Фролькіс, 1991; В. В. Безруков і співавт., 2002, Н.Ю. Бачинська і співавт., 2014; В.Р. Alperin et al., 2015, G. G. Skibo et al., 2015], а також методів, що дозволяють поліпшувати її функціонування в літньому віці, обумовлена в першу чергу тим, що вікові зміни, що виникають при старінні мозку, є базою для розвитку ряду вікзалежних патологій, серед яких особливе місце займає старече слабоумство (деменція) [В. Misiak et al., 2013; Y.T. Wu et al., 2015]. Дослідження особливостей розвитку синдрому помірних когнітивних порушень, з одного боку, дозволить з'ясувати шляхи і механізми трансформації вікових змін у власне патологію [К.М. Vaerresen et al., 2015; S. García-Herranz et al., 2015]. З іншого боку, воно сприятиме розробці нових ефективних профілактичних та терапевтичних методів [Т. Ногг et al., 2015; А. Pereira et al., 2015] що збільшують когнітивний резерв мозку [Т.М. Слободін і співавт., 2012, А. Urbanowitsch et al., 2015; А. Osone et al., 2015] і, можливо, сприятимуть уповільненню процесу трансформації вікових змін у деменцію, у тому числі хворобу Альцгеймера.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими роботами та науковими програмами.

Дисертаційна робота виконувалася в рамках наукових тем лабораторії фізіології та відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» «Вивчити клініко-фізіологічні та нейропсихологічні особливості формування синдрому м'якого когнітивного зниження» (номер державної реєстрації 0104U002270), а також «Вивчення особливостей формування синдрому помірних когнітивних порушень у хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією» (номер державної реєстрації 0107U002586).

Мета дослідження: підвищення ефективності впливу на функціональний стан ЦНС у осіб похилого віку з помірними когнітивними порушеннями шляхом поєднаної стимуляції емоційної і когнітивної сфери.

Задачі дослідження.

1. Визначити вікові зміни когнітивного та емоційного доменів структури особистості при старінні.
2. З'ясувати зміни параметрів когнітивної та емоційної сфери у індивідів з синдромом помірних когнітивних порушень (ПКП).
3. Оцінити показник нейрофункціонального віку (НФВ) центральної нервової системи (ЦНС) у пацієнтів з синдромом ПКП.
4. Оцінити вплив стимуляції емоційної та когнітивної сфери за допомогою ноотропного препарату фенотропіл (Ентроп) на стан центральної нервової системи у осіб похилого віку з синдромом ПКП.

5. Розробити метод стимуляції емоційної та когнітивної сфери мозку для поліпшення функціонального стану центральної нервової системи при старінні в осіб з синдромом помірних когнітивних порушень.

6. Проаналізувати ефективність впливу емоційно-когнітивної стимуляції на функціональний стан ЦНС літніх осіб з синдромом ПКП (у тому числі на показник нейрофункціонального віку).

7. Розробити аналог емоційно-когнітивної стимуляції для старих експериментальних тварин, оцінити її вплив на функціональний стан ЦНС і проаналізувати можливі механізми реалізації її ефектів.

Об'єкт дослідження: функціональний стан центральної нервової системи у осіб старшого віку, помірні когнітивні порушення, емоційно-когнітивна стимуляція.

Предмет дослідження: біологічний вік ЦНС, показники факторів структури особистості, нейропсихологічні та нейрофізіологічні параметри когнітивної та емоційної систем мозку.

Методи дослідження: У роботі застосовані сучасні методи оцінки стану когнітивних функцій та емоційного стану людей: нейропсихологічне тестування (МТМО, шкала пам'яті Векслера, тести оцінки уваги, тест оцінки лобної дисфункції, тест тривожності та депресії), когнітивних викликаних потенціалів мозку (P300), метод оцінки нейрофункціонального віку (НФВ) ЦНС, а також експериментальні поведінкові методики оцінки когнітивних функцій і емоційних реакцій у експериментальних тварин: водний лабіринт Моріса (ВЛМ), радіальний шестипроменевий водний лабіринт (РВЛ), хрестоподібний припіднятий лабіринт (ХПЛ), тест плавання Порсолта (ТП), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше показано, що використання емоційно-когнітивної стимуляції призводить до значного покращення функціонального стану ЦНС у осіб похилого віку з ПКП, що відображалось у покращенні показників нейропсихологічних тестів (пам'ять, увага, виконавчі функції, рівень тривоги та депресії) та зменшенні показника нейрофізіологічного віку нервової системи. Позитивні зміни були також відмічені при використанні емоційно-когнітивної стимуляції у старих експериментальних тварин. Під впливом стимуляції у старих експериментальних тварин статистично вірогідно покращувались показники динаміки навчання, просторової пам'яті у водному лабіринті, показник робочої пам'яті у 6-променевому водному лабіринті на фоні зменшення рівня тривожних та депресивних патернів поведінки.

Вперше встановлено, що індивіди з ПКП характеризуються більш високим темпом старіння ЦНС, у порівнянні з особами похилого віку без когнітивних порушень, що відображалось у показнику нейрофункціонального віку, який на 5,2 роки перевищував аналогічний показник у контролі.

На основі аналізу когнітивних та емоційних кластерів персоналістичної структури особистості встановлено, що дані домени зазнають вікових змін, які мають гендерні відмінності. Фактор В (кмітливність), як основний когнітивний фактор структури особистості, у ході дослідження продемонстрував зниження

своїх значень у старших вікових групах, порівняно із групою 20-39 років. У порівнянні з чоловіками, жінки мали підвищений рівень тривожно-афективних та невротичних факторів структури особистості.

Вперше встановлено, що на основі параметрів латентності когнітивного комплексу викликаних потенціалів Р300 можливо значно підвищити точність диференційної діагностики при встановленні рівня когнітивного дефіциту у континуумі: норма – ПКП – початкова деменція.

Встановлені можливі механізми реалізації позитивних впливів ЕКС щодо покращення функціонального стану ЦНС при старінні. Дані ефекти можуть реалізовуватись через активацію опіоїдних рецепторів, моноамінової, а також ацетилхолінової систем мозку.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані дані мають значення для розуміння особливостей старіння ЦНС у пацієнтів з синдромом ПКП і змін когнітивної та емоційної сфери при даному синдромі.

Результати роботи дозволили запропонувати шляхи підвищення ефективності лікування пацієнтів похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень з використанням методики емоційно-когнітивної стимуляції.

Запропоновано визначати ризик розвитку вікзалежної когнітивної патології на основі оцінки параметрів когнітивного та емоційного доменів тесту Кетела.

Виділено параметри когнітивних викликаних потенціалів, що дозволяють значно уточнити процес діагностики та диференціальної діагностики синдрому помірних когнітивних порушень у літніх людей.

Для лікування похилих людей з ПКП запропоновано використовувати метод емоційно-когнітивної стимуляції.

