НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Титаренко Анастасия Викторовна

СВЯЗЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ПРИ СТАРЕНИИ: 9-ЛЕТНЕЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Софья Константиновна Малютина

Новосибирск — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12
1.1 Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний: эпидемиологические аспекты 12
1.2 Эпидемиологические аспекты нарушения когнитивных функций 16
1.3 Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и когнитивные функции 18
1.4 Социально-экономические факторы и когнитивные функции 26
1.5 Резюме по обзору литературы 28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 30
2.1 Объект и дизайн исследования 30
2.2 Методы исследования 31
2.3 Статистическая обработка 35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 40
3.1 Оценка ассоциаций основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с показателями когнитивных функций в одномоментном подходе в популяционной выборке 55-84 лет 40
3.2 Оценка ассоциаций основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их изменений за 9 лет с динамикой когнитивных функций в популяционной выборке исходного возраста 47-74 лет 52
3.3 Оценка ассоциаций социально-экономических факторов с динамикой когнитивных функций за 9 лет в популяционной выборке исходного возраста 47-74 лет 79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 90
4.1 Основные факторы риска ХНИЗ и когнитивные функции в популяции 90
4.2 Ассоциации изменений основных факторов риска ХНИЗ за 9 лет с динамикой когнитивных функций в популяции при старении 93
4.3 Ассоциации социально-экономических факторов с динамикой когнитивных функций за 9 лет в популяции при старении 100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 105
ВЫВОДЫ 108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 113
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА 139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Глобальная тенденция к увеличению продолжительности жизни и возрастание доли населения старших возрастных групп сопряжено с усугублением бремени хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), когнитивных расстройств и патологических состояний скелетно-мышечной системы [17; 66]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ХНИЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, обусловливая ежегодно около 71% от всех смертей [67; 189]. В Российской Федерации смертность на 68,5% обусловлена вкладом ХНИЗ [6]. К основным типам ХНИЗ относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования, хронические респираторные заболевания и сахарный диабет 2 типа (СД 2); их развитие и прогрессирование в значительной степени определяется общими факторами риска (ФР).

Сохранные когнитивные функции (КФ) являются важным аспектом здорового старения и поддержания функциональной независимости [143]. Естественные инволютивные изменения головного мозга вызывают незначительный дефицит динамических составляющих КФ [75]. Прогрессирующее ухудшение одной или нескольких КФ вне "нормального возрастного снижения" может быть маркером начала деменции, главной причины нетрудоспособности и зависимости среди пожилых людей во всем мире [191]. В недавнем отчете ВОЗ болезнь Альцгеймера и другие виды деменции стали седьмой по распространенности причиной смерти в мире и второй после ишемической болезни сердца причиной смерти в странах с высоким уровнем дохода, унеся в 2019 г. жизни 814 000 человек [192]. Учитывая трудности терапии выраженных когнитивных расстройств первостепенное значение приобретают мероприятия, направленные на профилактику и контроль потенциально модифицируемых ФР развития нарушений когнитивной сферы у лиц пожилого возраста [185]. Предполагают, что общепринятые ФР ХНИЗ оказывают влияние

на функцию головного мозга и вносят вклад в развитие когнитивных расстройств [191; 107].

Таким образом, определение роли ФР ХНИЗ в динамике когнитивного снижения в процессе старения является актуальным и имеет большое практическое значение в плане выбора стратегии профилактики когнитивных нарушений.

Степень разработанности темы диссертации

По результатам многочисленных исследований к общим ФР ХНИЗ помимо немодифицируемых (возраст, пол, наследственная предрасположенность), относят поведенческие — курение, чрезмерное потребление алкоголя, несбалансированное питание, низкая физическая активность, и метаболические — артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела/ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия [189]. В популяционных исследованиях, выполненных преимущественно на европейских, североамериканских и азиатских популяциях, выявлены связи основных ФР ХНИЗ с риском развития деменции и недементных когнитивных нарушений в позднем возрасте [107; 191]. Значимость и направление ассоциаций с отдельными ФР ХНИЗ для различных доменов КФ могут изменяться в процессе старения, иметь популяционные, этнические и половые особенности. Изучение фактических данных о вкладе отдельных ФР ХНИЗ в динамику возрастного когнитивного снижения на популяционном уровне в неселективной выборке из типичной российской популяции является актуальной задачей и может являться темой для выполнения диссертационной работы.

Цель исследования

Изучить ассоциации ряда основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с возрастной динамикой показателей когнитивных функций за 9 лет наблюдения в популяции жителей г. Новосибирска среднего и пожилого возраста.

Задачи исследования

1. Оценить ассоциации основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с показателями когнитивных функций в одномоментном подходе в популяционной выборке мужчин и женщин 55-84 лет (Новосибирск).

2. В 9-летнем проспективном наблюдении проанализировать вклад базовых уровней основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, гипергликемия, курение, потребление алкоголя) и их изменений в популяционной выборке от возраста 47-74 до 55-84 лет в динамику показателей когнитивных функций при старении.

3. Среди факторов риска хронических неинфекционных заболеваний определить детерминанты наиболее низких уровней когнитивных функций, развившихся через 9 лет проспективного наблюдения в указанной выборке.

4. Изучить связи социально-экономических факторов (образование, экономическая активность, семейный статус) с 9-летней динамикой когнитивных функций в данной популяционной выборке.

Научная новизна исследования

Впервые для отечественной популяции (на примере Новосибирска) показаны ассоциации основных факторов риска ХНИЗ с когнитивными параметрами у мужчин и женщин старше 55 лет: обратная связь КФ с возрастом, метаболическими факторами (САД, ОТ/ОБ, ГП) и курением у лиц обоего пола и прямая связь КФ с уровнем ОХС и умеренным потреблением алкоголя у женщин.

Впервые на популяционном уровне в России в анализе ассоциаций основных ФР ХНИЗ и их изменений за 9 лет с динамикой КФ определены детерминанты когнитивного регресса при старении. В частности, независимыми детерминантами регресса КФ у мужчин явились исходные высокие уровни САД, ГП и низкий ИМТ, а также снижение за 9 лет уровня ОХС, продолжение курения и повышение разовой дозы алкоголя. Детерминантами регресса КФ у женщин явились исходное курение, снижение за 9 лет ИМТ и разовой дозы алкоголя. При этом показано, что в возрасте 47-74 лет уровни ГП выше 6 ммоль/л, ИМТ ниже 24

кг/м^2, история прошлого курения у мужчин и статус непьющих у женщин связаны с риском формирования наиболее низких показателей КФ через 9 лет.

Впервые в российской популяционной выборке определен вклад социально-экономических факторов в возрастную динамику показателей КФ в среднем и пожилом возрасте. А именно, прекращение экономической активности у мужчин и низкий уровень образования у лиц обоего пола связаны с более высоким темпом снижения вербальной памяти; статус одиноких у женщин ассоциирован с замедленным снижением семантической речевой активности.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании определен профиль метаболических, поведенческих и социально-экономических факторов, ассоциированных с динамическим снижением показателей КФ у лиц среднего и пожилого возраста. Выявленные ассоциации отдельных ФР ХНИЗ (возраст, уровень АД, ГП, ОХС, ИМТ, ОТ/ОБ, курение, потребление алкоголя), уровня образования, статуса экономической активности с регрессом показателей разных доменов КФ указывают на фундаментальные патогенетические связи ФР ХНИЗ с функциями головного мозга и имеют теоретическое значение в отношении понимания лежащих в их основе механизмов.

В практическом отношении выявленные детерминанты снижения когнитивного статуса могут быть использованы для создания стратегии мер по профилактике когнитивных нарушений при старении. Обнаруженные маркеры низких показателей КФ могут быть применены для своевременной диагностики когнитивного снижения. Полученные данные могут быть использованы при массовых профилактических обследованиях, в практике ЛПУ общетерапевтического, кардиологического, неврологического и геронтологического профиля.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование выполнено на материале российской когорты международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в

Центральной и Восточной Европе: когортное исследование» (HAPIEE). Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужчин и женщин исходного возраста 47-74 лет, обследованная дважды в 2006-2008 гг. и в 2015-2018 гг. Работа выполнена в комбинированном дизайне кросс-секционного исследования и долгосрочного наблюдения. Использовали стандартизованные эпидемиологические, клинико-инструментальные, лабораторные методы оценки ФР, истории и лечения ССЗ и ХНИЗ; стандартные валидизированные методы нейропсихологического тестирования; современные методы статистического анализа данных.

Положения, выносимые на защиту

1. В одномоментном исследовании новосибирской популяционной выборки 55-84 лет возраст, метаболические факторы (систолическое артериальное давление у мужчин, индекс окружностей талия/ бедра, глюкоза плазмы крови) и курение у лиц обоего пола отрицательно связаны с показателями когнитивных функций; уровень общего холестерина и умеренное потребление алкоголя у женщин положительно связаны с показателями когнитивных функций.

2. В 9-летнем проспективном наблюдении когорты (от 47-74 до 55-84 лет) независимыми детерминантами 9-летнего регресса показателей когнитивных функций помимо возраста являлись у мужчин: базовые высокие уровни систолического артериального давления и глюкозы плазмы, низкий уровень индекса массы тела, а также снижение за 9 лет уровня общего холестерина, продолжение курения и повышение разовой дозы алкоголя; у женщин: исходное курение, снижение за 9 лет индекса массы тела и разовой дозы алкоголя (вероятно, за счет обратной причинности).

3. Среди лиц в возрасте 47-74 лет уровень глюкозы плазмы выше 6 ммоль/л, значение индекса массы тела ниже 24 кг/м^2, курение в прошлом у мужчин и статус непьющих у женщин являются предикторами наиболее низких проспективных показателей когнитивных функций в возрасте 55-84 лет.

4. Социально-экономические факторы модифицируют когнитивную сферу при наблюдении от 47-74 до 55-84 лет. Низкий уровень образования у лиц

обоего пола и прекращение экономической активности у мужчин являлись детерминантами ускорения регресса вербальной памяти. Семейный статус одиноких ассоциирован с более низкими показателями когнитивных функций у пожилых лиц, но у женщин сопровождается замедленным снижением семантической речевой активности.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена, во–первых, достаточным объемом выборки (n = 3153). Формирование выборки проводилось из популяционной когорты, сформированной случайным образом в двух типичных районах г. Новосибирска, стратифицированной по полу и 5-летним возрастным группам. Стандартизованные методы исследования с внешним и внутренним контролем качества по протоколу международного проекта HAPIEE также служат основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории НИИТПМ, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Нейропсихологическое тестирование выполнено квалифицированными неврологами с внутренним и внешним контролем качества (воспроизводимость категориальных оценок по коэффициенту Карра выше 0,8). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS (v.13.0), использовали современные и адекватные поставленным задачам методы анализа (дескриптивный анализ, линейный и логистический регрессионный анализ). Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация и внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях в виде устных и стендовых докладов: на Конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии

персонализированной медицины» (BRE 2020), г. Новосибирск, 2020; Международном симпозиуме «Междисциплинарный подход к развитию в поздней зрелости», г. Екатеринбург, 2020; Конгрессе Европейской академии неврологии «6th Congress of the European Academy of Neurology», виртуальный конгресс, 2020; Конгрессе Европейского общества кардиологов «ESC Congress 2021 - The Digital Experience», виртуальный конгресс, 2021. Апробация работы состоялась на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН 17 мая 2022 г. (Протокол № 23).

По данным работы подготовлена НМТ «Определение профиля риска возрастного снижения когнитивных функций на основе вклада модифицируемых факторов риска ССЗ и ХНИЗ в популяционной выборке» Титаренко А.В. и соавт., 2020 г.

Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБНУ ВО НГМУ МЗ РФ по программам последипломной подготовки.

Публикации по теме диссертационной работы

Все основные результаты диссертации опубликованы. По материалам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, в том числе, 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, из них 4 статьи в журналах, индексированных в базах данных Web of Science и/или Scopus, получено свидетельство о государственной регистрации баз данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список

цитируемой литературы включает 206 источников, в том числе 22 российских и 184 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в разработке дизайна исследования, лично проводила нейропсихологическое тестирование участников обследования 2015-2018 гг. (около 2000 человек). Участвовала в статистической обработке материалов под руководством профессионального математика (старшего научного сотрудника НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН Щербаковой Л.В.). Автором лично проведен обзор литературы по теме диссертации, анализ и научная интерпретация полученных результатов. Написаны и опубликованы в соавторстве печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, индексированных в Web of Science и Scopus, в сборниках тезисов, отражающие основные результаты диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний: эпидемиологические аспекты

В современном обществе ХНИЗ являются ведущей проблемой здравоохранения во всем мире, занимая лидирующее место по общей и преждевременной смертности. На долю ХНИЗ ежегодно приходится более 70% смертей в мире. Кроме четырех основных типов ХНИЗ с наибольшим числом смертей: ССЗ (17,9 млн смертей в год), злокачественные новообразования (9,3 млн), хронические респираторные заболевания (4,1 млн) и СД 2 (1,5 млн) [189] к этой группе также относят широкий спектр общественно значимых состояний, включая болезнь Альцгеймера и другие виды деменции [186], вошедшие в 2019 г. в первую десятку причин смерти в мире [192]. Наиболее перспективным подходом борьбы с ХНИЗ признаны программы по профилактике на основе концепции факторов риска (ФР). Среди общих ФР ХНИЗ принято выделять немодифицируемые (пол, возраст и наследственная предрасположенность) и, представляющие значительный интерес, модифицируемые (поведенческие, метаболические, психосоциальные и другие) ФР [129].

Поведенческие факторы риска ХНИЗ

К поведенческим, связанным с образом жизни и привычками поведения, ФР ХНИЗ относят курение, нездоровое питание, чрезмерное употребление алкоголя, низкий уровень физической активности. Одним из важнейших модифицируемых ФР ХНИЗ считают курение. По оценкам экспертов ВОЗ табакокурение обусловливает ежегодно более 7,2 млн смертей в мире [67]. Распространенность курения отличается в разных популяциях и во многих странах происходит постепенное снижение доли курящих лиц. По результатам систематического анализа данных из 204 стран в 2019 г. средняя стандартизированная по возрасту распространенность курения составила 32,7% у мужчин (от 7,33% в Перу до 64,6% в Тиморе-Лешти) и 6,62% у женщин (от 0,696 % в Эритрее до 42,3 % в Гренландии). В странах с высоким доходом распространенность курения у лиц 15

лет и старше при стандартизации по возрасту составила 26,9% у мужчин и 17,6% у женщин, в Росси этот показатель равен 45,6% и 15,5% среди мужчин и женщин соответственно [68]. По результатам исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ)» (2013) среди лиц 25—64 лет распространенность курения составила 43,5% у мужчин и 14,2% у женщин, с максимальной частотой среди лиц молодого возраста (25—34 лет) 33,2% и минимальной 15,3% в возрастной группе 55—64 лет [2].

По данным ВОЗ чрезмерное употребление алкоголя приводит ежегодно к более 3 млн смертей (5,3% всех смертей) во всем мире [189]. Около 43% мирового населения возрасте 15 лет и старше употребляют алкоголь в настоящее время, среди мужчин, пьющих - 54%, среди женщин - 32%, в Европейском регионе распространенность потребления алкоголя достигает 70% и 52% для мужчин и женщин соответственно. Наибольшую тревогу вызывает эпизодическое чрезмерное употребление алкоголя (≥60 г чистого этанола хотя бы один раз за последние 30 дней), высоко распространённое среди употребляющих алкоголь лиц. В Российской Федерации частота этого индикатора достигает 61% (79% мужчин и 44% женщин) от всех лиц, употребляющих алкоголь [187]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ 73% населения России употребляет алкоголь (72% мужчин и 74% женщин). При этом распространенность избыточного потребления алкоголя (≥168 г/≥84 г этанола в неделю для мужчин и женщин соответственно) составила 3,8%, среди мужчин (6,3%) почти в 3 раза выше, чем среди женщин (2,2%). Среди избыточно потреблявших алкоголь лиц преобладают мужчины и женщины до 44 лет [2].