Розроблені нові способи діагностики та лікування помірних когнітивних порушень у людей похилого віку (Патенти України на корисну модель № 49012, №89638).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику роботи консультативної поліклініки та відділення вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». За результатами роботи отримані 2 патенти України на корисну модель.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автор самостійно провів аналіз наукової літератури, обґрунтував актуальність та необхідність виконання даного дослідження. Спільно з науковим керівником визначив мету, завдання, методичні підходи та програму дослідження. Основний внесок дисертанта полягає в розробці нової методики: емоційно-когнітивної стимуляції (для людей та її аналога для експериментальних тварин), проведенні нейропсихологічного, нейрофізіологічного, інструментального дослідження, досліджень поведінки експериментальних тварин, статистичної обробки даних. Дисертантом узагальнені та проаналізовані отримані результати,

сформульовані основні положення і висновки, здійснена підготовка результатів дослідження до публікації.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертації проведена на засіданні вченої ради ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (2015 р.).

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи були представлені на: IV і V Національних конгресах геронтологів і геріатрів України (Київ, 2005, 2011); XVII з'їзді фізіологів України (Чернівці, 2005); Українських конференціях молодих вчених, присвячених пам'яті академіка В.В. Фролькіса (Київ, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2013); IV Європейському конгресі геронтологів (Берлін, Німеччина, 1999); Міжнародній конференції Асоціації хвороби Альцгеймера (Відень, Австрія, 2009), Міжнародній конференції «Дискусійні питання неврології» (Афіни, Греція, 2010), конференціях Європейської асоціації неврологічних товариств (Женева, Швейцарія, 2010, Відень, Австрія, 2013), Міжнародному конгресі «Судинна деменція» (Рига, Латвія, 2011, Афіни, Греція, 2013), а також на засіданнях сектору біології старіння та клінічному секторі Інституту геронтології НАМН України. Доповіді, підготовлені на основі дисертаційної роботи, отримали перші премії на конференції, присвяченій пам'яті академіка В. В. Фролькіса (Київ, 2011), та XVII з'їзді Українського фізіологічного товариства (м. Чернівці, 2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 24 друкованих роботи, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття в іноземному науковому виданні, що входять до міжнародної наукометричної бази, 1 методичні рекомендації, 16 тез опубліковані в збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів. За матеріалами роботи отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 160 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 20 таблицями і 30 рисунками. Складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Список літератури містить 250 джерел, з них 60 кирилицею та 190 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Відповідно до завдань дослідження, для вивчення особливостей зміни структури особистості при старінні, була обстежена випадкова вибірка із 440 людей у віці від 20 до 79 років, яка в подальшому була розділена на три вікові групи: 20 - 39, 60 - 69 і 70 - 79 років.

Для вивчення особливостей функціонального стану центральної нервової системи та функціонального віку ЦНС (парціальна модель біологічного віку) в осіб з синдромом помірних когнітивних порушень (ПКП) була обстежена група з 140 осіб у віці від 55 до 90 років, дані співставлялись з показниками контрольної групи, куди увійшли 40 осіб. Середній вік контрольної групи склав $70,69 \pm 6,00$ років, середній вік групи з ПКП склав $71,50 \pm 5,30$ року.

Для порівняльної оцінки нейрофізіологічного стану ЦНС у здорових літніх осіб без когнітивних порушень, осіб з синдромом ПКП та пацієнтів з деменцією Альцгеймерівського типу було сформовано 3 групи по 40 осіб у кожній. Середній вік досліджуваних груп достовірно не відрізнявся і дорівнював ($71,75 \pm 1,60$), ($72,65 \pm 1,80$) і ($73,18 \pm 1,80$) років відповідно. Середній бал тесту MMSE становив для контрольної групи ($29,60 \pm 0,15$), для групи з ПКП ($25,70 \pm 0,29$), і ($15,70 \pm 1,10$) балів для групи з деменцією типу Альцгеймера. Наявність синдрому ПКП встановлювалась відповідно до критеріїв Петерсена (Petersen R.C., 2004). Діагноз деменції Альцгеймерівського типу був встановлений на підставі дослідницьких критеріїв, розроблених групою NINCDS – ADRDA, США.

У дослідження з оцінки впливу фармакологічної стимуляції когнітивно-емоційної сфери із застосуванням ноотропного препарату фенотропіл (Ентроп) було включено 45 людей, які були рандомізовані на дві групи: активний препарат і плацебо. Середній вік групи контролю склав $68,20 \pm 5,50$ років, групи з фармакологічною стимуляцією ЦНС з використанням фенотропілу - $67,70 \pm 6,40$ років.

Вплив нефармакологічної емоційно-когнітивної стимуляції (ЕКС) на функціональний стан ЦНС у осіб з синдромом ПКП було оцінено в групі з 25 осіб похилого віку з ПКП та контрольній групі з 25 осіб в 30-ти щоденних стимуляційних сесіях по 90 хвилин кожна. Кожна сесія починалася з індукції позитивного емоційного стану, який досягався за допомогою спеціально підібраних відео-фрагментів і ряду психологічних технік. Після цього проводилося власне когнітивне тренування за допомогою комп'ютерної програми «Train the brain», Carlo Erbo Pharmitalia, в якій здійснювалася стимуляція функцій робочої пам'яті, короткочасної пам'яті, просторової пам'яті, часу реакції і асоціативної пам'яті.

Для оцінки психологічних властивостей особистості використовувався 16-факторний особистісний тест Кетела (форма В). Методика виявляє широкий спектр важливих особливостей особистості за формальним принципом, без втручання дослідника. Використовуваний тест дозволяє досить повно охарактеризувати персоналістичну структуру випробуваного.

Когнітивну діяльність у людей досліджували за допомогою нейропсихологічних тестів (МТМО, шкала пам'яті Векслера), комп'ютерної програми “Train the Brain” та нейрофізіологічної методики когнітивних викликаних потенціалів Р300. Емоційну сферу у людей досліджували за допомогою шкали особистісної та реактивної тривожності Спілбергера-Ханіна, а також геріатричної шкали депресії (ГШД). Тест МТМО складається з ряду субтестів, які дозволяють швидко і ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, стан короткочасної, довготривалої пам'яті, функцію мови, гнозису, праксису. Оцінка від 30 до 28 балів відповідає умовній нормі; від 27 до 24 балів – помірним когнітивним порушенням; від 23 та нижче - деменції. Шкала пам'яті Векслера (WMS-R) застосовується для більш детального дослідження пам'яті; за її допомогою визначається стан короткочасної і довготривалої пам'яті, оцінюється логічно-сміслово та асоціативна пам'ять, характеризується здатність до репродукції зорових образів. Шкала особистісної та реактивної тривожності

Спілбергера-Ханіна являє собою досить надійний та інформативний інструмент для вимірювання тривожності. ГШД являє собою надійний та валідний скринінговий інструмент для виявлення депресивних станів серед літніх людей.