Избыточное потребление соли признано значительным фактором как АГ, так и смертности от ССЗ [77]. По данным исследования Global Burden of Disease (GBD), свыше 4 млн ежегодных смертей связаны с избыточным потреблением соли/натрия [67]. Согласно результатам крупного мета-анализа, риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался до 6% на каждый 1 г увеличения потребления натрия с пищей [178]. Распространённость избыточного потребления

соли (>5 г/сутки) в РФ оценивалась в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ и составила 49,9% (54,2 и 47,1% у мужчин и женщин соответственно) [2].

По результатам множества эпидемиологических исследований, высокое потребление фруктов и овощей обратно связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний, рака и смертности от всех причин [177]. По оценкам, 5,6 и 7,8 млн случаев преждевременной смерти во всем мире в 2013 г. могут быть связаны с потреблением фруктов и овощей менее 500 и 800 г в день соответственно. В мета-анализе 95 исследований выявлено снижение относительного риска смертности от всех причин на 10-15% на каждые 200 г/день увеличения потребления овощей и фруктов, вместе взятых [35]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность недостаточного потребления овощей и фруктов (<400 г/день) в 2013 г. в российской популяции составила 41,9% (50,3% у мужчин и 36,2% у женщин, p <0,05) [2].

Недостаточная физическая активность является ведущим ФР ХНИЗ и оказывает негативное влияние на психическое здоровье и качество жизни. Свыше 1,5 млн ежегодных смертей связывают с недостаточной физической активностью [67]. По данным объединенного анализа 358 опросов в 168 странах (n = 1,9 млн человек) глобальная стандартизированная по возрасту распространенность недостаточной физической активности (<150 минут физической активности средней интенсивности или <75 минут физической активности высокой интенсивности в неделю) в 2016 г. составила 27,5% [95% UI 25,0; 32,2], более характерная для женщин - 31,7% [95% UI 28,64; 39,0] по сравнению с мужчинами 23,4% [95% UI 21,1%; 30,7%] [72]. В нашей стране распространенность недостаточной физической активности составила 38,8% (36,1% среди мужчин и 40,8% среди женщин) [2].

Метаболические факторы риска ХНИЗ

К метаболическим ФР ХНИЗ относят артериальную гипертензию (АГ), избыточную массу тела/ожирение, гипергликемию, гиперлипидемию. АГ является ведущим фактором метаболического риска и основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти во всем мире. По оценкам

экспертов 19% ежегодных смертей в мире связано с АГ [67]. В 2010 г. 31,1% взрослого населения мира (1,39 млрд человек) страдали АГ, определяемой как систолическое АД ≥140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥90 мм рт. ст. [113]. Исследователи отмечают, что распространенность АГ растет во всем мире из-за старения населения и увеличения подверженности ФР, связанных с образом жизни, включая нездоровое питание (например, высокое потребление натрия и низкое потребление калия) и недостаток физической активности [114] и, согласно прогнозам, к 2025 г. число лиц, страдающих АГ, возрастет до 1,5 млрд [88]. Распространенность АГ в российской популяции среди лиц 25-64 лет составила 44%, выше среди мужчин (48,2%, p <0,001) по сравнению с женщинами (40,8%) [5], а в выборке 55–84 лет превысила 80% и была выше у женщин, чем у мужчин (82,6 и 78 % соответственно; p <0,001) [16].

Проблема избыточного веса приобретает масштабы эпидемии, более 4 млн человек в мире умирают от последствий избыточного веса или ожирения каждый год. Во всем мире число лиц, страдающих ожирением, увеличилось с 1975 по 2016 гг. почти в 3 раза. В 2016 году 39% взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес (ИМТ = 25-29,9 кг/м^2), а 13% страдали ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) [190]. Распространённость ожирения в РФ по данным исследования ЭССЕ-РФ составила 29,7%, выше среди женщин 30,8% по сравнению с мужчинами 26,9%, p <0,001, при этом у лиц обоего пола частота общего ожирения растет с увеличением возраста: у мужчин от 14,3% в возрасте 25-34 лет до 36,3% в возрасте 55-64 лет, p <0,001, у женщин – от 10,7% до 52,3% соответственно, p <0,001 [1].

По данным Международной диабетической федерации в мире около 537 млн взрослых (20-79 лет) страдают сахарным диабетом, а 541 млн человек имеют нарушение толерантности к глюкозе [84]. На основании данных исследования ЭССЕ-РФ распространенность СД в общем в российской популяции 25-64 лет составила 8,6%, при этом у 3,5% выявлен впервые диагностированный СД, у 6,1% обследованных диагностирован предиабет [8].

Повышенный уровень (≥5,0 ммоль/л или 190 мг/дл) общего холестерина (ОХС) ассоциирован с увеличением риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Треть случаев ишемической болезни сердца в мире связана с высоким уровнем ОХС. 4,5% от общего числа ежегодных смертей опосредованы гиперхолестеринемией. По оценкам экспертов ВОЗ в 2008 г. глобальная распространенность этого ФР среди взрослого населения составила 39% (37% у мужчин и 40% у женщин) [188]. Распространенность гиперхолестеринемии в российской популяции 25-64 лет в среднем составляла 58%, (57,9% у женщин и 58,1% у мужчин), увеличиваясь с возрастом практически в 2 раза от 37,7% в возрастной группе 25—34 года до 74,5% среди лиц 55—64 года (p <0,01) [18].

1.2 Эпидемиологические аспекты нарушения когнитивных функций

Когнитивные функции представляют собой наиболее сложные функции головного мозга, обеспечивающие взаимодействие человека с окружающим миром, включая получение, распознавание, обработку, хранение и передачу информации [10]. К когнитивным функциям относят восприятие (гнозис), память, праксис (двигательные навыки), управляющие функции (планирование, принятие решений, программирование, контроль целенаправленного поведения), внимание, речь и социальный интеллект (узнавание эмоций и мотивов поведения окружающих людей) [28; 11]. Естественная инволюция КФ начинается со снижения динамических составляющих, таких как рабочая, эпизодическая, ассоциативная память, скорость обработки информации, концентрация внимания, при этом, большинство регуляторных и операциональных функций страдают в меньшей степени [144; 117; 75; 146]. Например, словарный запас и общая осведомленность могут оставаться относительно стабильными или улучшаются на шестом - седьмом десятилетии жизни [143]. Снижение продуктивности мышления и объема произвольной памяти в норме начинается в диапазоне 38–40-летнего возраста [22]. По результатам исследования Whitehall II, включавшем 10 308 участников, снижение КФ фиксировали, начиная с возраста 45-49 лет, с прогрессированием к возрасту 65-70 лет [151]. Снижение КФ при здоровом

старении не приводит к затруднениям в профессиональной деятельности, повседневном функционировании и нарушению независимости. Ускоренное снижение в одной или нескольких КФ вне "нормального возрастного снижения" может быть предиктором начала деменции, главной причины нетрудоспособности и зависимости среди пожилых людей во всем мире. Согласно критериям «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам пятого пересмотра» (DSM-V) к когнитивным нарушениям относят снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций [28]. По степени тяжести выделяют недементные когнитивные нарушения (умеренное нейрокогнитивное расстройство) и деменцию (выраженное нейрокогнитивное расстройство). Критерием деменции по DSM-V является выраженное нарушение высших мозговых функций, препятствующее нормальному функционированию пациента [28]. В современном мире на фоне глобальной тенденции к росту продолжительности жизни и увеличению числа пожилых лиц в популяции, проблема деменции приобретает все большую социальную и медицинскую значимость. По данным ВОЗ в мире насчитывается около 50 млн больных с деменцией, ежегодно их число возрастает на 10 млн, по расчётам экспертов к 2050 г. их число достигнет 131,5 миллионов [27].

Известно, что возраст является важнейшим фактором риска когнитивных нарушений. Заболеваемость деменцией возрастает экспоненциально по мере старения и почти удваивается с увеличением возраста каждые пять лет от 0,8% в группе 65–69 лет до 28,5% в возрасте 90 лет и старше [172]. Расчетная распространенность деменции для всех лиц в возрасте 60 лет и старше, стандартизованная по возрасту в соответствии со структурой населения в Западной Европе, отличается для разных популяций (от 2,07% в западном регионе Африки до 8,5% в Латинской Америке), однако бóльшая часть расчетных стандартизованных по возрасту показателей распространенности располагается в интервале между 5 и 7% [7]. По разным оценкам в России в 2019 г. насчитывалось от 1,4 до 2,6 млн больных деменцией в возрасте 60 лет и старше, а к 2035 г. их число возрастет до 2—3,6 млн человек [4]. Распространенность умеренного

когнитивного расстройства среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет 5 - 36,7% [3]. По данным российского исследования «ПРОМЕТЕЙ» (ПРОграММа изучЕния эффекТивности пронорана при синдроме умЕренных когнитивных расстроЙств в рамках дисциркуляторной энцефалопатии), умеренное когнитивное расстройство диагностировано у 44% лиц старше 60 лет, впервые обратившихся к неврологу с разными жалобами на здоровье, а у 25% участников исследования когнитивные нарушения достигали уровня деменции [9]. Длительные наблюдения свидетельствуют, что в течение 5 лет деменция развивается у 50-70% пациентов с умеренным когнитивным расстройством, у остальных когнитивные нарушения остаются стабильными или регрессируют [15; 117]. Ввиду недостаточной эффективности применения как симптоматических, так и этиотропных средств терапии выраженных когнитивных нарушений, а также отсутствия фармакологических методов предотвращения трансформации умеренного нейрокогнитивного расстройства в деменцию, коррекция модифицируемых факторов риска и устранение факторов, негативно влияющих на КФ, имеет первоочередное значение [3; 191]. К модифицируемым ФР развития деменции относят курение, гиподинамию, низкий уровень образования, нездоровое питание, избыточное потребление алкоголя, ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, депрессию, социальную изоляцию, недостаточную когнитивную активность и потерю слуха [191; 124]. Немодифицируемые ФР деменции включают полиморфизм генов, возраст, пол, расу/этническую принадлежность и семейный анамнез.

1.3 Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и когнитивные функции

Традиционные ФР ХНИЗ и основные факторы сердечно-сосудистого риска через механизмы окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, церебральной гипоперфузии, нейровоспаления, нарушения гематоэнцефалического барьера и дисбаланс нейромедиаторов могут иметь значение в развитии когнитивных расстройств [60].

В данной работе мы сфокусировались на изучении влияния ряда основных ФР ХНИЗ, таких как АГ, избыточная масса тела, гипергликемия, гиперхолестеринемия, курение, потребление алкоголя и некоторых социально-экономических факторов на функции когнитивной сферы.

Артериальная гипертензия и когнитивные функции

Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, высокий уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в среднем возрасте связаны с повышенным риском ухудшения КФ и развития деменции в пожилом возрасте [175; 91]. R.F. Gottesman et al., 2014 в когорте ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) из 13 476 участников оценивали связь между АГ в среднем возрасте (48–67 лет) и 20-летним изменением КФ. Исходная АГ ассоциировалась с увеличением 20-летнего снижения КФ на 0,056 балла по глобальной z-шкале [95% CI -0,100; -0,012] по сравнению с нормальным уровнем АД. Кроме того, у лиц с АГ, принимавших антигипертензивные препараты, в течение 20 лет наблюдалось меньшее снижение по общей z-шкале, чем у нелеченых лиц с АГ (0,050 балла [95% CI 0,003; 0,097] против 0,079 [95% CI 0,002; 0,156]). Проспективный уровень САД не был связан с 20-летними изменениями КФ [69]. В исследовании Whitehall II cohort study (8639 участников) изучали связи САД и ДАД в возрасте 50, 60 и 70 лет с заболеваемостью деменцией в старшем возрасте. САД ≥ 130 мм рт. ст. в возрасте 50 лет независимо ассоциировалось с более высоким риском развития деменции (HR= 1,38; [95%CI 1,11; 1,70]), уровень ДАД не ассоциировался с риском развития деменции [23]. По данным популяционного исследования Tromsø Study (n = 4465) у мужчин более высокий уровень САД и ДАД в молодом возрасте (45–55 лет) ассоциировался с ухудшением КФ; связь была обратной для лиц старше 65 лет. У женщин связи в целом были слабее, чем у мужчин, а иногда и в противоположном направлении [78]. В более раннем исследовании сибирской ветви когорты HAPIEE в кросс-секционном анализе выборки 4765 человек в возрасте 45–69 лет лица с уровнем АД ≥130/85 мм рт. ст. имели более низкие показатели КФ (вербальная память и ассоциативное мышление, p <0,001) по

сравнению с участниками с уровнем АД <130/85 мм рт. ст. [21]. Таким образом, предполагают, что направление связи между КФ и АД зависит от возраста. Положительная ассоциация повышенного АД с когнитивными нарушениями, характерная для лиц среднего возраста, уменьшается по мере старения и изменяет направление у лиц пожилого и старческого возраста [148; 131]. В одномоментном исследовании Milan Geriatrics 75+ Cohort Study изучали связь между показателями АД и КФ у лиц в возрасте 75 лет и старше (n = 1540). Повышение САД и ДАД на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с повышением результата краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) на 0,26 и 0,55 балла соответственно, эти связи наиболее выражены у лиц в возрасте 85 лет и старше и лиц с нарушениями функционального статуса [122]. В исследовании ISCOPE (Integrated Systematic Care for Older Persons) в выборке 1266 человек (средний возраст 82,4 ± 5 лет) изучали связь САД у лиц, получающих антигипертензивную терапию, с 1-летними изменениями КФ. Участники в возрасте ≥75 лет, получающие антигипертензивную терапию, с САД ≥130 мм рт. ст. имели более плавное снижение КФ через 1 год наблюдения (p тренда <0,001) по сравнению с лицами с САД <130 мм рт. ст. [161].

Ожирение и когнитивные функции

По данным мета-анализа 19 обсервационных исследований, включавших 589 649 участников, ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2) в среднем возрасте ассоциировалось с увеличением риска развития деменции в пожилом возрасте (RR=1,33; [95%CI 1,08; 1,63]) [25]. В 27-летнем проспективном анализе 10 276 мужчин и женщин исходного возраста 40-45 лет оценивали связь между ожирением в среднем возрасте и риском развития деменции в более позднем возрасте. У лиц с ИМТ ≥30 кг/м^2 риск развития деменции был выше на 74% [95% CI 1,34; 2,26], у лиц с ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2 риск развития деменции был выше на 35% [95% CI 1,14; 1,60] по сравнению с участниками с ИМТ 18,6-24,9 кг/м^2. У мужчин и женщин, имевших толщину кожной складки подлопаточной или трехглавой мышцы из верхнего квантиля, риск развития деменции был выше на 72% и 59% соответственно [95% CI 1,36; 2,18 и 1,24; 2,04] по сравнению с

участниками с толщиной кожной складки из нижнего квантиля [179]. В исследовании российской ветви HAPIEE в кросс-секционном анализе в возрасте 45-69 лет у лиц с абдоминальным типом ожирения по критериям NCEP ATP III, 2001 (the US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) (окружность талии ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин) показатели памяти и семантической речевой активности были значимо ниже, чем у лиц с «нормальной» окружностью талии (p <0,001) [21]. Результаты исследований, изучающих связь ожирения с КФ у лиц пожилого возраста, противоречивы, в некоторых сообщается об U-образной связи между ИМТ и деменцией в пожилом возрасте, что объясняют наличием обратной причинно-следственной связи [162; 62]. По данным недавнего мета-анализа 29 проспективных исследований ожирение в средние годы и недостаточная масса тела как в среднем, так и в пожилом возрасте ассоциированы с увеличением риска когнитивных нарушений и деменции, тогда как избыточный вес и ожирение в пожилом возрасте ассоциировались со снижением риска когнитивных нарушений [134]. В 28-летнем наблюдательном исследовании когорты Whitehall II изучали связь между ожирением и возникшей деменцией у 10 308 человек исходного возраста 35–55 лет. Ожирение в возрасте 50 лет (HR = 1,93; [95% CI 1,35; 2,75]), но не в возрасте 60 или 70 лет было связано с риском развития деменции. Траектории ИМТ различались у лиц с возникшей деменцией и у лиц с нормальными КФ. ИМТ в случаях деменции был выше за 28 лет (p = 0,001) - 16 лет (p = 0,05) и ниже за 8 лет до постановки диагноза деменции по сравнению с людьми с нормальным когнитивным статусом [150]. В литературе рассматривают несколько причин, объясняющих противоречивые данные относительно связи ожирения и КФ. С одной стороны, ассоциация между высоким ИМТ в среднем возрасте, может быть связана с увеличением риска АГ, ССЗ и СД 2, а в более старших возрастных группах связь высокого ИМТ с сердечно-сосудистой и общей смертностью может ослабевать и высокий ИМТ становится предиктором снижения смертности [159]. Низкий ИМТ в пожилом возрасте может быть маркером потери веса, связанной с

сопутствующими заболеваниями, старческой астенией и доклинической стадией деменции [87; 162].