Для оцінки темпу старіння центральної нервової системи в роботі була використана парціальна модель нейрофункціонального віку – біологічного віку ЦНС [Н.Б. Маньковський і співавт., 1998]. Дана модель була розроблена на підставі множинної лінійної регресії з використанням наборів маркерів, які істотно корелюють з календарним віком. Для показника нейрофункціонального віку рівняння регресії мало вигляд:

$$\text{НФВ (для чоловіків)} = 85,5 - 0,25\text{СЦТ} - 0,16\text{СП} + 0,193\text{ЗП},$$

$$\text{НФВ (для жінок)} = 64,4 + 0,014\text{РП} - 0,19\text{СЦТ} - 0,04\text{СП} + 0,563\text{ЗП},$$

де СЦТ – показник символ-цифрового тесту Векслера; СП – показник слухової пам'яті; ЗП – показник зорової пам'яті; РП – показник розумової працездатності на основі виконання експериментальних завдань за таблицями Шульте.

Експериментальна частина роботи виконана на старих (28 міс.) самках Вістар. В якості моделі ЕКС для тварин була розроблена експериментальна парадигма, яка передбачала поєднання активації позитивних емоціогенних зон мозку за допомогою трамадоліна гідрохлориду (агоніст опіоїдних рецепторів з блокадою зворотнього захвату серотоніна та норадреналіна) у дозі 20 мг/кг в/б та наступних когнітивних тренувань (когнітивна стимуляція за допомогою тренувань у водних лабіринтах (Моріса - ВЛМ та радіальному водному лабіринті - РВЛ), що тривали 25 днів. Для дослідження були сформовані три групи тварин: К - наївний контроль; КС – (когнітивна стимуляція + фізіологічний розчин) та основна група емоційно-когнітивної стимуляції (ЕКС - когнітивна стимуляція + трамадоліна гідрохлорид). Модельні системи водних лабіринтів дозволяли оцінити різні аспекти функціонування системи пам'яті (довготривала і робоча пам'ять, елементи просторової пам'яті), особливості формування навичок навчання новим поведінковим стратегіям. Для оцінки стану емоційної сфери у експериментальних тварин у цій роботі використовувалися тести-моделі тривожної та депресивної поведінки (ХПЛ та ТП).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм *Statistica 6.0* (StatSoft, США). Достовірність відмінностей попарно пов'язаних вибірок оцінювали параметричними і непараметричними методами. Для порівняння груп застосовували t-критерій Стьюдента, Манна–Уїтні та метод дисперсійного аналізу (ANOVA) з спостереженнями, що повторюються, вірогідним вважали рівень значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження.

Дослідження характеристик особистості в процесі вікового розвитку і старіння виявили ряд змін. Дані зміни спостерігалися в когнітивному, емоційному та комунікативному доменах тесту Кетела та були представлені віковими та гендерними відмінностями. Когнітивний кластер факторів, що включав у себе фактори **В** (кмітливість), **М** (практичність) та **Н** (розсудливість), продемонстрували як вікову динаміку, так і ряд гендерних відмінностей.

Фактор **В** (*кмітливість*), який є основним фактором когнітивного кластеру теста Кетела, у ході дослідження продемонстрував загальну тенденцію до зниження з віком. Так, значення фактору **В** у 3-х вікових групах чоловіків становили 6.60 ± 0.30 для групи 20-39 років, 4.00 ± 0.57 для групи 60-69 років та 5.37 ± 0.50 для групи 70-79 років ($p < 0.05$ у порівнянні із групою 20-39 років), майже аналогічні зміни були відмічені і у жінок: 6.20 ± 0.30 бали для групи 20-39 років, 4.20 ± 0.32 бали для групи 60-69 років та 4.80 ± 0.30 для групи 70-79 років ($p < 0.05$ у порівнянні із групою 20-39 років). Вікові зміни були виявлені для фактору **М** (*практичність*) у групі чоловіків 60-69 років - 9.10 ± 0.60 , порівняно із групою 20-39 років - 11.00 ± 0.50 ($p < 0.05$), у той час, як у жінок статистично вірогідних змін досліджуваного параметру із збільшенням віку не виявлено. Разом із тим, у групі 70-79 років для фактору **М** (*практичність*) була знайдена гендерна різниця: чоловіки мали значення даного показника - 11.60 ± 0.70 , тоді як жінки - 10.00 ± 0.52 ($p < 0.05$). Для показника фактору тесту **Н** (*розсудливість*) був характерний дещо інший патерн змін – серед жінок у старших вікових групах його значення були вірогідно більші, ніж у групі 20-39 років (9.80 ± 0.40 для групи 20-39 років, 11.50 ± 0.28 для групи 60-69 років, та 11.20 ± 0.37 для групи 70-79 років). У чоловіків відмічалась лише тенденція до зростання даного параметру із віком (11.00 ± 0.40 для групи 20-39 років, 11.60 ± 0.60 для групи 60-69 років та 12.15 ± 0.45 для групи 70-79 років).

Для емоційного кластеру факторів структури особистості теста Кетела: **С** (*стабільність*), **Г** (*совісність*), **І** (*чуйність характеру*), **О** (*тривожність*), **Q3** (*самоконтроль*), **Q4** (*внутрішня напруженість*) у досліджуваних групах гендерні розбіжності превалювали над віковими. Загалом чоловіки майже у всіх вікових групах були менш емоційними та тривожними, ніж жінки ($p < 0.05$). Вікові зміни були знайдені для фактору **Г** (*совісність*) у чоловіків старших вікових груп у порівнянні із групою 20-39 років (11.60 ± 0.40 ; 14.00 ± 0.40 ; 13.90 ± 0.56 , $p < 0.05$) та для фактору **Q3** (*самоконтроль*) для групи чоловіків 60-69 років у порівнянні із групою 20-39 років (11.30 ± 0.40 та 13.80 ± 0.77 відповідно).

Аналізуючи функціональний стан ЦНС, зокрема зміни когнітивної діяльності у людей с ПКП, було виявлено, що люди похилого віку з ПКП характеризуються достовірно більш низьким загальним показником тесту МТМО, порівняно з контролем ($25,70 \pm 0,29$ проти $29,60 \pm 0,15$ балів відповідно). При аналізі профілю субтестів шкали було виявлено, що група з ПКП демонструє меншу ефективність (більше помилок) у таких субтестах, як орієнтація у місці та просторі, концентрація уваги та у субтестах негайного та відстроченого відтворення (повтор речення та 3-х слів).

Детальне дослідження стану когнітивної сфери людей похилого віку з ПКП за допомогою шкали WMS-R показало, що найбільші зміни у порівнянні із контролем спостерігалися у шкалах тесту, які характеризували відстрочене згадування, причому як у слуховій, так і зоровій модальностях. Так, показник “логічна пам’ять II” у контролі становив $25,0 \pm 5,14$, у групі ПКП - $13,75 \pm 8,53$; показник “візуальні парні асоціації II” у контролі становив $6,00 \pm 0,88$, у групі ПКП - $3,8 \pm 0,83$.