Гипергликемия и когнитивные функции

Метаболическая дисфункция, характерная для СД, и эпизоды гипогликемии могут способствовать прогрессированию цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии и играть роль в развитии когнитивного снижения. У 20-40% лиц с СД 2 выявляют отклонения КФ от возрастной нормы, при этом обнаруживают как снижение общей оценки КФ, так и в отдельных когнитивных доменах [14; 109; 132; 90]. У лиц с СД 2 выявлено снижение в тестах на эпизодическую память (d = -0,51) и логическую память (d = -0,24), исполнительные функции, включая фонетическую речевую активность (d = -0,35), когнитивную гибкость (d = 0,52) и скорость обработки информации (d = -0,22) по сравнению с группой контроля [142]. По данным систематического обзора и мета-анализа обсервационных исследований распространенность умеренных когнитивных нарушений у пациентов с СД 2 достигает 45% [199]. Состояние хронической гипергликемии даже при отсутствии манифестного СД 2 или нарушения толерантности к глюкозе ассоциировано с негативным воздействием на когнитивную сферу [51; 90]. Результаты мета-анализа E. Pelimanni, 2019 показывают, что снижение КФ при СД 2 характерно не только для лиц пожилого возраста, а может начать проявляться уже в среднем возрасте [127]. С.В. Шишкин и соавт., 2015 в кросс-секционном исследовании 4765 человек в возрасте 45-69 лет выявили, что уровень глюкозы плазмы крови ≥6,1 ммоль/л ассоциировался с более низкими показателями КФ в сравнении с группой, в которой гликемия была на уровне <6,1 ммоль/л (p <0,001) [21]. Авторы систематических обзоров популяционных исследований приходят к выводу об ассоциации СД 2 с повышенным риском развития деменции среди пожилых людей в 1,5-2,5 раза, включая не только сосудистую деменцию, но и болезнь Альцгеймера [38; 119].

Гиперхолестеринемия и когнитивные функции

Повышенный уровень холестерина в сыворотке крови является одним из ключевых модифицируемых ФР сердечно-сосудистых заболеваний, однако

данные относительно связи уровня ОХС с показателями когнитивной сферы неоднородны. Результаты недавнего мета-анализа эпидемиологических исследований показали, что повышенные уровни ОХС и ХС-ЛПНП могут быть потенциальными факторами риска когнитивных нарушений [105]. В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований, выполненных с 1996 по 2014 гг. (n = 23 338), изучали связь высокого уровня ОХС у лиц среднего и пожилого возраста с риском снижения КФ или возникновения когнитивных нарушений в позднем возрасте. У лиц 40 – 59 лет с уровнем ОХС >6,5 ммоль/л относительный риск развития болезни Альцгеймера при старении составил 2,14 [95% CI 1,33; 3,44] по сравнению с лицами с нормальным уровнем ОХС. Высокий уровень ОХС у лиц ≥60 лет не был связан с риском развития когнитивных нарушений или снижением КФ [32]. Также, высокий уровень ОХС в среднем возрасте связан с повышенным риском развития умеренных когнитивных нарушений и снижения показателей КФ в пожилом возрасте [95; 165]. По данным 18-летнего проспективного исследования выборки из 1894 человек из когорты Framingham Heart Study исходного возраста 55-88 лет, средние (из серии 6-9 измерений за наблюдаемый период) уровни ОХС <200 мг/дл ассоциировались с ухудшением КФ [57]. Аналогичные данные об отрицательной связи более низкого уровня ОХС у пожилых лиц с проспективными показателями когнитивной сферы получены в исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam [171]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокий уровень ОХС в среднем возрасте и низкий уровень ОХС у лиц пожилого возраста связывают с повышением риска развития когнитивной дисфункции при старении.

Курение и когнитивные функции

По заключению систематического обзора и мета-анализа исследований лиц в возрасте 65 лет и старше курение в настоящее время связано с увеличением риска развития болезни Альцгеймера и может увеличить риск развития других деменций [128]. Авторы другого мета-анализа 19 проспективных исследований оценили связь курения с риском развития деменции и снижения КФ. Курение ассоциировалось с увеличением риска развития болезни Альцгеймера (RR = 1,79;

[95% CI 1,43;2,23]), сосудистой деменции (RR = 1,78; [95% CI 1,28;2,47]) и деменции любого генеза (RR = 1,27; [95% CI 1,28; 2,47]) по сравнению с никогда не курившими лицами. Кроме того, курение ассоциировалось с более выраженным ежегодным снижением оценки краткой шкалы психического статуса [31]. Схожие результаты получены в более позднем мета-анализе: курящие лица имели повышенный риск развития деменции любого генеза (RR = 1,30; [95% CI 1,18;1,45]), болезни Альцгеймера (RR = 1,40; [95% CI 1,13; 1,73]), сосудистой деменции (RR = 1,38, [95% CI 1,15; 1,66]). Риск развития деменции повышался на 34% с увеличением на каждые 20 сигарет в день (RR = 1,34; [95% CI 1,25; 1,43]) [205]. В объединенном анализе 10 проспективных когортных исследований в Великобритании, включавшем 103 764 мужчин и женщин, с 8-летним средним периодом наблюдения, выявлена ассоциация курения с повышенным риском смертности, связанной с деменцией [36].

Алкоголь и когнитивные функции

Известно, что чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска деменции и снижения КФ [141; 45]. Потребление алкоголя в больших количествах (>14 доз алкоголя в неделю), ассоциировано с увеличением риска развития деменции, уменьшением объема и МРТ-признаками повреждения головного мозга [139]. При этом, по результатам большого числа исследований не употребляющие алкоголь лица имеют более высокие риски развития деменции [139; 118] и снижения КФ по сравнению с умеренно употребляющими алкоголь лицами [81; 200; 99; 24; 30; 157]. Таким образом, ряд исследователей приходят к заключению о J-образной или U-образной форме связи потребления алкоголя с КФ, характеризующейся негативным воздействием как полного отказа, так и чрезмерного употребления алкоголя [30; 195; 139]. Тем не менее, хотя низкое или среднее потребление алкоголя, по-видимому, не увеличивает риск когнитивных нарушений, доказательств протективного воздействия умеренного потребления алкоголя на современном этапе недостаточно [181; 42].

Среди других ФР ХНИЗ ***нерациональное питание и уровень физической активности*** могут оказывать негативное влияние на КФ. Исследования,

изучающие связь между потреблением соли с пищей и КФ неубедительны [89]. При этом, у лиц с семейной историей болезни Альцгеймера или носителей аллеля ApoE4 избыточное потребление соли с пищей коррелирует со снижением КФ [96]. В одномоментном исследовании Boston Puerto Rican Health Study 737 лиц без сахарного диабета в возрасте 45-75 лет, показана связь более высокого потребления сахаров с более низкими показателями КФ [198]. Негативное влияние избыточного потребления сахара на КФ подтверждается в исследованиях на животных, например, длительное потребление воды, подслащенной сахарозой, вызывало резистентность к инсулину и было связано с усугублением нарушений памяти у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера [44].

Адекватное питание необходимо для оптимизации работы мозга и предотвращения снижения КФ. Согласно результатам недавнего обзора, более высокое потребление фруктов и/или овощей пожилыми людьми связано со значительной пользой в отношении показателей КФ [100]. Объединенный анализ 6 когорт, включающих 21 175 участников, показал, что потребление фруктов и овощей обратно связано с риском возникновения когнитивных расстройств (RR = 0,74; [95% CI 0,62; 0,88]) [193]. В недавнем обзоре 21 популяционного исследования (181 580 участников) с периодом наблюдения от 2,1 до 21 года показано, что увеличение потребления рыбы на 1 порцию в неделю связано с более низким риском развития деменции (OR = 0,95; [95% CI 0,90; 0,99]) и болезни Альцгеймера (OR = 0,93; [95% CI 0,90; 0,95]) [203]. В литературе рассматривают средиземноморскую диету в качестве модели питания, обеспечивающей оптимальный метаболизм головного мозга и способствующей профилактике когнитивного снижения. Например, в систематическом обзоре и мета-анализе 19 кросс-секционных исследований, включавшем 19 734 лиц 60 лет и старше, выявлено, что высокая приверженность к средиземноморской диете связана с лучшими оценками памяти и глобальной КФ ($p < 0,00001$) [50]. В анализе 34 проспективных исследований со средним периодом наблюдения от 3 до 12,6 лет, в которых участвовали 98 315 лиц пожилого возраста, придерживающиеся средиземноморской диеты, участники имели более низкое

динамическое снижение глобальной КФ (RR = 0,26; [95% CI 0,23; 0,29]), при этом значимых ассоциаций между средиземноморской диетой, умеренным когнитивным расстройством и деменцией обнаружено не было [50].

В совокупности данные свидетельствуют о том, что значительного замедления и уменьшения снижения КФ можно добиться, следуя здоровому режиму питания, который ограничивает потребление добавленных сахаров при максимальном потреблении рыбы, фруктов, овощей, орехов и семян [168; 191; 13].

По данным крупных обсервационных исследований с длительными периодами наблюдения у физически активных людей, реже развиваются когнитивные нарушения по сравнению с физически неактивными людьми [65; 58]. Например, в мета-анализе 15 проспективных исследований продолжительностью от 1 до 12 лет с участием более 33 000 человек выявлено, что высокий уровень физической активности связан с уменьшением риска снижения КФ на 38% [152]. В другом мета-анализе 10 проспективных исследований с участием более 20 000 человек 65 лет и старше сообщалось о снижении риска развития болезни Альцгеймера у физически активных пожилых людей по сравнению с неактивными лицами (RR = 0,61; [95% CI 0,52; 0,73]) [37]. Протективное влияние физических упражнений на когнитивную сферу связывают как с прямым благоприятным воздействием на структуры мозга и увеличением нейротрофических факторов, так и опосредовано через влияние на ФР сердечно-сосудистых заболеваний, усиление функции иммунной системы и противовоспалительных механизмов [58].

1.4 Социально-экономические факторы и когнитивные функции

В эпидемиологических исследованиях продемонстрированы ассоциации уровня образования со здоровым образом жизни и благоприятным влиянием на когнитивное здоровье [116]. Помимо этого, более высокий уровень образования связывают с созданием буфера, повышающего сопротивляемость мозга. Наблюдения Y. Stern позволили сформулировать понятие когнитивного резерва, как способности человека переносить прогрессирующую патологию головного

мозга, не демонстрируя клинических когнитивных симптомов [158]. Важное значение в формировании когнитивного резерва отводится как генетическим особенностям мозга, так и факторам образа жизни: образованию, профессиональным достижениям, физической и социальной активности [59]. Роль образования в создании резервных возможностей мозга подтверждается в анализе на основе воксельной морфометрии (VBM), показавшем ассоциации уровня образования с объемом головного мозга, включая серое и белое вещество ($p = 0,01$) [64]. По данным мета-анализов эпидемиологических исследований высокий уровень образования в молодости ассоциируется со снижением распространенности и заболеваемости деменцией, включая болезнь Альцгеймера и сосудистую деменцию [112], а каждый год образования снижает риск развития выраженных когнитивных нарушений на 7% [196]. В исследовании лиц в возрасте 60 лет и старше из когорты Population Study of Chinese Elderly in Chicago (PINE) длительность обучения в молодости была связана с более высокими оценками глобальной КФ, C-MMSE, эпизодической памяти, скорости восприятия и рабочей памяти ($p < 0,001$ для всех показателей КФ) [202].

Согласно гипотезе «Use it or lose it» отсутствие когнитивно-стимулирующей деятельности и социальная изоляция могут способствовать усугублению регресса КФ. С этих позиций прекращение трудовой деятельности и выход на пенсию, а следовательно, снижение познавательной и социальной стимуляции, связывают с более низкими показателями когнитивной сферы [197; 49]. Например, по результатам исследования Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) в выборке мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше скорость регресса КФ увеличивалась после выхода на пенсию [110].

По результатам 12-летнего проспективного исследования французской выборки лиц 65 лет и старше возраст выхода на пенсию независимо связан с риском развития деменции ($p = 0,022$) [70]. По данным другого исследования ($n = 429\ 803$) риск развития деменции значительного снижался при выходе на пенсию в более старшем возрасте (HR = 0,968; [95% CI 0,962; 0,973] на каждый дополнительный год пенсионного возраста) [56].

В литературе обсуждается протективное влияние брака в отношении здоровья. Показано, что женатые лица чаще ведут здоровый образ жизни: реже курят, имеют более высокий уровень физической активности по сравнению с одинокими [80; 20]. Авторы некоторых исследований приходят к заключению о защитной роли брака или сожительства относительно когнитивного здоровья при старении [163; 61; 173]. По данным анализа когорты Singapore Longitudinal Aging Study (SLAS), возраст участников 55 лет и старше, у одиноких мужчин риск развития когнитивных нарушений (≤23 баллов MMSE) в 2,5 раза выше по сравнению с женатыми (OR = 2,53; [95% CI 1,41; 4,55]) [61]. Сходные результаты получены в Longitudinal Finland, Italy, the Netherlands Elderly (FINE) Study, изучавшем связь семейного статуса с последующим 10-летнем снижением КФ в выборке 1042 мужчин в возрасте 70-89 лет. Одинокие мужчины имели как минимум в 2 раза более выраженное последующее снижение КФ по сравнению с участниками, состоявшими в браке или жившими с партнером [173]. Наряду с этим, по результатам 10-летнего проспективного исследования на основе шведского национального регистра (n = 2 288 489) одинокие и мужчины и женщины в возрасте 50-74 лет имели более высокие риски развития деменции по сравнению с женатыми (HR от 1,28 до 1,79 для лиц 50-64; от 1,12 до 1,42 для лиц 65-74) [163].

1.5 Резюме по обзору литературы

Таким образом, возраст-ассоциированные ХНИЗ являются важной медико-социальной и экономической проблемой ввиду увеличения доли пожилых лиц в популяции. Значимое место среди вышеуказанной группы заболеваний занимают когнитивные нарушения, бремя которых обусловлено растущей распространённостью и недостаточной эффективностью терапии.

В последние десятилетия значительное число исследований посвящено изучению ФР развития деменции и когнитивного снижения, в числе которых рассматривают и широко распространенные общепринятые ФР ХНИЗ. Помимо немодифицируемых факторов, большое внимание уделяют потенциально модифицируемым, связанным с образом жизни, включая социально-

экономические параметры, и метаболическим факторам. Поскольку сохранные когнитивные функции являются существенным аспектом здорового старения изучение вклада профиля ФР снижения КФ, а также выяснение роли взаимодействия и комбинаций ФР представляется актуальной междисциплинарной проблемой на пересечении терапии, неврологии и гериатрии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объект и дизайн исследования

Исследование выполнено на материале российской когорты международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» (HAPIEE) (принципиальные исследователи – проф. С. К. Малютина и академик РАН Ю. П. Никитин) [126]. Исходно в 2003-2005 гг. обследована случайная популяционная выборка жителей Новосибирска 45-69 лет – 9360 человек (54,9% женщин, отклик 61%), сформированная с помощью таблицы случайных чисел на основе избирательных списков лиц, проживающих в Октябрьском и Кировском районах города. Повторные обследования были проведены в 2006-2008 гг. и 2015-2018 гг. (отклик 70% и 61%).

Соблюдение этических норм гарантировалось заполнением информированного согласия участников на исследование. Все этапы исследования одобрены Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ИЦИГ СО РАН (НИИ терапии СО РАМН), г. Новосибирск (14.03.2002; 26.12.2014). Настоящее исследование, выполненное в рамках диссертационной работы, одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол заседания № 164 от 26.11.2019 г.). Диссертационная работа выполнена в рамках бюджетного Государственного задания НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ГЗ № № 122031700094-5 и при поддержке целевого гранта РФФИ-аспиранты № 20-313-90016; грантов РФФИ № 19-013-00681, РНФ № 20-15-00371.

Дизайн исследования: кросс-секционное исследование и долгосрочное наблюдение. Для долгосрочного исследования КФ рассматривали только участников 2 и 3 скринингов, так как на этих этапах КФ исследовали в сплошных выборках. Данные скрининга 1 в настоящий анализ не включали, так как КФ тестировали только в подгруппе, а также в связи с коротким периодом наблюдения между скринингом 1 и 2, что было причиной эффекта обучения (learning effect). В итоге, в настоящее исследование включена выборка 3153

человека: 1198 мужчин (средний исходный возраст 60,0 ± 6,9 лет) и 1955 женщин (средний исходный возраст 60,6 ± 6,8 лет), имеющих двукратные серийные измерения КФ и ФР ХНИЗ на 2-м и 3-м скринингах (минимум 1 из 4 ФР: курение, АГ, ИМТ, ОХС). Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (SD = 0,7) года от возраста 47-74 лет до 55-84 лет. Схема формирования подвыборки и дизайн исследования представлены на рисунке 1. Характеристика обследованной выборки представлена в разделах 3.1 и 3.2.

Рисунок 1 – Дизайн исследования.

2.2 Методы исследования

Протокол исследования включал стандартизованные эпидемиологические методики: опрос для оценки медицинской истории АГ, СД 2 и их лечения; медицинской истории ССЗ и других ХНИЗ; опрос для оценки поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя), социально-демографических показателей (образование, семейный и экономический статус) [126].

Опросник по курению включал информацию о курении в настоящее время и в прошлом. Курящим считали человека, выкуривающего не менее одной сигареты в день. Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (GFR) [135]. По данным GFR подсчитывали количество потребляемого алкоголя и конвертировали в чистый этанол (г), анализировали типичную разовую дозу, среднюю разовую дозу, частоту потребления, количество сессий и количество потребляемого алкоголя в год.

Клинико-инструментальное обследование включало антропометрию, измерение АД, регистрацию ЭКГ, нейропсихологическое тестирование и выполнено в соответствии с протоколом международного проекта HAPIEE [126].

Все антропометрические измерения производили в положении обследуемого стоя, без верхней одежды и обуви. Вес и рост измеряли, используя рычажные медицинские весы с точностью 0,1 кг и стандартный ростомер с точностью 0,1 см соответственно. Сантиметровой лентой с точностью 0,1 см измеряли окружность талии (ОТ) на уровне середины расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости, окружность бедер (ОБ) на уровне больших вертелов бедренных костей. Рассчитывали отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) (индекс Кетле) по формуле: ИМТ (кг/м^2) = вес (кг) / рост^2 (м^2).

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом OMRON M 5-I (Japan) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями. Рассчитывали среднее значение трех измерений АД.

ЭКГ регистрировали в 12-ти стандартных отведениях (на электрокардиографе Cardiax, Hungary), с последующим кодированием изменений по Миннесотскому коду [138].

КФ исследовали с помощью стандартного валидизированного нейропсихологического тестирования, включавшего оценку вербальной памяти (непосредственное и отсроченное воспроизведение), беглости речевой продукции и ассоциативного мышления (семантическая речевая активность), концентрации

внимания и скорости обработки информации [39; 183]. Задания предлагались в следующем порядке:

1) прослушивание записи 10 семантически не связанных слов и непосредственное воспроизведение (тест 10 слов) - оценивали количество правильно названных слов, рассчитывали среднее число слов после трех измерений;

2) тест на семантическую речевую активность – оценивали максимальное количество слов определенной категории (названия животных), названных за 1 минуту;

3) тест на концентрацию внимания и скорость обработки информации - оценивали общее количество правильно зачеркнутых букв («Р» и «Ш») на странице хаотично расположенных 780 букв русского алфавита в течение 1 минуты;

4) отсроченное воспроизведение 10 слов (1) после выполнения интерферирующего задания (2 и 3) - оценивали число правильно названных слов.

Средний показатель функции памяти рассчитывали, как среднее арифметическое числа названных слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении.

По данным стандартизованного опросника по уровню образования выделяли 4 группы: начальное (менее 8 классов средней школы), профессиональное, среднее и высшее. По данным опросника о профессиональной занятости оценивали статус экономической активности [170]. Участников считали экономически активными, если они имели оплачиваемую работу (работающие по найму, самозанятые, осуществляющие предпринимательскую деятельность, работающие пенсионеры и т.п.) в течение всех последних 12 месяцев. К экономически неактивным (незанятым экономической деятельностью) относили участников, не имеющих оплачиваемой работы (вышедших на пенсию, безработных, домохозяек, инвалидов и т.п.). На основании данных опросника о семейном положении выделяли 2 группы: одинокие (холостые/незамужние, разведенные или живущие отдельно, вдовцы/вдовы) и неодинокие

(женатые/замужние или живущие с партнером вне брака) и в анализе использовали дихотомизированную переменную семейного статуса.

Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества (ответственный по лабораторному разделу проекта – канд. биол. наук Стахнева Е. М., зав. лабораторией д.м.н. Каштанова Е. В.). Взятие образцов крови выполняли натощак. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическим методом на анализаторе KoneLab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific Inc., USA). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W.T. (1972):

ХС-ЛПНП (ммоль/л) = ОХС − ХС-ЛПВП – ТГ / 2,2

Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы (ГП) выполняли по формуле Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), 2005:

ГП (ммоль/л) = -0,137+1,047 × Глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при АД ≥ 140/90 мм рт. ст. согласно Объединенным Рекомендациям Европейских кардиологических обществ по ведению пациентов с АГ, 2018 г. [182] и/или приеме гипотензивной терапии в течение двух предшествующих недель.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) диагностировали при уровнях ГП крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения и Международной Федерации Диабета, 2006 [184] и/или при нормогликемии у лиц с установленным СД 2 в анамнезе и получающих сахароснижающую терапию.

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали с помощью опросника Rose для выявления стенокардии напряжения и при наличии ишемических изменений на ЭКГ (1, 4, 5 классы по Миннесотскому коду) [12] и/или наличия перенесенного инфаркта миокарда, острого коронарнарного синдрома или коронарнарной реваскуляризации в анамнезе, подтвержденных

документальной информацией о госпитализации по данному клиническому случаю. Мозговой инсульт диагностировали при наличии перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, подтвержденных документальной информацией о госпитализации. В объединенную категорию ССЗ определяли участников, соответствующих критериям наличия ИБС и/или мозгового инсульта.

2.3 Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS (V. 13.0). На первом этапе использовали дескриптивную статистику, достоверность различий средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t) для нормально распределенных признаков (для двух групп), применяли анализ ANOVA с поправкой Бонферони (при сравнении более двух групп). Для определения достоверности различий качественных признаков применяли критерий Пирсона ($\chi 2$). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам и отличном от нормального распределения применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Рассчитывали динамическое изменение за 9 лет наблюдения (Δ) для показателей КФ и ФР ХНИЗ как разницу между проспективным уровнем этих показателей (на 3-м скрининге) и базовым (на 2-м скрининге). Полученные данные представлены в таблицах и тексте как абсолютные и относительные величины (n, %); (M ± SD), где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение; Median (25%; 75%), где Median – медиана выборки, (25%; 75%) – интерквартильный размах.

Вторым этапом оценивали связи ФР ХНИЗ с показателями КФ у мужчин и женщин 55 - 84 лет в кросс-секционном подходе. Для изучения направления и тесноты связей между показателями КФ и факторами риска ХНИЗ выполняли корреляционный анализ. На основе результатов этого анализа в качестве независимых переменных были отселектированы ковариаты (возраст, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статус курения, частота потребления алкоголя, уровень образования) для выполнения последующего линейного регрессионного анализа в стандартизованной по возрасту (Модель 1) и в серии мультивариантных

моделей (Модели 2–5) отдельно для каждого домена КФ в качестве зависимой переменной. Использовали ранжированные переменные: по статусу табакокурения (3 группы: не курящие, курящие в прошлом и настоящие курильщики); по частоте потребления алкоголя (5 групп: непьющие, менее 1 раза в месяц, 1-3 раза в месяц, 1-4 раза в неделю, 5 и более раз в неделю); по уровню образования (4 группы: начальное, профессиональное, среднее, высшее). Включали серию мультивариантных моделей: модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя уровню образования. Полученные результаты представлены как ß (SE), где ß - коэффициент регрессии, SE - стандартная ошибка коэффициента регрессии, уровень значимости для связи между независимыми ФР и средним показателем КФ в линейной регрессии (*p*).

На третьем этапе оценивали связи базовых ФР ХНИЗ, а также их изменений за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с динамикой показателей КФ (Δ КФ) в линейном регрессионном анализе в стандартизованных по базовым возрасту и уровню ФР (Модель 1) и серии мультивариантных моделей (Модели 2-5) отдельно для каждого домена КФ в качестве зависимой переменной. В качестве независимых переменных тестировали базовый уровень основных ФР и дельту уровня ФР (как непрерывные или ранжированные показатели). Предварительно тестировали широкий спектр ФР в модели 1 из группы парных показателей (например, САД и ДАД, липидные показатели) выбирали наиболее сильно связанный с КФ для включения в мультивариантный анализ. Включали серию мультивариантных моделей: модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения; модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе алкоголя; модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе алкоголя, уровню

образования; модель 5 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ. Оценка связи между Δ ФР и Δ КФ включала серию мультивариантных моделей: модель 1а - стандартизация по базовым возрасту и уровню ФР; модель 2 - стандартизация по базовым возрасту и ФР, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения; модель 3 - стандартизация по базовым возрасту и ФР, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя; модель 4 - стандартизация по базовым возрасту и ФР, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя; модель 5 - стандартизация по базовым возрасту и ФР, СД 2, ССЗ, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя.

Четвертым этапом оценивали ассоциации базовых ФР ХНИЗ с наиболее низким уровнем КФ, достигнутым через 9 лет наблюдения, в логистическом регрессионном анализе в стандартизованных по возрасту (Модель 1) и мультивариантных моделях (Модели 2-5). В качестве зависимой переменной мы сгенерировали дихотомизированную переменную проспективной КФ; для этого наиболее низкий уровень КФ определяли по нижнему квартилю (Q1) проспективного показателя для каждого нейропсихологического теста и кодировали = 1, более высокий проспективный показатель кодировали = 0. В данной работе были недоступны данные, чтобы клинически судить о наличии синдрома деменции у обследованных лиц. Для того, чтобы преодолеть это ограничение и исключить влияние уже имеющихся когнитивных нарушений на связь базовых ФР ССЗ и ХНИЗ и значимого снижения когнитивных функций, лица со стабильно низкими показателями КФ (при базовом и повторном обследовании) были исключены из анализа (n = 48). Серия мультивариантных моделей включала: модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения; модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе алкоголя; модель 4 - стандартизация по

возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе алкоголя, уровню образования; модель 5 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ. Полученные результаты представлены в виде OR [95% CI], где OR (Odds Ratio) - отношение шансов (ОШ), [95% CI] (Confidence Interval) - 95% доверительный интервал [95% ДИ].

Заключительным этапом оценивали связи социально-экономических факторов с показателями КФ в кросс-секционном подходе и с динамикой КФ. Кросс-секционные оценки в группах по уровню образования и статусу экономической активности выполняли в случайной подвыборке 1663 человека. На основе данных опроса об образовании выделяли 4 группы (начальное, профессиональное, среднее, высшее). На основе данных опроса о статусе экономической активности, n = 1587 (мужчины, n = 581; женщины, n = 1006), участников разделили на 3 группы: (1) - экономически активные весь период наблюдения; (2) - экономически активные на период базового скрининга, но экономически неактивные на период повторного скрининга; (3) - экономически неактивные весь период наблюдения. Основываясь на данных опроса о семейном положении, n = 3117 (мужчины, n = 1186; женщины, n = 1931), участников разделили на 4 группы: (1) - одинокие весь период наблюдения; (2) - одинокие на период базового скрининга, но неодинокие на период повторного скрининга; (3) - неодинокие на период базового скрининга, но одинокие на период повторного скрининга; (4) - неодинокие весь период наблюдения.

Затем вычисляли среднюю скорость регресса КФ в год (ν КФ) по формуле ν КФ = Δ КФ/t, где t - время наблюдения. Анализ ν КФ в зависимости от семейного статуса выполняли в условиях возраст-ассоциированной и мультивариантной стандартизации (по возрасту, уровню образования, САД, ИМТ, курению). Анализ ν КФ в зависимости от статуса экономической активности выполняли в условиях стандартизации по возрасту и уровню образования и разделении по полу.) Анализ ν КФ в зависимости от уровня образования

выполняли в условиях стандартизации по возрасту и разделении по полу. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$ [156].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка ассоциаций основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с показателями когнитивных функций в одномоментном подходе в популяционной выборке 55-84 лет

Дескриптивные характеристики обследованной выборки (3 скрининг, 55-84 года) представлены в таблице 1. Средний возраст участников выборки составил 69,5 ± 6,9 лет. Мужчины по сравнению с женщинами имели более высокие уровни АД (САД, p = 0,04; ДАД, p <0,001), отношения ОТ/ОБ (p <0,001), глюкозы плазмы крови натощак (p = 0,049), более высокую частоту ССЗ (21% против 17%, p = 0,006), включая ИБС (16% против 13%, p = 0,003). Среди мужчин чаще встречались лица с высшим образованием, экономически активные, женатые, курящие в прошлом или настоящем, употребляющие алкоголь чаще и в более высоких дозах (p <0,001 во всех случаях). Женщины имели более высокие уровни ИМТ (p <0,001), показателей липидного профиля крови (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, p <0,001; ТГ, p = 0,048), и более высокую частоту АГ (83% против 78%, p <0,001). Также у женщин по сравнению с мужчинами были выше показатели памяти (непосредственного и отсроченного воспроизведения, p <0,001) и концентрации внимания (p <0,001), но ниже значения теста на семантическую речевую активность (p = 0,007).