Результати дослідження функціонального стану ЦНС за допомогою методики КВП Р300 свідчать про те, що відмінності в особливостях обробки стимулу між групами відзначаються вже на етапі його сприйняття, коли латентність появи піку N2 достовірно відрізнялась у порівнюваних групах і склала 236 ± 19 мс у контролі, 303 ± 17 мс в осіб з синдромом ПКП та 460 ± 22 мс у хворих на деменцію. Порівняльний аналіз латентності компонента Р3 показав, що у контролі даний параметр склав 366 ± 24 мс, у той час як у групі з синдромом ПКП латентність піку склала 425 ± 28 мс, а максимальна латентність компонента спостерігалась в групі хворих на деменцію - 573 ± 30 мс. Відмінності латентностей піку Р3 між усіма досліджуваними групами були достовірними ($p < 0.0001$), що відображає зменшення ефективності внутрішньомозкового процесінгу із збільшенням рівня когнітивного дефіциту. Латентність піку N3, яка характеризує кінцевий етап обробки стимулу у парадигмі Р300, продемонструвала наявність вірогідної різниці між контролем та групами, які мали когнітивний дефіцит.

Для оцінки рівня процесу постаріння мозку і загальної оцінки функціонального стану ЦНС у людей похилого віку з ПКП в дослідженні була використана парціальна модель біологічного віку нервової системи (НФВ), розроблена в інституті геронтології. Результати показали, що НФВ у індивідів був достовірно вищий, ніж в контрольній групі без ознак когнітивного зниження (на $5,2 \pm 0,7$ року, $p < 0.05$). У ході роботи були проаналізовані взаємозв'язки між загальним показником НФВ, його складовими та загальним рівнем когнітивного функціонування (тест МТМО). Виявлено статистично достовірні ($p < 0,05$) негативні зв'язки між загальним показником НФВ та загальним балом тесту МТМО. Відзначено, що сила зв'язків між цими показниками зростала в міру погіршення загальних когнітивних здібностей ($r = - 0,29$ у контролі та $r = - 0,45$ у групі з ПКП).

У результаті дослідження впливу поєднаної фармакологічної стимуляції емоційної і когнітивної сфери з використанням препарату фенотропіл (Ентроп) у індивідів похилого віку з ПКП було виявлено, що протягом тримісячного застосування достовірно поліпшувався функціональний стан ЦНС (рис. 1). Достовірно збільшилась ефективність запам'ятовування вербальних стимулів: початкове значення тесту запам'ятовування 5 слів склало $8,43 \pm 1,37$ балів, після застосування фенотропілу даний показник склав $9,28 \pm 1,08$ балів, $p < 0,05$. Вивчення особливостей мовної функції за допомогою тесту оцінки швидкості мови показало, що після тримісячного прийому фенотропілу індивіди з синдромом ПКП демонстрували статистично значне покращення, що проявлялось у кращій продуктивності як в літеральних, так і категоріальних асоціаціях (складових тесту). Так, показник «літеральні асоціації» в основній групі змінився з 12.31 ± 3.36 до 14.89 ± 3.55 балів ($p < 0,01$), а показник «категоріальні асоціації» з 14.16 ± 3.23 до 16.0 ± 2.33 балів ($p < 0,02$). При оцінці впливу поєднаної фармакологічної стимуляції за допомогою фенотропілу у літніх людей з ПКП було відзначено його позитивний вплив на емоційну сферу, що виражалось в достовірному зниженні рівня депресивних симптомів згідно тесту ГШД: до лікування - $14,83 \pm 6.51$ балів, після лікування $11,39 \pm 5.35$ ($p < 0,05$).

Результати використання нефармакологічної ЕКС показали, що після її щоденного застосування протягом 30 днів у літніх людей з ПКП у більшості тестів, якими оцінюється функціональний стан когнітивної та емоційної сфери, були отримані позитивні, статистично значущі зміни. Так, під впливом ЕКС достовірно змінився показник МТМО та НФВ, рис. 1.

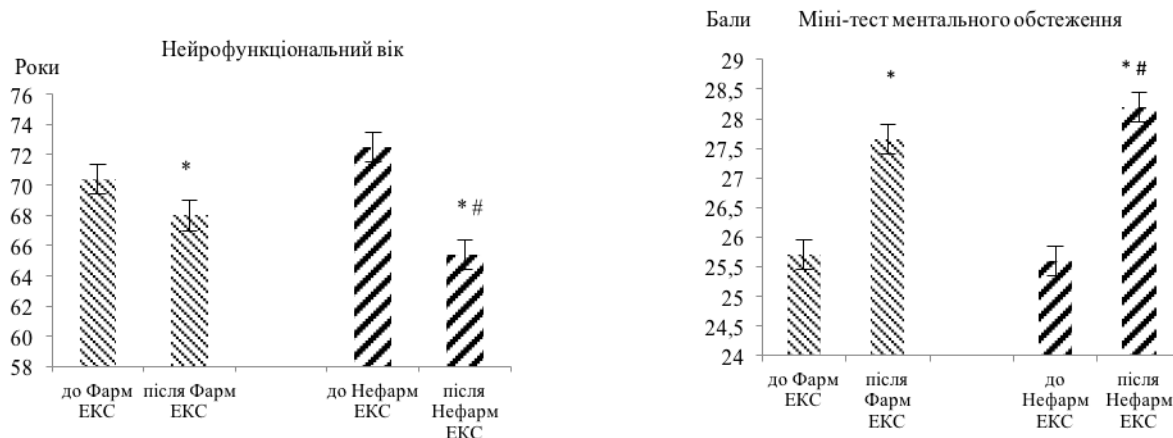


Рис. 1. Вплив емоційно-когнітивної стимуляції (ЕКС) на показники нейрофізіологічного віку ЦНС та шкали МТМО (M±SD)

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно із показником до стимуляції у своїй групі; # - $p < 0,05$, порівняно із показником після стимуляції у групі з фармакологічною емоційно-когнітивною стимуляцією.

Значно зменшилися показники часу реакції вибору як одиночного стимулу ($p < 0,0002$), так і в ускладненій реакції вибору з двома стимулами (з $594,3 \pm 30$ до 458 ± 12 мс, $p < 0,007$). У тестовому завданні, що передбачало вибір цільового стимулу з множини альтернативних, час реакції у піддослідних з групи ЕКС також зменшився з $2042,0 \pm 446,30$ мс до $750,0 \pm 20,00$ мс ($p < 0,05$). У тесті оцінки пам'яті на часову послідовність подій були отримані достовірні ($p = 0,004$) позитивні відмінності, порівняно з вихідними показниками. Зокрема, в даному тесті відзначалось збільшення числа правильних відповідей з 67 до 80 %. Було відзначено значне поліпшення у виконанні різних завдань, спрямованих на оцінку просторової пам'яті. Так, у тесті на оцінку асоціативної пам'яті (запам'ятовування осіб та імен) після ЕКС спостерігалось достовірне збільшення кількості правильних асоціативних відповідей з 67 до 87 %.