Таблица 1 – Характеристики обследованной популяционной выборки (мужчины и женщины 55 - 84 лет, Новосибирск, n = 3153)

Параметры*	**Оба пола**	**Мужчины**	**Женщины**	***p***
	M ± SD или Median (25%; 75%) или n (%)			
Обследовано	3153	1198 (38)	1955 (62)	
Возраст, лет	69,5 ± 6,9	69,2 ± 7,0	69,7 ± 6,9	*0,050*
АГ, n (%)	2550 (81)	929 (78)	1621 (83)	***<0,001***
ИБС, n (%)	436 (14)	193 (16)	243 (13)	***0,003***
СД 2, n (%)	643 (21)	240 (20)	403 (21)	***0,390***
ССЗ, n (%)	580 (19)	248 (21)	332 (17)	***0,006***
ИМТ, кг/м^2	29,5 ± 5,5	27,7 ± 4,6	30,6 ± 5,7	***<0,001***
ОТ/ОБ	0,90 ± 0,08	0,95 ± 0,08	0,87 ± 0,07	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	145,7 ± 21,2	146,7 ± 20,5	145,1 ± 21,7	***0,040***
ДАД, мм рт. ст.	83,5 ± 11,4	85,6 ± 11,9	82,2 ± 11,0	***<0,001***
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,2	5,2 ± 1,1	5,6 ± 1,2	***<0,001***
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4	***<0,001***
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 1,0	3,3 ± 1,0	3,6 ± 1,1	***<0,001***
ТГ, ммоль/л	1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9	***0,048***
ГП, ммоль/л	6,3 ± 1,8	6,4 ± 1,8	6,3 ± 1,8	***0,049***
Курение, n (%)				
курящие	405 (13)	326 (27)	79 (4)	
курение в прошлом	567 (18)	454 (38)	113 (6)	***<0,001***
некурящие	2154 (69)	411 (35)	1743 (90)	
Средняя разовая доза этанола, г	17,6 (10,0; 25,0)	25,0 (10,0; 57,5)	17,5 (0; 25,0)	***<0,001***
Средняя годовая доза этанола, г	140,0 (20,0; 120,0)	652,5 (100,0; 2077,5)	100,0 (0; 265,0)	***<0,001***

Продолжение таблицы 1

Параметры*	**Оба пола**	**Мужчины**	**Женщины**	***p***
	M ± SD или Median (25%; 75%) или n (%)			
Частота потребления алкоголя, n (%)				
5 и более раз в неделю	39 (1)	32 (3)	7 (0,4)	
1-4 раза в неделю	339 (11)	261 (22)	78 (4)	
1-3 раза в месяц	685 (22)	363 (31)	322 (16,6)	***<0,001***
менее 1 раза в месяц	1314 (42)	326 (27)	988 (51)	
непьющие	749 (24)	209 (17)	540 (28)	
Семейный статус, n (%)				
Одинокие/ разведенные	1272 (41)	186 (16)	1086 (56)	***<0,001***
Женатые/ сожительство	1857 (59)	1006 (84)	851 (44)	
Образование, n (%)				
начальное	193 (6)	65 (5)	128 (7)	
профессиональное	876 (28)	283 (24)	593 (30)	***<0,001***
среднее	989 (31)	369 (31)	620 (32)	
высшее	1095 (35)	481 (40)	614 (31)	
Экономическая активность, n (%)				
Активные	786 (25)	403 (34)	383 (20)	***<0,001***
Неактивные (пенсионеры)	2334 (75)	786 (66)	1548 (80)	
Когнитивные функции, баллы				
Непосредственное воспроизведение	7,1 ± 1,5	6,7 ± 1,5	7,3 ± 1,4	***<0,001***
Отсроченное воспроизведение	7,4 ± 2,0	7,0 ± 2,1	7,7 ± 1,9	***<0,001***
Семантическая речевая активность	16,8 ± 5,1	17,2 ± 5,4	16,6 ± 4,9	***0,007***
Концентрация внимания	16,6 ± 5,6	15,5 ± 5,4	17,2 ± 5,7	***<0,001***

Результаты линейного регрессионного анализа связей показателей КФ с ФР ХНИЗ в популяционной выборке мужчин и женщин 55 - 84 лет представлены в таблицах 2 - 7, на рисунке 2. Вариабельность среднего показателя памяти объяснялась на 26% и 27% включенными в Модель 5 факторами (коэффициент детерминации R^2 = 0,261 и 0,276); вариабельность семантической речевой активности объяснялась на 15% и 17% (R^2 = 0,149 и 0,171); вариабельность концентрации внимания объяснялась на 20% и 18% (R^2 = 0,200 и 0,175) у мужчин и женщин соответственно.

Как и ожидалось, возраст был негативно ассоциирован с показателями всех исследованных КФ ($p < 0,001$ во всех случаях) у лиц обоего пола (таблицы 2 - 7).

Уровень САД отрицательно ассоциировался с показателем семантической речевой активности у мужчин в условиях стандартизации по возрасту ($p = 0,015$), эта связь сохранялась при мультивариантной стандартизации ($p = 0,015$) (таблица 4). Негативная связь уровня САД со средним показателем памяти (преимущественно за счет непосредственного воспроизведения) у женщин не зависела от возраста ($p = 0,037$), но нивелировались при мультивариантной стандартизации (таблица 3).

Статус курения отрицательно ассоциировался с результатами теста на концентрацию внимания у мужчин ($p = 0,028$) (таблица 6) и женщин ($p < 0,001$) независимо от возраста, образования и других факторов риска (таблица 7). Обратная связь курения со средним показателем памяти у мужчин ($p = 0,001$) не зависела от возраста, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, частоты потребления алкоголя, но снижалась до уровня тенденции при добавлении в модель уровня образования (таблица 2). Отрицательная связь курения с семантической речевой активностью у мужчин ($p = 0,027$) была значима в моделях 3 и 4 и уменьшалась до статистически незначимой при учете образования (таблица 4).

Таблица 2 – Связи среднего показателя функции памяти с факторами риска ХНИЗ у мужчин 55 - 84 лет (n = 1198)

Факторы риска	**Модель 1**		**Модель 2**		**Модель 3**		**Модель 4**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Возраст, лет	-0,105 (0,006)	***<0,001***	-0,106 (0,006)	***<0,001***	-0,110 (0,006)	***<0,001***	-0,109 (0,006)	***<0,001***	-0,108 (0,006)	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	-0,003 (0,002)	*0,137*	-0,003 (0,002)	*0,161*	-0,003 (0,002)	*0,122*	-0,004 (0,002)	*0,097*	-0,003 (0,002)	*0,192*
ОХС, ммоль/л	-0,006 (0,038)	*0,883*	-0,003 (0,039)	*0,945*	-0,004 (0,039)	*0,927*	-0,007 (0,039)	*0,856*	0,001 (0,038)	*0,987*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,120 (0,112)	*0,286*	0,100 (0,120)	*0,408*	0,090 (0,120)	*0,456*	0,075 (0,121)	*0,536*	0,089 (0,117)	*0,450*
ОТ/ОБ	-0,801 (0,557)	*0,151*	-0,484 (0,593)	*0,414*	-0,457 (0,593)	*0,441*	-0,515 (0,595)	*0,387*	-0,255 (0,578)	*0,659*
ГП, ммоль/л	-0,016 (0,023)	*0,502*	-0,005 (0,024)	*0,834*	-0,013 (0,024)	*0,579*	-0,013 (0,024)	*0,578*	-0,012 (0,023)	*0,614*
Курение	-0,172 (0,055)	***0,002***	–	–	-0,179 (0,056)	***0,002***	-0,184 (0,056)	***0,001***	-0,108 (0,055)	*0,053*
Частота потребления алкоголя	0,029 (0,040)	*0,462*	–	–	–	–	0,045 (0,041)	*0,274*	0,024 (0,040)	*0,549*
Образование	0,401 (0,044)	***<0,001***	–	–	–	–	–	–	0,391 (0,046)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; Модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; Модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования

Таблица 3 – Связи среднего показателя функции памяти с факторами риска ХНИЗ у женщин 55 - 84 лет (n = 1955)

Факторы риска	**Модель 1**		**Модель 2**		**Модель 3**		**Модель 4**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Возраст, лет	-0,095 (0,004)	***<0,001***	-0,090 (0,004)	***<0,001***	-0,091 (0,005)	***<0,001***	-0,086 (0,005)	***<0,001***	-0,084 (0,004)	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	-0,003 (0,001)	***0,037***	-0,002 (0,001)	*0,162*	-0,002 (0,001)	*0,123*	-0,003 (0,001)	***0,044***	-0,002 (0,001)	*0,091*
ОХС, ммоль/л	0,069 (0,026)	***0,007***	0,065 (0,026)	***0,012***	0,067 (0,026)	***0,009***	0,053 (0,026)	***0,038***	0,051 (0,025)	***0,042***
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,224 (0,078)	***0,004***	0,093 (0,081)	*0,253*	0,100 (0,081)	*0,220*	0,053 (0,081)	*0,514*	0,013 (0,079)	*0,867*
ОТ/ОБ	-2,194 (0,441)	***<0,001***	-1,671 (0,467)	***<0,001***	-1,714 (0,469)	***<0,001***	-1,783 (0,464)	***<0,001***	-1,420 (0,455)	***0,002***
ГП, ммоль/л	-0,071 (0,017)	***<0,001***	-0,049 (0,017)	***0,004***	-0,052 (0,017)	***0,003***	-0,052 (0,017)	***0,002***	-0,051 (0,017)	***0,002***
Курение	-0,049 (0,068)	*0,468*	–	–	-0,029 (0,068)	***0,664***	-0,086 (0,067)	*0,202*	-0,103 (0,066)	*0,117*
Частота потребления алкоголя	0,247 (0,038)	***<0,001***	–	–	–	–	0,251 (0,038)	***<0,001***	0,229 (0,037)	***<0,001***
Образование	0,333 (0,031)	***<0,001***	–	–	–	–	–	–	0,300 (0,031)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; Модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; Модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования

Таблица 4 – Связи семантической речевой активности с факторами риска ХНИЗ у мужчин 55 - 84 лет (n = 1198)

Факторы риска	**Модель 1**		**Модель 2**		**Модель 3**		**Модель 4**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Возраст, лет	-0,247 (0,022)	***<0,001***	-0,242 (0,022)	***<0,001***	-0,253 (0,023)	***<0,001***	-0,248 (0,023)	***<0,001***	-0,244 (0,022)	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	-0,018 (0,007)	***0,015***	-0,018 (0,008)	***0,019***	-0,019 (0,008)	***0,011***	-0,021 (0,008)	***0,007***	-0,018 (0,008)	***0,015***
ОХС, ммоль/л	0,160 (0,134)	*0,233*	0,161 (0,139)	*0,246*	0,174 (0,139)	*0,212*	0,157 (0,140)	*0,261*	0,180 (0,137)	*0,190*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,898 (0,397)	***0,024***	0,624 (0,426)	*0,143*	0,627 (0,427)	*0,142*	0,555 (0,429)	*0,196*	0,590 (0,421)	*0,162*
ОТ/ОБ	-4,570 (1,978)	***0,021***	-3,065 (2,102)	*0,145*	-2,966 (2,103)	*0,159*	-3,248 (2,110)	*0,124*	-2,524 (2,075)	*0,224*
ГП, ммоль/л	-0,072 (0,082)	*0,383*	-0,016 (0,085)	*0,846*	-0,038 (0,085)	*0,654*	-0,038 (0,085)	*0,653*	-0,034 (0,083)	*0,683*
Курение	-0,370 (0,197)	*0,060*	–	–	-0,417 (0,199)	***0,037***	-0,444 (0,200)	***0,027***	-0,231 (0,199)	*0,246*
Частота потребления алкоголя	0,188 (0,140)	*0,182*	–	–	–	–	0,216 (0,145)	*0,137*	0,157 (0,143)	*0,272*
Образование	1,139 (0,160)	***<0,001***	–	–	–	–	–	–	1,105 (0,164)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; Модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; Модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования

Таблица 5 – Связи семантической речевой активности с факторами риска ХНИЗ у женщин 55 - 84 лет (n = 1955)

Факторы риска	**Модель 1**		**Модель 2**		**Модель 3**		**Модель 4**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Возраст, лет	-0,244 (0,015)	***<0,001***	-0,230 (0,016)	***<0,001***	-0,229 (0,016)	***<0,001***	-0,214 (0,017)	***<0,001***	-0,208 (0,016)	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	-0,009 (0,005)	*0,068*	-0,007 (0,005)	*0,182*	-0,007 (0,005)	*0,184*	-0,009 (0,005)	*0,092*	-0,007 (0,005)	*0,167*
ОХС, ммоль/л	0,226 (0,091)	***0,013***	0,200 (0,092)	***0,029***	0,201 (0,092)	***0,030***	0,162 (0,092)	*0,079*	0,154 (0,090)	*0,089*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,807 (0,277)	***0,004***	0,505 (0,291)	*0,083*	0,514 (0,293)	*0,079*	0,386 (0,292)	*0,186*	0,260 (0,287)	*0,366*
ОТ/ОБ	-5,465 (1,575)	***0,001***	-3,976 (1,671)	***0,017***	-4,401 (1,687)	***0,009***	-4,588 (1,677)	***0,006***	-3,430 (1,652)	***0,038***
ГП, ммоль/л	-0,129 (0,059)	***0,029***	-0,064 (0,061)	*0,293*	-0,065 (0,062)	*0,295*	-0,064 (0,062)	*0,298*	-0,060 (0,060)	*0,319*
Курение	0,167 (0,242)	*0,491*	–	–	0,234 (0,243)	*0,337*	0,079 (0,244)	*0,745*	0,024 (0,239)	*0,919*
Частота потребления алкоголя	0,711 (0,135)	***<0,001***	–	–	–	–	0,683 (0,137)	***<0,001***	0,615 (0,135)	***<0,001***
Образование	1,043 (0,111)	***<0,001***	–	–	–	–	–	–	0,958 (0,113)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; Модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; Модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования

Таблица 6 – Связи концентрации внимания с факторами риска ХНИЗ у мужчин 55 - 84 лет (n = 1198)

Факторы риска	**Модель 1**		**Модель 2**		**Модель 3**		**Модель 4**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Возраст, лет	-0,279 (0,021)	***<0,001***	-0,274 (0,022)	***<0,001***	-0,291 (0,022)	***<0,001***	-0,291 (0,022)	***<0,001***	-0,287 (0,022)	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	-0,005 (0,007)	*0,482*	-0,002 (0,007)	*0,737*	-0,004 (0,007)	*0,586*	-0,004 (0,007)	*0,596*	-0,002 (0,007)	*0,829*
ОХС, ммоль/л	0,076 (0,130)	*0,563*	0,153 (0,134)	*0,255*	0,163 (0,133)	*0,221*	0,165 (0,134)	*0,220*	0,190 (0,131)	*0,147*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,189 (0,387)	*0,625*	-0,370 (0,411)	*0,368*	-0,398 (0,409)	*0,331*	-0,393 (0,412)	*0,341*	-0,348 (0,401)	*0,386*
ОТ/ОБ	-6,370 (1,908)	***0,001***	-5,750 (2,023)	***0,005***	-5,697 (2,012)	***0,005***	-5,679 (2,020)	***0,005***	-4,878 (1,971)	***0,013***
ГП, ммоль/л	-0,251 (0,081)	***0,002***	-0,216 (0,083)	***0,010***	-0,249 (0,083)	***0,003***	-0,250 (0,083)	***0,003***	-0,244 (0,081)	***0,003***
Курение	-0,619 (0,190)	***0,001***	–	–	-0,668 (0,192)	***0,001***	-0,667 (0,192)	***0,001***	-0,417 (0,190)	***0,028***
Частота потребления алкоголя	-0,070 (0,137)	*0,607*	–	–	–	–	-0,015 (0,140)	*0,916*	-0,083 (0,137)	*0,543*
Образование	1,328 (0,154)	***<0,001***	–	–	–	–	–	–	1,236 (0,158)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; Модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; Модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования

Таблица 7 – Связи концентрации внимания с факторами риска ХНИЗ у женщин 55 - 84 лет (n = 1955)

Факторы риска	**Модель 1**		**Модель 2**		**Модель 3**		**Модель 4**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Возраст, лет	-0,303 (0,018)	***<0,001***	-0,288 (0,018)	***<0,001***	-0,306 (0,019)	***<0,001***	-0,296 (0,019)	***<0,001***	-0,292 (0,019)	***<0,001***
САД, мм рт. ст.	-0,010 (0,006)	*0,085*	-0,006 (0,006)	*0,268*	-0,007 (0,006)	*0,246*	-0,008 (0,006)	*0,171*	-0,007 (0,006)	*0,230*
ОХС, ммоль/л	0,358 (0,105)	***0,001***	0,357 (0,105)	***0,001***	0,360 (0,105)	***0,001***	0,334 (0,105)	***0,002***	0,333 (0,105)	***0,001***
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,037 (0,321)	*0,907*	-0,453 (0,334)	*0,175*	-0,483 (0,334)	*0,148*	-0,568 (0,334)	*0,089*	-0,641 (0,332)	*0,054*
ОТ/ОБ	-5,772 (1,813)	***0,001***	-4,437 (1,920)	***0,021***	-3,915 (1,924)	***0,042***	-4,055 (1,921)	***0,035***	-3,240 (1,913)	*0,090*
ГП, ммоль/л	-0,311 (0,069)	***<0,001***	-0,264 (0,071)	***<0,001***	-0,270 (0,071)	***<0,001***	-0,269 (0,071)	***<0,001***	-0,265 (0,071)	***<0,001***
Курение	-0,891 (0,273)	***0,001***	–	–	-0,939 (0,274)	***0,001***	-1,039 (0,276)	***<0,001***	-1,078 (0,274)	***<0,001***
Частота потребления алкоголя	0,366 (0,155)	***0,018***	–	–	–	–	0,445 (0,156)	***0,005***	0,398 (0,156)	***0,011***
Образование	0,760 (0,130)	***<0,001***	–	–	–	–	–	–	0,690 (0,131)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 2 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП; Модель 3 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения; Модель 4 - стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования

Уровень ОХС у женщин положительно ассоциировался со средним показателем памяти (p = 0,042) (таблица 3), концентрацией внимания (p = 0,001) (таблица 7) при учете возраста, образования и других факторов риска, и семантической речевой активностью (p = 0,030) при учете возраста, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, которая ослабла до уровня тенденции при учете частоты потребления алкоголя (таблица 5).

Уровень ХС-ЛПВП был положительно связан с семантической речевой активностью у лиц обоего пола (у мужчин - p = 0,024 (таблица 4); у женщин - p = 0,004 (таблица 5)) и с показателями памяти у женщин (p = 0,004) (таблица 3) независимо от возраста. Эти связи нивелировались при мультивариантной стандартизации.

Отношение ОТ/ОБ негативно ассоциировалось со средним показателем памяти (p = 0,002) (таблица 3) и семантической речевой активностью (p = 0,038) (таблица 5) у женщин, с показателем концентрации внимания у мужчин (p = 0,013) (таблица 6) независимо от возраста, образования и других факторов риска. Обратная связь отношения ОТ/ОБ с показателем концентрации внимания у женщин (p = 0,035) снижалась до уровня тенденции при включении в модель уровня образования (таблица 7). Негативная связь ОТ/ОБ с семантической речевой активностью у мужчин (p = 0,021) не зависела от возраста и нивелировалась при учете кардиометаболических факторов (САД, ОХС, ХС-ЛПВП, ГП) (таблица 4).

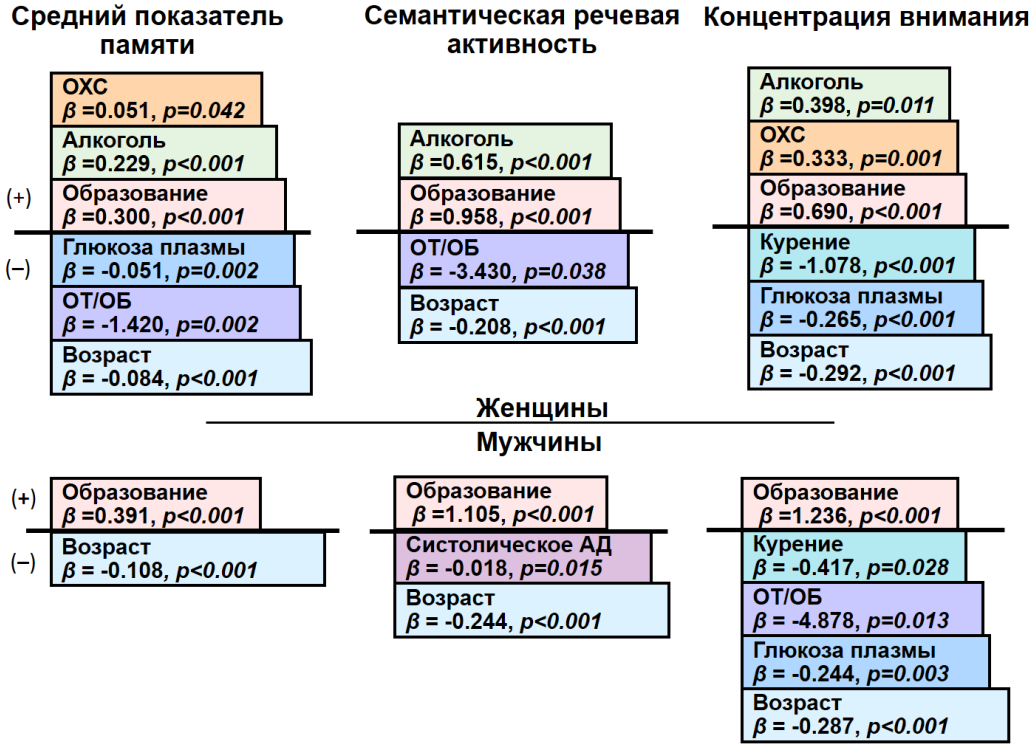
Уровень ГП крови натощак отрицательно ассоциировался с уровнем концентрации внимания у лиц обоего пола (у мужчин - p = 0,003 (таблица 6); у женщин - p <0,001 (таблица 7)) и показателями функции памяти у женщин (p = 0,002) (таблица 3) в условиях мультивариантной стандартизации. Негативная ассоциация ГП с семантической речевой активностью у женщин (p = 0,029) не зависела от возраста и нивелировались при последующей стандартизации (таблица 5).

Частота потребления алкоголя у женщин положительно ассоциировалась с показателями всех исследованных КФ (со средним показателем памяти

(таблица 3) и семантической речевой активностью (таблица 5), p <0,001; с показателем концентрации внимания, p = 0,011 (таблица 7)) и не зависела от возраста, уровня образования и других ФР.

Уровень образования был позитивно связан с показателями всех исследованных КФ (p <0,001 во всех случаях) (таблицы 2 - 7).

Таким образом, выявлена обратная ассоциация возраста, кардиометаболических факторов (САД – у мужчин, ОТ/ОБ, ГП) и курения с показателями КФ у лиц обоего пола 55-84 лет. У женщин уровень ОХС и умеренное потребление алкоголя положительно ассоциированы с КФ. Вышеуказанные связи не зависели от возраста и других ФР. Полученные ассоциации схематично суммированы на рисунке 2.



Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования.

Рисунок 2 – Результаты мультивариантного линейного регрессионного анализа связей показателей КФ с факторами риска ХНИЗ в популяционной выборке 55 - 84 лет.

3.2 Оценка ассоциаций основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их изменений за 9 лет с динамикой когнитивных функций в популяционной выборке исходного возраста 47-74 лет

Характеристика ФР ХНИЗ и их динамическое изменение за 9 лет в изученной выборке 3153 человека исходного возраста 47-74 лет до возраста 55-84 лет представлены в таблице 8. Средний возраст участников выборки в период исходного обследования составил 60,3 ± 6,8 лет, в период повторного - 69,5 ± 6,9 лет, период наблюдения - 9,2 лет (Median = 9,3; SD = 0,7). Средние уровни САД у мужчин и метаболических показателей (ИМТ, ОТ, ТГ и ГП) у мужчин и женщин возрастали за период наблюдения. Средний уровень САД у женщин, ДАД и липидов крови за исключением ТГ (ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), потребление алкоголя и табака снижались за период наблюдения от возраста 47-74 лет до 55-84 лет у лиц обоего пола. Показатели КФ в среднем снижались за период наблюдения. Лица, имевшие стабильно низкие показатели КФ в 4 исследованных тестах одновременно, составили 1,3% (n = 16) у мужчин и 1,6% (n = 32) у женщин и были исключены из анализа связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ со снижением КФ за 9 лет.

Результаты линейного регрессионного анализа связи уровня базовых ФР ХНИЗ с динамическими изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения (Δ КФ) в популяционной выборке исходного возраста 47-74 лет представлены в таблицах 9 - 12. Итоговая модель объясняла 10% и 6% вариабельности изменения показателей непосредственного воспроизведения (R^2 = 0,097 и 0,066); 6% и 7% изменения показателей отсроченного воспроизведения (R^2 = 0,064 и 0,066); 1% и 2% изменения показателей семантической речевой активности (R^2 = 0,006 и 0,020); 3% и 2% изменения показателей концентрации внимания (R^2 = 0,026 и 0,024) у мужчин и женщин соответственно.

Таблица 8 – Дескриптивная характеристика ФР ХНИЗ и их динамическое изменение за 9 лет наблюдения в обследованной выборке (n = 3153)

Параметры	**Мужчины (n = 1198)**			**Женщины (n = 1955)**			p_1	p_2	p_Δ
	2006-2008гг.	2015-2018гг.	Δ ФР	2006-2008 гг.	2015-2018 гг.	Δ ФР			
Возраст, лет	60,0 ± 6,9	69,2 ± 7,0	9,25 ± 0,76	60,6 ± 6,8	69,7 ± 6,9	9,18 ± 0,70	***0,023***	*0,050*	***0,006***
САД, мм рт. ст.	145,0 ± 22,5	146,7 ± 20,5	1,51 ± 23,06	145,9 ± 24,6	145,1 ± 21,7	-0,78 ± 23,76	*0,313*	***0,040***	***0,011***
ДАД, мм рт. ст.	91,1 ± 12,8	85,6 ± 11,9	-5,43 ± 13,34	90,6 ± 13,5	82,2 ± 11,0	-8,38 ± 13,26	*0,339*	***<0,001***	***<0,001***
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,0	5,2 ± 1,1	-0,35 ± 1,02	6,0 ± 1,1	5,6 ± 1,2	-0,38 ± 1,16	***<0,001***	***<0,001***	*0,551*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,5 ±0,9	3,3 ± 1,0	-0,24 ± 0,92	3,9 ±1,0	3,6 ± 1,1	-0,29 ± 1,09	***<0,001***	***<0,001***	*0,246*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 ±0,3	1,2 ± 0,4	-0,14 ± 0,30	1,5 ±0,3	1,4 ± 0,4	-0,14 ± 0,29	***<0,001***	***<0,001***	*0,555*
ТГ, ммоль/л	1,3 ±0,7	1,4 ± 0,9	0,06 ± 0,72	1,4 ±0,8	1,5 ± 0,9	0,10 ± 0,73	***0,041***	***0,048***	*0,278*
ИМТ, кг/м^2	27,0 ± 4,1	27,7 ± 4,6	0,76 ± 2,45	30,2 ± 5,4	30,6 ± 5,7	0,34 ± 3,05	***<0,001***	***<0,001***	***<0,001***
ОТ/ОБ	1,03 ± 3,29	0,95 ± 0,08	-0,08 ± 3,29	0,83 ± 0,06	0,87 ± 0,07	0,04 ± 0,06	***0,022***	***<0,001***	*0,187*
ОТ, см	92,1 ± 10,9	98,1 ± 12,8	5,68 ± 7,67	89,6 ± 11,8	94,9 ± 12,6	4,98 ± 7,13	***<0,001***	***<0,001***	***0,026***
ГП, ммоль/л	5,7 ± 1,1	6,4 ± 1,8	0,70 ± 1,29	5,6 ± 1,1	6,3 ± 1,8	0,67 ± 1,33	***0,029***	***0,049***	*0,610*
Ср. раз. доза этанола, г	42,5(25,0; 58,3)	25,0(10,0; 57,5)	-9,35 ± 30,28	25,0(25,0; 25,0)	17,5(0; 25,0)	-9,65 ± 16,98	***<0,001***	***<0,001***	*0,727*
Курение, n (%)									
некурящие	359 (30)	411 (35)	320 (27)	1744 (90)	1743 (90)	1694 (88)			
в прошлом	364 (31)	454 (38)	541 (46)	80 (4)	113 (6)	157 (8)	***<0,001***	***<0,001***	***<0,001***
курящие*	469 (39)	326 (27)	324 (27)	125 (6)	79 (4)	78 (4)			

Продолжение таблицы 8

Параметры	**Мужчины (n = 1198)**			**Женщины (n = 1955)**			p_1	p_2	p_Δ
	2006-2008гг.	2015-2018гг.	Δ ФР	2006-2008 гг.	2015-2018 гг.	Δ ФР			
Экон. активность, n (%)									
экономич. активные	898 (75)	403 (34)	–	1011 (52)	383 (20)	–	***<0,001***	***<0,001***	–
экономич. неактивные	294 (25)	786 (66)	–	938 (48)	1548 (80)	–			
Семейн. статус, n (%)									
одинокие	122 (10)	186 (16)	–	805 (41)	1086 (56)	–	***<0,001***	***<0,001***	–
неодинокие	1070 (90)	1006 (84)	–	1144 (59)	851 (44)	–			

Примечание: показатели представлены в виде M ± SD или Median (25%; 75%) или n (%). Δ ФР – динамическое изменение фактора риска за 9 лет наблюдения; p1 и p2 - уровни значимости различий для средних показателей между мужчинами и женщинами на базовом и повторном скринингах соответственно; pΔ - уровень значимости различий средних показателей изменения факторов риска между мужчинами и женщинами. *лица, имевшие перерыв в курении и возобновившие курение, включены в категорию «курящие»

Уровень САД при базовом обследовании ассоциировался со снижением функции памяти за 9 лет (таблицы 9, 10). Обратная связь базового САД с изменением непосредственного воспроизведения у мужчин (p = 0,005) не зависела от возраста, других факторов риска уровня образования, наличия СД 2 и ССЗ (таблица 9). Негативная ассоциация базового уровня САД с изменением отсроченного воспроизведения у мужчин (p = 0,017) и женщин (p = 0,031) не зависела от возраста, но ослабевала до уровня тенденции при учете других факторов (таблица 10). Базовый уровень ДАД также обратно ассоциировался с 9-летним изменением показателей памяти у мужчин (непосредственное воспроизведение, p = 0,018 (таблица 9); отсроченное воспроизведение, p = 0,021 (таблица 10), но имел прямое направление связи с изменением семантической речевой активности у женщин (p = 0,038) при учете возраста (таблица 11). Уровень исходного ДАД не включали в мультивариантные модели, т.к. ассоциация с САД была более сильной.

Базовый уровень ИМТ прямо ассоциирован с динамическим изменением показателя отсроченного воспроизведения у мужчин (p = 0,011) независимо от возраста, образования и других ФР (таблица 10) и с изменением семантической речевой активности у женщин (p = 0,008) при учете возраста (таблица 11). Базовый уровень ОТ/ОБ положительно связан с изменением семантической речевой активности у женщин (p = 0,014) только в условиях стандартизации по возрасту (таблица 11).

Базовый уровень ГП у мужчин негативно связан с показателем 9-летнего изменения отсроченного воспроизведения (p = 0,003) независимо от возраста, образования и других ФР, ССЗ, СД 2 (таблица 10) и с изменением функции внимания (p = 0,039) независимо только от возраста (таблица 12).

Статус курения на исходном обследовании был негативно ассоциирован с последующим динамическим изменением концентрации внимания у женщин, эта связь сохранялась в условиях мультивариантной стандартизации (p = 0,037) (таблица 12).

Таблица 9 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением непосредственного воспроизведения за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
САД, мм рт. ст.	-0,004 (0,002)	***0,023***	-0,007 (0,002)	***0,005***	-0,001 (0,001)	*0,250*	-0,001 (0,001)	*0,465*
ДАД, мм рт. ст.	-0,007 (0,003)	***0,018***	-	-	-0,002 (0,002)	*0,389*	-	-
ОХС, ммоль/л	0,087 (0,049)	*0,073*	0,085 (0,051)	*0,095*	0,024 (0,032)	*0,454*	0,028 (0,033)	*0,406*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,093 (0,055)	*0,089*	-	-	0,030 (0,036)	*0,402*	-	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,009 (0,147)	*0,949*	-	-	0,167 (0,106)	*0,118*	-	-
ТГ, ммоль/л	0,057 (0,066)	*0,387*	-	-	-0,067 (0,046)	*0,139*	-	-
ИМТ, кг/м^2	0,006 (0,010)	*0,540*	0,017 (0,013)	*0,187*	-0,004 (0,006)	*0,443*	0,001 (0,007)	*0,846*
ОТ/ОБ	0,019 (0,013)	*0,163*	-	-	-0,510 (0,516)	*0,322*	-	-
ОТ, см	0,004 (0,004)	*0,278*	-	-	-0,001 (0,003)	*0,836*	-	-
ГП, ммоль/л	-0,040 (0,044)	*0,364*	-0,110 (0,064)	*0,085*	-0,043 (0,030)	*0,150*	-0,024 (0,039)	*0,540*
Курение	0,003 (0,049)	*0,958*	0,046 (0,060)	*0,445*	-0,077 (0,058)	*0,187*	-0,091 (0,068)	*0,183*
Средняя разовая доза этанола, г	0,001 (0,002)	*0,377*	0,001 (0,002)	*0,765*	-0,004 (0,002)	***0,031***	0,001 (0,003)	*0,688*
Возраст, лет	-	-	-0,041 (0,008)	***<0,001***	-	-	-0,046 (0,006)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 5 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ.