Для виявлення можливих механізмів реалізації ефектів ЕКС у дослідженні була розроблена експериментальна модель ЕКС (активація емоціональної сфери за допомогою трамадоліна гідрохлориду, який впливає на опіоїдну та моноамінову системи мозку + активація холінергічної системи мозку внаслідок когнітивних тренувань у лабіринтах). На 14-й день дослідження в експериментальних тварин усіх груп (К, КС, ЕКС) були визначені параметри, пов'язані з оцінкою ефективності системи відстроченого згадування. Основним параметром оцінки в даній пробі був загальний час перебування тварин у

цільовому квадранті ВЛМ при заздалегідь прибраній з нього платформі. Основна група тварин (ЕКС) продемонструвала значущі відмінності ($p < 0.05$) по сумарному часу плавання у цільовому квадранті ВЛМ. Даний показник для групи К склав 22 %, для групи з КС 43 % і 50 % для групи з ЕКС. При аналізі тестової спроби також була вивчена тривалість плавання тварин у «цільовій зоні» - зоні цільового квадранту ВЛМ, де раніше містилася прихована платформа. В даному тесті група К показала результат - 7.5 ± 1.7 с, для групи з КС результат склав 19.60 ± 1.20 с і найкраще запам'ятовування «цільової зони» продемонструвала група тварин з ЕКС - $28,92 \pm 3.60$ с. Групи зі стимуляційними процедурами (КС та ЕКС) розрізнялися по даному параметру від контролю ($p < 0,01$), при цьому група з ЕКС демонструвала перевагу перед групою з КС ($p < 0,01$). Особливості робочої пам'яті тварин були оцінені в моделі РВЛ. Основним параметром, що відображає ефективність функціонування системи робочої пам'яті в даній моделі, був показник кількості помилок, допущених тваринами при виборі цільового рукава (рукав з прихованою в ньому під водою платформою). Дисперсійний аналіз з вимірюваннями, що повторюються, виявив значимий ефект кількості тренувальних спроб на зменшення помилок вибору ($F = 25.67$, $p < 0.001$). Більше того, тренувальний ефект з кожною наступною спробою був більшим у групі ЕКС у порівнянні з групою КС (рис.2). Була оцінена ефективність відстроченого знаходження прихованої платформи у РВЛ, яка проводилася через 30 хвилин після останньої тренувальної спроби (враховувалася кількість помилок знаходження прихованої платформи). Отримані результати свідчать про наявність значного ефекту *Групи* при виконанні завдання відстроченого відтворення ($F = 5.32$, $p < 0.001$), а також про наявність достовірних відмінностей у кількості помилок у даній спробі ($p < 0.05$).

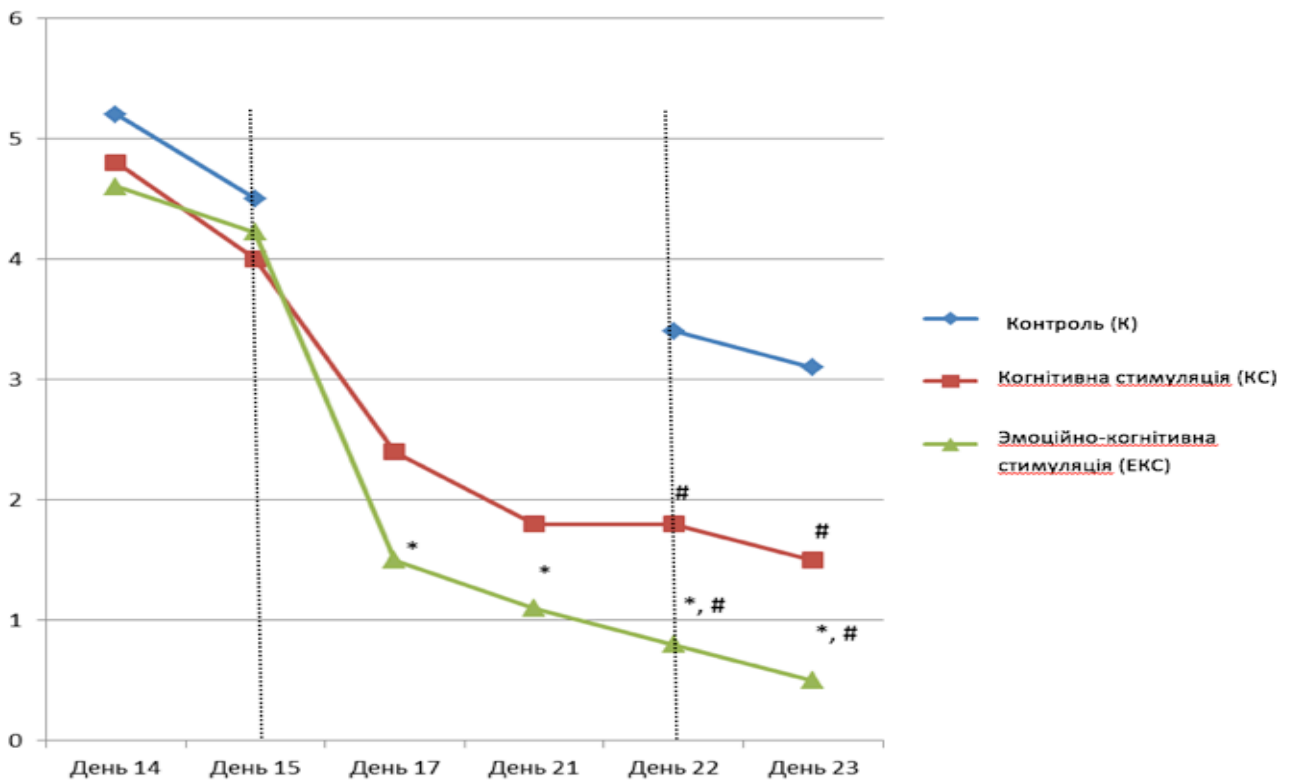


Рис. 2. Вплив ЕКС на показник робочої пам'яті старих щурів (кількість помилок у спробі відстроченого згадування у РВЛ)

Примітка: # — $p < 0,01$ у порівнянні з групою контролю; * — $p < 0,01$ у порівнянні з групою КС

В рамках оцінки впливу ЕКС на стан емоційної сфери тварин були оцінені їх поведінкові характеристики у двох моделях: ХПЛ і ТП, що відображають тривожність, емоційну стійкість і рівень депресивності. У тесті ХПЛ в контрольній групі даний показник склав $2,40 \pm 0,70$, у групі з КС даний показник склав $3,10 \pm 0,30$, а максимальне значення кількості відвідувань відкритих рукавів лабіринту (анксіолітичний патерн поведінки) було виявлено у групі з ЕКС - $5,20 \pm 0,46$. При цьому група з ЕКС достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася як від групи К, так і від групи з КС. Емоційно-когнітивна стимуляція призводила до того, що тварини з ЕКС демонстрували значно меншу кількість ($p < 0,001$) вертикальних стійок (поведінка пов'язана з оцінкою ризику) у ХПЛ, як у порівнянні з контролем, так із групою КС ($2,00 \pm 0,65$; $10,00 \pm 1,50$; $4,50 \pm 0,19$ відповідно). Вплив ЕКС на емоційну сферу також був оцінений у моделі навченої безпорадності - ТП. Основними параметрами були: загальний час періодів знерухомлення тварини під час плавання і латентність появи першої відсутності рухів у ході проведення тесту. Результати дослідження показали, що контрольна група продемонструвала сумарний час нерухомості - $198,0 \pm 15,0$ с, група з КС - $148,0 \pm 9,0$ с, група з ЕКС - $58,0 \pm 8,0$ с (відмінності між усіма групами були достовірними, $p < 0,001$). Крім того, було також виявлено достовірну різницю ($p < 0,0002$) по параметру латентності першого періоду знерухомлення для усіх трьох груп. Таким чином, і в експериментах виявлено позитивний вплив ЕКС на функціональний стан ЦНС старих тварин.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і новий підхід до вирішення актуальної медико-біологічної проблеми - зниження рівня функціонального стану ЦНС та рівня когнітивного функціонування у літніх людей з синдромом помірних когнітивних порушень.