Таблица 10 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением отсроченного воспроизведения за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
САД, мм рт. ст.	-0,006 (0,003)	***0,017***	-0,007 (0,004)	*0,057*	-0,004 (0,002)	***0,031***	-0,003 (0,002)	*0,129*
ДАД, мм рт. ст.	-0,010 (0,005)	***0,021***	-	-	-0,005 (0,003)	*0,081*	-	-
ОХС, ммоль/л	-0,017 (0,075)	*0,816*	-0,032 (0,078)	*0,679*	-0,009 (0,046)	*0,845*	-0,007 (0,047)	*0,886*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,009 (0,084)	*0,917*	-	-	-0,006 (0,051)	*0,909*	-	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,056 (0,226)	*0,805*	-	-	0,023 (0,151)	*0,881*	-	-
ТГ, ммоль/л	-0,017 (0,101)	*0,865*	-	-	-0,028 (0,064)	*0,667*	-	-
ИМТ, кг/м^2	0,022 (0,015)	*0,137*	0,049 (0,019)	***0,011***	-0,011 (0,008)	*0,145*	0,001 (0,010)	*0,892*
ОТ/ОБ	0,009 (0,020)	*0,659*	-	-	-1,119 (0,736)	*0,129*	-	-
ОТ, см	0,006 (0,006)	*0,289*	-	-	-0,007 (0,004)	*0,080*	-	-
ГП, ммоль/л	-0,162 (0,067)	***0,016***	-0,289 (0,098)	***0,003***	-0,063 (0,043)	*0,139*	0,018 (0,056)	*0,746*
Курение	-0,053 (0,071)	*0,460*	-0,018 (0,092)	*0,845*	-0,132 (0,079)	*0,096*	-0,173 (0,097)	*0,076*
Средняя разовая доза этанола, г	0,001 (0,002)	*0,762*	0,001 (0,003)	*0,910*	-0,003 (0,003)	*0,319*	-0,005 (0,004)	*0,979*
Возраст, лет	-	-	-0,046 (0,012)	***<0,001***	-	-	-0,061 (0,008)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 5 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ.

Таблица 11 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением семантической речевой активности за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
САД, мм рт. ст.	0,013 (0,010)	*0,196*	0,009 (0,015)	*0,528*	0,006 (0,007)	*0,343*	-0,006 (0,009)	*0,522*
ДАД, мм рт. ст.	0,022 (0,017)	*0,202*	-	-	0,025 (0,012)	***0,038***	-	-
ОХС, ммоль/л	0,132 (0,308)	*0,667*	0,245 (0,327)	*0,454*	-0,015 (0,185)	*0,935*	-0,065 (0,191)	*0,735*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,309 (0,344)	*0,369*	-	-	-0,140 (0,207)	*0,500*	-	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-1,041 (0,925)	*0,261*	-	-	-0,007 (0,612)	*0,990*	-	-
ТГ, ммоль/л	-0,001 (0,415)	*0,998*	-	-	0,430 (0,262)	*0,101*	-	-
ИМТ, кг/м^2	0,001 (0,057)	*0,996*	-0,016 (0,082)	*0,848*	0,081 (0,030)	***0,008***	0,053 (0,040)	*0,192*
ОТ/ОБ	0,022 (0,081)	*0,788*	-	-	7,282 (2,995)	***0,014***	-	-
ОТ, см	-0,008 (0,025)	*0,734*	-	-	0,028 (0,016)	*0,080*	-	-
ГП, ммоль/л	-0,296 (0,278)	*0,287*	-0,177 (0,410)	*0,665*	0,050 (0,775)	*0,775*	-0,104 (0,227)	*0,647*
Курение	0,410 (0,262)	*0,118*	0,385 (0,387)	*0,320*	-0,220 (0,301)	*0,465*	-0,689 (0,392)	*0,079*
Средняя разовая доза этанола, г	0,001 (0,009)	*0,916*	-0,005 (0,013)	*0,709*	0,039 (0,010)	***<0,001***	0,062 (0,015)	***<0,001***
Возраст, лет	-	-	0,033 (0,048)	*0,489*	-	-	-0,020 (0,032)	*0,538*

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 5 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ.

Таблица 12 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением концентрации внимания за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
САД, мм рт. ст.	-0,012 (0,007)	*0,086*	-0,009 (0,009)	*0,326*	-0,001 (0,005)	*0,792*	-0,001 (0,006)	*0,924*
ДАД, мм рт. ст.	-0,018 (0,012)	*0,118*	-	-	-0,001 (0,009)	*0,938*	-	-
ОХС, ммоль/л	0,061 (0,186)	*0,741*	0,151 (0,196)	*0,440*	0,032 (0,130)	*0,805*	0,063 (0,133)	*0,637*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,024 (0,207)	*0,909*	-	-	0,049 (0,147)	*0,737*	-	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,511 (0,564)	*0,365*	-	-	-0,333 (0,432)	*0,441*	-	-
ТГ, ммоль/л	0,096 (0,245)	*0,694*	-	-	0,099 (0,181)	*0,585*	-	-
ИМТ, кг/м^2	-0,031 (0,037)	*0,410*	0,054 (0,049)	*0,269*	-0,016 (0,024)	*0,496*	0,027 (0,028)	*0,345*
ОТ/ОБ	-0,010 (0,049)	*0,833*	-	-	-1,725 (2,260)	*0,446*	-	-
ОТ, см	-0,015 (0,015)	*0,336*	-	-	-0,001 (0,012)	*0,948*	-	-
ГП, ммоль/л	-0,337 (0,163)	***0,039***	0,001 (0,240)	*0,996*	-0,011 (0,126)	*0,929*	0,010 (0,164)	*0,953*
Курение	-0,027 (0,181)	*0,881*	0,064 (0,231)	*0,780*	-0,681 (0,242)	***0,005***	-0,556 (0,267)	***0,037***
Средняя разовая доза этанола, г	-0,010 (0,006)	*0,100*	-0,011 (0,008)	*0,156*	-0,027 (0,008)	***0,001***	-0,023 (0,011)	***0,027***
Возраст, лет	-	-	-0,039 (0,029)	*0,182*	-	-	-0,101 (0,022)	***<0,001***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1 - стандартизация по возрасту; Модель 5 - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ.

Базовый уровень потребления алкоголя (по показателю средней разовой дозы) был разнонаправленно ассоциирован с 9-летней динамикой показателей КФ у женщин (таблицы 11, 12). Эта связь была негативной с изменением концентрации внимания (p = 0,027) и не зависела от возраста, образования, других ФР, наличия СД 2 и ССЗ (таблица 12). Ассоциация исходной средней разовой дозы потребления алкоголя с 9-летним изменением семантической речевой активности была положительной и сохранялась в условиях мультивариантной стандартизации (p <0,001) (таблица 11).

Ассоциации 9-летних изменений ФР ХНИЗ (Δ ФР) с изменениями показателей КФ (Δ КФ) в изучаемой выборке представлены в таблицах 13 - 16. Модель 5 объясняла 11% и 9% вариабельности изменения показателей непосредственного воспроизведения (R^2 = 0,115 и 0,089); по 8% изменения показателей отсроченного воспроизведения (R^2 = 0,079 и 0,078); 5% и 3% изменения показателей семантической речевой активности (R^2 = 0,046 и 0,033); по 4% изменения показателей концентрации внимания (R^2 = 0,036 и 0,037) у мужчин и женщин соответственно.

Изменение АД за 9 лет наблюдения было обратно связано с изменением семантической речевой активности (Δ САД у женщин, p = 0,034; Δ ДАД, p = 0,031 и 0,006 у мужчин и женщин соответственно) независимо от возраста и базовых уровней АД (таблица 15). При мультивариантной стандартизации эти связи нивелировалась.

Изменение уровня липидов крови было прямо ассоциировано с 9-летней динамикой показателей памяти и внимания (таблицы 13, 14, 16). Δ ОХС у мужчин прямо ассоциировано с изменением непосредственного воспроизведения (p = 0,027) независимо от возраста, образования, базовых уровней ФР и их динамического изменения, наличия ССЗ и СД 2 (таблица 13). Положительная связь Δ ХС-ЛПВП с изменением отсроченного воспроизведения (p = 0,030) (таблица 14) и Δ ХС-ЛПНП с изменением концентрации внимания (p = 0,023) (таблица 16) у женщин не зависела от возраста и базового уровня липидов крови.

Δ ИМТ прямо ассоциировано с изменением непосредственного воспроизведения за 9 лет наблюдения у лиц обоего пола (p = 0,024, в мультивариантных моделях у женщин; p = 0,031 при учете возраста и базового ИМТ у мужчин) (таблица 13) и с динамикой показателя концентрации внимания у женщин (p = 0,012) (таблица 16) независимо от возраста, образования, базовых уровней ФР, их динамического изменения, наличия СД 2 и ССЗ. Δ ОТ положительно связано с изменением непосредственного воспроизведения у лиц обоего пола (p = 0,005 и 0,036 у женщин и мужчин соответственно) (таблица 13) и с изменением отсроченного воспроизведения у женщин (p = 0,015) (таблица 14) независимо от возраста и базового значения ОТ.

Связи изменения уровня ГП крови с изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения имели разнонаправленный характер. Δ ГП положительно ассоциировалось с динамическим изменением непосредственного воспроизведения у женщин (p = 0,030) в условиях мультивариантной стандартизации (таблица 13) и с изменением отсроченного воспроизведения у мужчин (p = 0,048) при учете возраста и базового уровня ГП (таблица 14). При этом связь Δ ГП с изменением семантической речевой активности у женщин была отрицательной (p = 0,049) в модели 5 (таблица 15).

Изменение средней разовой дозы потребления алкоголя за 9 лет прямо ассоциировалось с изменением показателей памяти у женщин (непосредственное воспроизведение, p = 0,005 (таблица 13); отсроченное воспроизведение, p = 0,014 (таблица 14) и обратно – с изменением концентрации внимания у мужчин (p = 0,049) в условиях мультивариантной стандартизации (таблица 16).

Сохранение статуса курения (продолжение курения) у мужчин обратно ассоциировалось с 9-летней динамикой семантической речевой активности (p = 0,032), эта связь сохранялась при мультивариантной стандартизации (таблица 15).

Таблица 13 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением непосредственного воспроизведения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Изменения факторов риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1а		**Модель 5**		**Модель 1а**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Δ САД, мм рт. ст.	0,001 (0,002)	*0,934*	-0,003 (0,003)	*0,276*	0,001 (0,002)	*0,591*	-0,001 (0,002)	*0,763*
Δ ДАД, мм рт. ст.	0,002 (0,004)	*0,663*	-	-	0,002 (0,003)	*0,564*	-	-
Δ ОХС, ммоль/л	0,070 (0,051)	*0,170*	0,126 (0,057)	***0,027***	0,025 (0,034)	*0,458*	0,003 (0,036)	*0,936*
Δ ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,038 (0,057)	*0,502*	-	-	0,026 (0,036)	*0,463*	-	-
Δ ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,289 (0,162)	*0,075*	-	-	0,046 (0,121)	*0,703*	-	-
Δ ТГ, ммоль/л	0,040 (0,069)	*0,562*	-	-	-0,023 (0,052)	*0,664*	-	-
Δ ИМТ, кг/м^2	0,037 (0,017)	***0,031***	-0,001 (0,024)	*0,956*	0,030 (0,010)	***0,003***	0,027 (0,012)	***0,024***
Δ ОТ/ОБ	0,792 (0,580)	*0,172*	-	-	0,084 (0,640)	*0,895*	-	-
Δ ОТ, см	0,012 (0,006)	***0,036***	-	-	0,013 (0,005)	***0,005***	-	-
Δ ГП, ммоль/л	0,024 (0,037)	*0,510*	0,002 (0,044)	*0,960*	0,051 (0,026)	***0,049***	0,058 (0,027)	***0,030***
Δ Статуса курения	0,021 (0,130)	*0,873*	-0,252 (0,168)	*0,134*	0,231 (0,207)	*0,265*	0,405 (0,241)	*0,093*
Δ Средней разовой дозы этанола, г	0,003 (0,002)	*0,052*	0,002 (0,002)	*0,352*	0,007 (0,002)	***0,001***	0,007 (0,003)	***0,005***
Δ Возраста, лет	-0,200 (0,052)	***<0,001***	-0,105 (0,064)	*0,105*	-0,186 (0,042)	***<0,001***	-0,063 (0,048)	*0,187*

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1а - стандартизация по базовому возрасту и базовому фактору риска; Модель 5 - стандартизация базовому возрасту, базовым факторам риска, СД 2, ССЗ, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя

Таблица 14 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением отсроченного воспроизведения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Изменения факторов риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1а		**Модель 5**		**Модель 1а**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Δ САД, мм рт. ст.	0,001 (0,003)	*0,971*	-0,002 (0,004)	*0,691*	-0,004 (0,002)	*0,095*	-0,005 (0,003)	*0,078*
Δ ДАД, мм рт. ст.	0,005 (0,006)	*0,365*	-	-	-0,002 (0,004)	*0,599*	-	-
Δ ОХС, ммоль/л	0,071 (0,079)	*0,366*	0,122 (0,087)	*0,161*	0,071 (0,048)	*0,140*	0,051 (0,051)	*0,313*
Δ ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,036 (0,088)	*0,681*	-	-	0,058 (0,051)	*0,256*	-	-
Δ ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,302 (0,249)	*0,225*	-	-	0,372 (0,171)	***0,030***	-	-
Δ ТГ, ммоль/л	0,055 (0,106)	*0,600*	-	-	-0,052 (0,074)	*0,485*	-	-
Δ ИМТ, кг/м^2	0,047 (0,025)	*0,061*	0,018 (0,036)	*0,617*	0,024 (0,014)	*0,094*	0,018 (0,017)	*0,292*
Δ ОТ/ОБ	-0,017 (0,867)	*0,984*	-	-	0,938 (0,913)	*0,305*	-	-
Δ ОТ, см	0,012 (0,009)	*0,157*	-	-	0,016 (0,007)	***0,015***	-	-
Δ ГП, ммоль/л	0,112 (0,056)	***0,048***	0,053 (0,068)	*0,433*	-0,014 (0,037)	*0,694*	-0,003 (0,038)	*0,935*
Δ Статуса курения	0,020 (0,191)	*0,916*	-0,303 (0,257)	*0,238*	-0,323 (0,285)	*0,257*	-0,065 (0,345)	*0,850*
Δ Средней разовой дозы этанола, г	0,003 (0,002)	*0,156*	0,003 (0,003)	*0,332*	0,012 (0,003)	***<0,001***	0,009 (0,004)	***0,014***
Δ Возраста, лет	-0,310 (0,076)	***<0,001***	-0,174 (0,098)	*0,077*	-0,125 (0,058)	***0,031***	0,066 (0,068)	*0,335*

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1а - стандартизация по базовому возрасту и базовому фактору риска; Модель 5 - стандартизация базовому возрасту, базовым факторам риска, СД 2, ССЗ, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя

Таблица 15 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением семантической речевой активности в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Изменения факторов риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1а		**Модель 5**		**Модель 1а**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Δ САД, мм рт. ст.	-0,019 (0,012)	*0,115*	-0,021 (0,019)	*0,267*	-0,018 (0,009)	***0,034***	-0,019 (0,011)	*0,100*
Δ ДАД, мм рт. ст.	-0,046 (0,021)	***0,031***	-	-	-0,045 (0,016)	***0,006***	-	-
Δ ОХС, ммоль/л	-0,063 (0,322)	*0,845*	-0,040 (0,364)	*0,913*	0,012 (0,196)	*0,950*	0,137 (0,206)	*0,508*
Δ ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,099 (0,360)	*0,784*	-	-	-0,038 (0,207)	*0,854*	-	-
Δ ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,929 (1,018)	*0,058*	-	-	0,532 (0,696)	*0,445*	-	-
Δ ТГ, ммоль/л	-0,582 (0,432)	*0,178*	-	-	-0,057 (0,301)	*0,850*	-	-
Δ ИМТ, кг/м^2	-0,008 (0,098)	*0,934*	0,185 (0,152)	*0,223*	0,066 (0,056)	*0,238*	0,104 (0,070)	*0,138*
Δ ОТ/ОБ	-2,321 (3,536)	*0,512*	-	-	0,982 (0,666)	*0,789*	-	-
Δ ОТ, см	0,020 (0,037)	*0,581*	-	-	0,026 (0,027)	*0,341*	-	-
Δ ГП, ммоль/л	-0,241 (0,232)	*0,300*	-0,139 (0,284)	*0,450*	-0,254 (0,149)	*0,089*	-0,308 (0,156)	***0,049***
Δ Статуса курения	-1,467 (0,703)	***0,037***	-2,309 (1,075)	***0,032***	0,243 (1,082)	*0,822*	-0,317 (1,397)	*0,821*
Δ Средней разовой дозы этанола, г	0,008 (0,009)	*0,347*	0,010 (0,014)	*0,469*	-0,021 (0,011)	*0,060*	-0,020 (0,015)	*0,203*
Δ Возраста, лет	1,131 (0,280)	***<0,001***	1,582 (0,412)	***<0,001***	0,850 (0,218)	***<0,001***	0,840 (0,277)	***0,002***