1. Отримані дані, що свідчать про наявність змін факторів структури особистості в процесі вікового розвитку і старіння, а також про наявність певної гендерної різниці у цих змінах. Встановлено, що величина фактора В, який є основним показником когнітивного домену структури особистості, з віком знижується як у чоловіків, так і у жінок. Фактори емоційного кластеру виявились більш стійкими до вікових змін, але жінки в усіх вікових групах виявляли більший рівень емоційної нестабільності, внутрішньої напруженості та тривоги.

2. Формування ПКП супроводжується порушенням функціонального стану ЦНС, що проявляється зниженням, у порівнянні з контрольною групою, показників, що характеризують короткотривалу пам'ять (як зорову, так і слухову), увагу, виконавчі функції, швидкість внутрішнього процесінгу інформації

(латентний період РЗ КВП збільшується з 366 ± 24 мс у контрольній групі до 425 ± 28 мс - у групі осіб з ПКП).

3. Літні особи з синдромом ПКП, у порівнянні з контролем, характеризуються більш високим темпом старіння ЦНС (показник нейрофункціонального віку перевищував такий у контролі на $5,2 \pm 0,7$ років, $p < 0.05$).

4. Стимуляція емоційної і когнітивної сфери при 90-денному прийомі ноотропного препарату фенотропіл (Ентроп) приводила до поліпшення функціонування ЦНС у літніх осіб з синдромом ПКП (збільшення показника MMSE у порівнянні з контролем на 1.99 бали, $p < 0.05$ та покращення НФВ на 2.4 роки $p < 0.05$).

5. Розроблено новий метод поліпшення функціонального стану ЦНС у літніх осіб з синдромом ПКП, що полягає в первинній індукції позитивних емоційних реакцій з подальшим тренуванням когнітивних функцій - емоційно-когнітивна стимуляція.

6. Використання розробленої методики ЕКС у осіб з синдромом ПКП протягом 30 днів призвело до зниження показника НФВ на 7 років ($p < 0.05$), поліпшення загального когнітивного функціонування: збільшення показника шкали МТМО на 2,6 бали ($p < 0.05$) та зниження рівня тривожності та депресивності ($p < 0.05$).

7. В експерименті розроблена модель - аналог ЕКС (введення опіоїдного агоністу з ефектом часткової блокади зворотнього захвату моноамінів та наступні когнітивні тренування). Використання розробленої методики ЕКС у старих тварин призвело до поліпшення загального когнітивного функціонування, що відображалось у достовірному зниженні часу знаходження прихованої платформи у водному лабіринті Моріса, зниженні кількості помилок, що допускаються тваринами в шестипроменевому водному лабіринті, а також покращенні показників емоційних поведінкових реакцій в моделях тривожності та депресії.

8. Аналіз ефектів ЕКС у людей і піддослідних тварин дозволяє припустити, що вони реалізуються за участю опіоїдної, моноамінової та холінергічної систем мозку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для більш точного диференціювання рівня когнітивного дефіциту (норма – ПКП – деменція) в літньому віці пропонується використовувати розроблені в ході дослідження нормативні параметри когнітивних викликаних потенціалів Р300.
2. Людям похилого віку з ПКП рекомендується застосування фенотропілу в дозі 100 мг двічі на добу протягом трьох місяців.
3. Розроблений метод нефармакологічної емоційно-когнітивної стимуляції пропонується використовувати в якості терапевтичної процедури для лікування синдрому помірних когнітивних порушень у людей похилого віку, яка є альтернативою фармакотерапії даного стану.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Полюхов А. М. Возрастные изменения структуры личности / А. М. Полюхов, **В. А. Холин**, Н. Ю. Бачинская, К.Н. Полетаева // Проблемы старения и долголетия. – 2004. - №1. - С. 3-11. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку результатів, підготував статтю до друку)
2. Маньковский Н.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений у лиц старшего возраста / Н.Б. Маньковский, Н.Ю. Бачинская, **В.А. Холин**, К.Н. Полетаева // Украинский неврологический журнал. - 2006.- №1. - С. 47-53. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку результатів дослідження, підготував статтю до друку)
3. **Холин В.А.** Нейрофункциональный биологический возраст у лиц пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений / В.А. Холин, Н.Ю. Бачинская, В.В. Безруков // Украинский неврологический журнал. – 2007. – №4 (5). – С. 24-28. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку результатів дослідження, підготував статтю до друку)
4. Бачинська Н.Ю. Особенности применения препарата Энтроп при синдроме умеренных когнитивных нарушений// Міжнародний неврологічний журнал / Н.Ю. Бачинська, **В.О. Холін**, К.М. Полетаєва // – 2009. – №1 (10). – С. 89-96. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку результатів дослідження, підготував статтю до друку)
5. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні / В.В. Безруков, Н.Ю. Бачинська, **В. О. Холін**, О.В. Демченко, К.М. Полетаєва, А.А. Шулькевич // Методичні рекомендації. – К., 2007. – 32 с. (Дисертант приймав участь у підборі та обстеженнях досліджуваних, створив базу даних, приймав участь у аналізі матеріалів та їх підготовці до друку)
6. Пат. 49012 Україна МПК А61В 5/00. Спосіб діагностики синдрому побірних когнітивних порушень / **В. О. Холін**, К. М. Полетаєва, Н. Ю. Бачинська; заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України»; заявл. 11.11.2009; опубл. 12.04.2010, Бюл. №7. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, оформив заявку на патент)
7. Пат. 89638 Україна МПК А61В 5/16. Спосіб лікування хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень / О.О. Копчак, І.В. Покровенко, І.Ф. Рожелюк, **В.О. Холін**, Н.Ю. Бачинська; заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України»; заявл. 04.12.2013; опубл. 25.04.2014, Бюл. №8. (Дисертант приймав участь у підборі та обстеженні досліджуваних, обробці та аналізі даних, приймав участь у оформленні заявки на патент)
8. **Холин В.А.** Влияние когнитивно-эмоциональной стимуляции на функциональное состояние ЦНС в пожилом возрасте / В.А. Холин // Проблемы старения и долголетия – 2010. - Т.19, № 3. - С.301. (Дисертант провів підбір та

обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

9. **Холин В.А.** Темп старения центральной нервной системы у индивидов с синдромом умеренных когнитивных нарушений / В.А. Холин // III Национальный конгресс неврологов, психиатров та наркологов Украины (Харків, 3-5 липня 2007р.) // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т.15., вип.1(50), додаток. – С.130. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
10. Маньковский Н.Б. Когнитивная деятельность и старение / Н.Б. Маньковский, Н.Ю. Бачинская, **В.А. Холин** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Когнітивні порушення при старінні” (Київ, 30-31 січня 2007р.). – К., 2007. – С. 41-42. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
11. Бачинська Н.Ю. Клініко-фізіологічні та нейропсихологічні особливості формування синдрому помірних когнітивних порушень у людей старшого віку / Н.Ю. Бачинська, **В.О. Холін**, К.М. Полетаєва, О.В. Демченко, А.А. Шулькевич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Когнітивні порушення при старінні” (Київ, 30-31 січня 2007р.). – К., 2007. – С.8. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
12. Полетаева К.Н. Использование метода когнитивных тренировок в реабилитации больных с деменцией / К.Н. Полетаева, **В.А. Холин**, Н.Ю. Бачинская // Проблемы старения и долголетия. – 2010. - Т.19, № 3. - С.293. (Дисертант приймав участь у підборі та обстеження та тренуванні досліджуваних, брав участь у створенні бази даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
13. Bachinskaya N. Neuropsychological and neurophysiological aspects of MCI syndrome in arterial hypertension patients/ N. Bachinskaya, E. Demchenko, K. Polyetayeva, **V. Kholin** // European Journal of Neurology. – 2010. - 17 (Suppl. 3). – P. 370. (Дисертант приймав участь у обстеженні досліджуваних, стат. обробці та аналізу результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
14. Полетаева К.Н. Особенности формирования синдрома деменции у лиц старшего возраста / К.Н. Полетаева, **В.А. Холин**, А.А. Шулькевич и др. // Материалы V конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. В.В. Фролькиса (Киев, 23 января 2004 г.) – К., 2004. - С.148. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
15. **Холин В.А.** Стимуляция эмоциональной сферы у соматических больных с депрессивными симптомами / В.А. Холин // Материалы конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. В.В. Фролькиса (Киев, 24 января 2002 г.) – К., 2002. - С. 24. (Дисертант провів підбір , обстеження та стимуляцію досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз

результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

16. **Холин В.А.** Вызванные потенциалы у пожилых людей с синдромом мягкого когнитивного снижения. Матеріали XVII з'їзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 125-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (Чернівці, 18-20 травня 2006 р) / В.А. Холин, Н.Ю. Бачинская, В.В. Безруков // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, №2. – С. 182-183. (Дисертант провів підбір та обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
17. **Bachinskaya N.** MCI in elderly patients / N. Bachinskaya, **V. Kholin**, E. Demchenko, I. Pokrovenko, I. Rozheliuk, K. Polietaieva // Abstract book of 8th International Congress on Vascular Dementia (Athens, Greece, 17 - 20 October, 2013) – Athens, 2013. - P.128 (Дисертант провів обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
18. **Холин В.А.** Когнитивные нарушения при старении / В.А. Холин // Український неврологічний журнал. – 2007. - №1(2). – С. 107-108. (Дисертант приймав участь у підборі та обстеженні досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, приймав участь у підготовці матеріалів до друку)
19. **Холин В.А.** Когнитивный дефицит в пожилом возрасте: современные возможности терапии и перспективы профилактики / В.А. Холин // Мат. Х наук. конф. молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання геронтології та геріатрії», присвяченої пам'яті акад. Володимира Веніаміновича Фролькіса (Київ, 26 січня 2011 року) – К. 2011.- С.61-62. (Дисертант провів підбір, обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
20. **Бачинская Н.Ю.** Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений. III Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України (Харків, 3-5 липня 2007р.) / Н.Ю. Бачинская, **В.А. Холин**, К.Н. Полетаева, А.А. Шулькевич // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т.15., вип.1(50), додаток. – С. 18. (Дисертант провів підбір , обстеження досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
21. **Kholin V.** Cognitive-emotional stimulation in mild cognitive impairment / V. Kholin // European Journal of Neurology. – 2010. – V. 17, Suppl. 3. - P. 370. (Дисертант провів підбір, обстеження та стимуляцію досліджуваних, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
22. **Kholin V.** Verletzung in der Ukrainischen Population / V. Kholin, K. Poletaeva, N. Bachinskaya. // Materialien II Internationaler Kongress Deutsch-Russische Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und psychosoziale Gesundheit in Kooperation mit der Deutsch-Russischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (14 - 15 June 2013, Nurnberg, Deutschland). -

- Nurnberg, 2013 - P. 55. (Дисертант приймав участь у підборі, обстежені досліджуваних, провів обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)
23. Бачинська Н.Ю. Особливості когнітивної діяльності у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію з синдромом помірних когнітивних порушень / Н.Ю. Бачинська, О.В. Демченко, **В.О. Холін**, А.А. Шулькевич // Матеріали XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии» (г. Судак, 24-26 апреля 2013 г.) – К., 2013. – С.183-190. (Дисертант приймав участь у статистичній обробці, аналізі результатів та підготовці статті до друку)
24. Копчак О.О. Вікові особливості когнітивних порушень / О.О. Копчак, Н.Ю. Бачинська, **В.О. Холін** // Wiadomosci Lekarskie. – 2014. – Vol. LXVII, №2. – P.202-206. (Дисертант приймав участь у статистичній обробці, аналізі результатів та підготовці статті до друку)

АНОТАЦІЯ

Холін В. О. Вплив емоційно-когнітивної стимуляції на функціональний стан центральної нервової системи при старінні. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. - Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», Київ, 2015.

Дисертація присвячена теоретичному узагальненню і новому підходу до вирішення актуальної медико-біологічної проблеми - зниження рівня функціонального стану ЦНС та рівня когнітивного функціонування у літніх людей з синдромом помірних когнітивних порушень.

Встановлено, що формування синдрому ПКП супроводжується порушенням функціонального стану ЦНС, що виражається, зокрема, в порушенні функціонування системи короткотривалої пам'яті, уваги, виконавчих функцій, збільшенні часу внутрішньої обробки інформації (збільшення латентностей КВП Р300). Люди похилого віку з ПКП мають більш швидку динаміку старіння мозку, ніж люди без когнітивних порушень (рівень показника НФВ у групі з ПКП перевищував рівень контрольної групи на 5,2 роки).

Продемонстровано, що застосування як 90-денної фармакологічної, так і 30-денної нефармакологічної ЕКС у людей похилого віку з ПКП дозволяє значно покращити функціональний стан ЦНС. Аналіз ефектів ЕКС в експерименті на старих щурах свідчить, що позитивний вплив ЕКС на ЦНС може бути опосередкований через стимуляцію опіоїдних, моноамінергічних та холінергічних структур мозку.

Ключові слова: старіння мозку, біологічний вік ЦНС, помірні когнітивні порушення, емоційно-когнітивна стимуляція.

АННОТАЦИЯ

Холин В. А. Влияние эмоционально-когнитивной стимуляции на функциональное состояние центральной нервной системы при старении. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. - Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015.

В работе применены современные методы оценки состояния когнитивных функций и эмоционального состояния людей: нейропсихологическое тестирование (МТМО, шкала памяти Векслера, тесты оценки внимания, различных видов памяти, тест оценки лобной дисфункции, тест тревожности, гериатрическая шкала депрессии), когнитивных вызванных потенциалов мозга (P300), 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).

Обследованы 440 людей в возрасте от 20 до 79 лет (случайная выборка) на предмет изучения возрастных изменений структуры личности с акцентом на когнитивный и эмоциональный кластеры теста личности Кеттелла. Обследованные были разбиты на 3 возрастных группы: 20-39, 60-69 и 70-79 лет. Изучены особенности параметров когнитивной и эмоциональной сферы 140 пожилых индивидов с синдромом умеренных когнитивных нарушений и возраст-соотнесенным контролем из 40 человек. Оценено влияние фармакологической (45 человек) и нефармакологической (50 человек) эмоционально-когнитивной стимуляции на функциональное состояние ЦНС. Экспериментальная часть работы выполнена на 60 старых самках крыс Вистар.

Показано, что в ходе возрастного развития происходят изменения в факторах структуры личности, в частности тех, которые отражают ее когнитивную (**B, M, N, Q3**) и эмоциональную сферу (**C, G, I, O, Q3, Q4**).

Было отмечено достоверное снижение уровня интеллекта (фактор **B**) как для мужчин, так для женщин старших возрастных групп, по сравнению с группой 20-39 лет. Для эмоционального кластера факторов структуры личности теста Кеттелла: **C** (стабильность), **G** (совестливость), **I** (отзывчивость характера), **O** (тревожность), **Q3** (самоконтроль), **Q4** (внутренняя напряженность) в исследуемых группах гендерные различия превалировали над возрастными. В общем, мужчины почти во всех возрастных группах были менее эмоциональными и тревожными, чем женщины ($p < 0.05$).

Функциональное состояние когнитивной и эмоциональной сферы у индивидов с синдромом УКН значительно хуже, чем у индивидов без когнитивных нарушений (различия в тестах кратковременной памяти различных модальностей составляли более чем две стандартные ошибки).

Индивиды с синдромом УКН характеризуются более высоким темпом старения ЦНС, по сравнению с лицами пожилого возраста без когнитивных

нарушений (показатель НФВ лиц с УКН превысил уровень данного показателя в контроле на 5,2 года).

Продемонстрировано, что латентность пиков N2 и P3 когнитивных вызванных потенциалов P300 позволяет более точно дифференцировать уровень когнитивных нарушений у пожилых людей в когнитивном континууме: норма - умеренные когнитивные нарушения - деменция. В ходе исследования разработаны нормативные параметры данных показателей для различного уровня когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста.

Использование в качестве фармакологической ЭКС препарата Энтроп (100 мг x 2 раза в сутки в течение 90 дней) у пожилых лиц с синдромом УКН приводило к улучшению параметров памяти, речи и исполнительных функций, снижению уровня ситуативной и личностной тревоги, а также показателя гериатрической шкалы депрессии. В ходе использования фармакологической ЭКС было достигнуто снижение показателя НФВ ЦНС на 2,4 года, $p < 0.05$.

Нефармакологическая эмоционально-когнитивная стимуляция (1,5-часовые тренировки в течение 30 дней) приводила к значительному улучшению функционирования ЦНС у пожилых лиц с синдромом УКН, что проявлялось в улучшении общего когнитивного уровня (увеличение показателя МТМО на 2.6 баллов, $p < 0.05$; снижение показателя НФВ ЦНС на 7 лет, $p < 0.05$), памяти различных модальностей, а также снижении уровней тревожности и депрессивности.

Разработана экспериментальная модель эмоционально-когнитивной стимуляции, которая включала введение опиоидного агониста со свойствами блокады обратного захвата моноаминов (трамадолина гидрохлорид) с последующей тренировкой животных в водных лабиринтах. Использование ЭКС у старых животных приводило к улучшению функционального состояния ЦНС. Животные быстрее ориентировались в лабиринте и допускали меньшее количество ошибок при выборе правильного пути в них, значимо снижался уровень тревоги в модели крестообразно-приподнятого лабиринта и уровень депрессивного поведения в модели вынужденного плавания.

Ключевые слова: старение мозга, биовозраст ЦНС, умеренные когнитивные нарушения, эмоционально-когнитивная стимуляция.

SUMMARY

Kholin V. A. – Effect of emotional-cognitive stimulation on functional state of the central nervous system in aging.

Dissertation for the scientific degree of candidate of medical sciences, speciality 14.03.03 – normal physiology. - State Institution «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2015.

The dissertation is devoted to theoretical aspects of brain aging and mild cognitive impairment (MCI) and practical aspects related to exploring a new treatment strategy: emotional-cognitive training paradigm.

It was established that the formation of MCI syndrome is accompanied by deterioration of functional state of the central nervous system, resulting in impairment

of the short-term memory, attention, executive functions, increasing brain internal information processing time (increased latency of P300 cognitive evoked potentials). Elderly people with MCI have a higher brain aging rate, than people without cognitive impairment (level of biological age in MCI group exceeded the control group over to 5.2 years).

It was demonstrated that the use of both pharmacological and non-pharmacological emotional-cognitive stimulation in the elderly with MCI significantly improves the functional state of the CNS, as well as parameters of cognitive and emotional functioning. Analyzing the effects of emotional-cognitive stimulation that were studied in experiments with old Wistar rats, it was concluded that positive effects of emotional-cognitive stimulation on the central nervous system may be mediated through activation of opioid, monoaminergic and cholinergic brain systems.

Keywords: brain aging, CNS bioage, mild cognitive impairment, , emotional-cognitive stimulation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БВ	– біологічний вік
ВЛМ	– водний лабіринт Моріса
ГШД	– геріатрична шкала депресії
ЗП	– зорова пам'ять
ЕКС	– емоційно-когнітивна стимуляція
К	– контрольна група
КВП	– когнітивні викликані потенціали, методика Р300
КС	– група когнітивної стимуляції
МРТ	– магніто-резонансна томографія
МТМО	– міні-тест ментального обстеження (MMSE)
НФВ	– нейрофункціональний вік
РВЛ	– радіальний водний лабіринт
РП	– показник розумової працездатності
СП	– слухова пам'ять
СЦТ	– символ-цифровий тест
ТП	– тест Порсолта
Табл. Шульте	– таблиці Шульте
ПКП	– помірні когнітивні порушення
ХА	– хвороба Альцгеймера
ХПЛ	– хрестоподібний припіднятий лабіринт
ЦНС	– центральна нервова система
WMS-R	– Wechsler Memory Scale – Revised, шкала пам'яті Векслера переглянута
NINCDS – ADRDA	- National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer`s Disease and related Disorders Association