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1а - стандартизация по базовому возрасту и базовому фактору риска; Модель 5 - стандартизация базовому возрасту, базовым факторам риска, СД 2, ССЗ, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя

Таблица 16 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением концентрации внимания в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Изменения факторов риска	**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
	Модель 1а		**Модель 5**		**Модель 1а**		**Модель 5**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
Δ САД, мм рт. ст.	0,006 (0,008)	*0,497*	0,010 (0,011)	*0,361*	-0,006 (0,007)	*0,378*	-0,012 (0,008)	*0,141*
Δ ДАД, мм рт. ст.	0,015 (0,015)	*0,295*	-	-	-0,007 (0,013)	*0,567*	-	-
Δ ОХС, ммоль/л	0,013 (0,195)	*0,946*	0,027 (0,216)	*0,901*	0,237 (0,137)	*0,083*	0,241 (0,143)	*0,091*
Δ ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,042 (0,218)	*0,847*	-	-	0,329 (0,144)	***0,023***	-	-
Δ ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,221 (0,626)	*0,724*	-	-	-0,703 (0,491)	*0,152*	-	-
Δ ТГ, ммоль/л	-0,067 (0,265)	*0,800*	-	-	0,024 (0,212)	*0,911*	-	-
Δ ИМТ, кг/м^2	0,064 (0,066)	*0,328*	-0,104 (0,094)	*0,269*	0,091 (0,044)	***0,037***	0,121 (0,048)	***0,012***
Δ ОТ/ОБ	-3,177 (2,180)	*0,145*	-	-	1,674 (2,812)	*0,552*	-	-
Δ ОТ, см	0,010 (0,022)	*0,658*	-	-	0,033 (0,021)	*0,112*	-	-
Δ ГП, ммоль/л	-0,129 (0,137)	*0,347*	-0,174 (0,165)	*0,292*	-0,061 (0,105)	*0,564*	-0,077 (0,109)	*0,480*
Δ Статуса курения	0,336 (0,488)	*0,491*	-0,191 (0,631)	*0,762*	0,217 (0,865)	*0,802*	0,740 (0,949)	*0,436*
Δ Средней разовой дозы этанола, г	-0,004 (0,006)	*0,484*	-0,016 (0,008)	***0,049***	0,011 (0,009)	*0,256*	0,016 (0,011)	*0,136*
Δ Возраста, лет	-0,381 (0,193)	***0,048***	-0,239 (0,239)	*0,318*	-0,445 (0,180)	***0,013***	-0,180 (0,193)	*0,352*

Примечание: Модели линейной регрессии. Модель 1а - стандартизация по базовому возрасту и базовому фактору риска; Модель 5 - стандартизация базовому возрасту, базовым факторам риска, СД 2, ССЗ, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя

Результаты оценки связи уровня базовых ФР ХНИЗ с дихотомизированными показателями КФ (наиболее выраженным снижением в течение 9 лет наблюдения) представлены в таблицах 17 - 20 и на рисунках 3 - 6. Более высокий базовый уровень ГП (4 квартиль; >5,95 ммоль/л) у мужчин увеличивал шанс значимого проспективного снижения непосредственного воспроизведения, OR = 2,9 [95% CI 1,25; 6,73], (p = 0,013) (таблица 17, рисунок 3) и семантической речевой активности, OR = 2,1 [95% CI 1,02; 4,32], (p = 0,044) (таблица 19, рисунок 5) по сравнению с 1 квартилем (≤5,18 ммоль/л) независимо от других факторов. Мы округлили пороговый показатель ГП до 6 ммоль/л для дальнейшего изложения.

Курение в прошлом у мужчин независимо положительно ассоциировалось с шансом наиболее выраженного проспективного снижения показателя отсроченного воспроизведения, OR = 2,54 [95% CI 1,3; 4,98], (p = 0,007) по сравнению с некурящими (таблица 18, рисунок 4).

Средний уровень ИМТ близкий к нормальному (квартиль 2 против квартиля 1; >24,2-26,8 кг/м^2 против ≤24,2 кг/м^2) у мужчин отрицательно ассоциировался с шансом развития низкого проспективного показателя отсроченного воспроизведения, OR = 0,38 [95% CI 0,17; 0,84], (p = 0,016) (таблица 18, рисунок 4) и концентрации внимания, OR = 0,39 [95% CI 0,18; 0,88], (p = 0,023) (таблица 20, рисунок 6), полученные ассоциации не зависели от других ФР. Пороговый показатель ИМТ округлен до 24 кг/м^2 для дальнейшего изложения.

Умеренное потребление алкоголя у женщин при базовом обследовании отрицательно ассоциировалось с шансом снижения семантической речевой активности за 9 лет (таблица 19, рисунок 5). У участниц с базовой средней разовой дозой этанола из квартилей 2-3 против квартиля 1 (>0-25 г против непьющих) снижался шанс развития низкого проспективного значения семантической речевой активности, OR = 0,52 [95% CI 0,33; 0,82], (p = 0,005), из квартиля 4 против квартиля 1 (>25-90 г против непьющих), OR = 0,37 [95% CI 0,19; 0,73], (p =0,004).

Таблица 17 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем непосредственного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска		**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
		Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
САД	Q2 vs Q1	**1,779 [1,016; 3,116]**	***0,044***	2,004 [0,879; 4,568]	*0,098*	0,701 [0,434; 1,132]	*0,146*	0,581 [0,296; 1,140]	*0,114*
	Q3 vs Q1	1,420 [0,797; 2,531]	*0,234*	1,669 [0,719; 3,871]	*0,233*	0,921 [0,590; 1,436]	*0,715*	0,904 [0,494; 1,655]	*0,743*
	Q4 vs Q1	1,206 [0,681; 2,136]	*0,520*	1,160 [0,500; 2,690]	*0,730*	1,010 [0,651; 1,567]	*0,966*	0,925 [0,503; 1,701]	*0,801*
ДАД	Q2 vs Q1	1,274 [0,748; 2,171]	*0,373*	-	-	1,058 [0,681; 1,644]	*0,802*	-	-
	Q3 vs Q1	1,138 [0,666; 1,946]	*0,636*			1,115 [0,732; 1,698]	*0,614*		
	Q4 vs Q1	1,016 [0,590; 1,748]	*0,955*			0,865 [0,554; 1,350]	*0,523*		
ОХС	Q2 vs Q1	0,781 [0,394; 1,548]	*0,479*	0,917 [0,431; 1,953]	*0,823*	0,624 [0,357; 1,089]	*0,097*	0,607 [0,336; 1,096]	*0,098*
	Q3 vs Q1	0,827 [0,416; 1,643]	*0,588*	0,854 [0,385; 1,897]	*0,699*	0,637 [0,368; 1,102]	*0,107*	0,615 [0,345; 1,099]	*0,101*
	Q4 vs Q1	0,691 [0,327; 1,461]	*0,333*	0,632 [0,271; 1,475]	*0,289*	0,597 [0,342; 1,042]	*0,069*	0,627 [0,348; 1,130]	*0,120*
ХС-ЛПНП	Q2 vs Q1	0,648 [0,330; 1,272]	*0,207*	-	-	1,001 [0,578; 1,731]	*0,998*	-	-
	Q3 vs Q1	0,554 [0,274; 1,123]	*0,101*			0,699 [0,393; 1,245]	*0,224*		
	Q4 vs Q1	0,573 [0,279; 1,179]	*0,130*			0,738 [0,420; 1,298]	*0,292*		
ХС-ЛПВП	Q2 vs Q1	0,980 [0,476; 2,015]	*0,955*	-	-	**0,546 [0,307; 0,970]**	***0,039***	-	-
	Q3 vs Q1	0,706 [0,324; 1,542]	*0,383*			0,796 [0,468; 1,353]	*0,399*		
	Q4 vs Q1	1,217 [0,596; 2,485]	*0,590*			0,768 [0,442; 1,335]	*0,350*		
ТГ	Q2 vs Q1	0,667 [0,343; 1,297]	*0,233*	-	-	1,332 [0,769; 2,305]	*0,307*	-	-
	Q3 vs Q1	0,664 [0,331; 1,331]	*0,248*			0,698 [0,374; 1,303]	*0,259*		
	Q4 vs Q1	0,562 [0,264; 1,197]	*0,135*			1,105 [0,628; 1,943]	*0,729*		

Продолжение таблицы 17

Базовые факторы риска		Мужчины (n = 1198)				Женщины (n = 1955)			
		Модель 1		Модель 5		Модель 1		Модель 5	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
ИМТ	Q2 vs Q1	0,755 [0,439; 1,298]	*0,309*	0,706 [0,329; 1,518]	*0,373*	1,215 [0,764; 1,933]	*0,410*	1,152 [0,630; 2,104]	*0,646*
	Q3 vs Q1	0,808 [0,468; 1,393]	*0,443*	0,607 [0,271; 1,358]	*0,224*	1,005 [0,620; 1,628]	*0,984*	1,095 [0,592; 2,026]	*0,773*
	Q4 vs Q1	0,749 [0,427; 1,315]	*0,314*	0,558 [0,228; 1,366]	*0,202*	1,353 [0,855; 2,139]	*0,196*	1,079 [0,572; 2,035]	*0,815*
ОТ/ОБ	Q2 vs Q1	1,146 [0,630; 2,082]	*0,656*	-	-	0,667 [0,370; 1,205]	*0,180*	-	-
	Q3 vs Q1	0,790 [0,419; 1,490]	*0,467*			0,979 [0,571; 1,679]	*0,938*		
	Q4 vs Q1	0,616 [0,311; 1,220]	*0,165*			1,211 [0,721; 2,034]	*0,469*		
ОТ	Q2 vs Q1	0,769 [0,421; 1,404]	*0,392*	-	-	0,995 [0,562; 1,759]	*0,985*	-	-
	Q3 vs Q1	0,658 [0,342; 1,266]	*0,211*			1,263 [0,734; 2,173]	*0,399*		
	Q4 vs Q1	0,678 [0,363; 1,267]	*0,223*			1,278 [0,742; 2,202]	*0,377*		
Глюкоза плазмы	Q2 vs Q1	1,564 [0,735; 3,327]	*0,246*	2,171 [0,962; 4,896]	*0,062*	1,612 [0,891; 2,918]	*0,114*	1,684 [0,903; 3,138]	*0,101*
	Q3 vs Q1	1,230 [0,565; 2,678]	*0,603*	0,930 [0,373; 2,318]	*0,877*	1,433 [0,780; 2,631]	*0,246*	1,437 [0,756; 2,730]	*0,269*
	Q4 vs Q1	1,715 [0,827; 3,557]	*0,147*	**2,897 [1,247; 6,729]**	***0,013***	1,277 [0,695; 2,346]	*0,431*	1,044 [0,517; 2,110]	*0,903*
Ср. доза алкоголя	Q2 vs Q1	0,948 [0,586; 1,532]	*0,826*	1,445 [0,671; 3,111]	*0,347*	0,918 [0,622; 1,355]	*0,666*	0,996 [0,557; 1,779]	*0,988*
	Q3 vs Q1	0,904 [0,569; 1,435]	*0,668*	0,874 [0,402; 1,901]	*0,734*	-	-	-	-
	Q4 vs Q1	1,069 [0,603; 1,896]	*0,819*	1,220 [0,507; 2,936]	*0,657*	0,857 [0,520; 1,412]	*0,544*	0,614 [0,265; 1,420]	*0,254*
Курение в прошлом vs некурящих		1,549 [0,981; 2,448]	*0,061*	1,266 [0,629; 2,550]	*0,508*	0,641 [0,251; 1,637]	*0,353*	1,327 [0,440; 4,005]	*0,616*
Курение в настоящем vs некурящих		**1,605 [1,008; 2,556]**	***0,046***	1,154 [0,545; 2,446]	*0,708*	1,146 [0,573; 2,291]	*0,701*	1,275 [0,427; 3,804]	*0,664*

Примечание: Модели логистической регрессии. Модель 1 – стандартизация по возрасту; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, курению, средней разовой дозе алкоголя, образованию, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень непосредственного воспроизведения <Q1

Таблица 18 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем отсроченного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска		**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
		Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
САД	Q2 vs Q1	1,013 [0,596; 1,723]	*0,962*	0,836 [0,387; 1,807]	*0,648*	1,258 [0,784; 2,019]	*0,342*	1,395 [0,732; 2,659]	*0,312*
	Q3 vs Q1	0,994 [0,580; 1,704]	*0,982*	0,787 [0,363; 1,707]	*0,545*	1,359 [0,858; 2,152]	*0,191*	1,285 [0,678; 2,435]	*0,442*
	Q4 vs Q1	1,277 [0,769; 2,121]	*0,344*	1,234 [0,607; 2,506]	*0,562*	**1,584 [1,013; 2,479]**	***0,044***	1,409 [0,750; 2,646]	*0,287*
ДАД	Q2 vs Q1	0,719 [0,424; 1,221]	*0,222*	-	-	1,453 [0,912; 2,317]	*0,116*	-	-
	Q3 vs Q1	0,906 [0,546; 1,502]	*0,701*			**1,797 [1,160; 2,782]**	***0,009***		
	Q4 vs Q1	1,061 [0,654; 1,722]	*0,809*			**1,614 [1,033; 2,523]**	***0,036***		
ОХС	Q2 vs Q1	0,673 [0,345; 1,310]	*0,244*	0,732 [0,357; 1,501]	*0,394*	0,796 [0,454; 1,396]	*0,426*	0,935 [0,518; 1,685]	*0,822*
	Q3 vs Q1	0,844 [0,444; 1,604]	*0,604*	0,857 [0,417; 1,761]	*0,675*	0,898 [0,518; 1,555]	*0,700*	0,908 [0,506; 1,628]	*0,746*
	Q4 vs Q1	0,735 [0,371; 1,456]	*0,377*	0,782 [0,367; 1,663]	*0,522*	0,841 [0,484; 1,461]	*0,538*	0,946 [0,527; 1,698]	*0,853*
ХС-ЛПНП	Q2 vs Q1	0,968 [0,515; 1,820]	*0,920*	-	-	0,784 [0,449; 1,371]	*0,394*	-	-
	Q3 vs Q1	0,722 [0,363; 1,436]	*0,353*			0,899 [0,521; 1,549]	*0,701*		
	Q4 vs Q1	0,715 [0,359; 1,422]	*0,339*			0,736 [0,422; 1,283]	*0,280*		
ХС-ЛПВП	Q2 vs Q1	0,776 [0,389; 1,550]	*0,473*	-	-	1,050 [0,590; 1,867]	*0,869*	-	-
	Q3 vs Q1	0,734 [0,359; 1,502]	*0,398*			1,117 [0,633; 1,971]	*0,702*		
	Q4 vs Q1	1,306 [0,680; 2,509]	*0,422*			1,194 [0,676; 2,108]	*0,542*		
ТГ	Q2 vs Q1	0,937 [0,489; 1,794]	*0,845*	-	-	1,557 [0,851; 2,849]	*0,151*	-	-
	Q3 vs Q1	0,813 [0,410; 1,611]	*0,553*			1,798 [0,992; 3,258]	*0,053*		
	Q4 vs Q1	1,028 [0,518; 2,042]	*0,936*			1,494 [0,810; 2,757]	*0,198*		

Продолжение таблицы 18

Базовые факторы риска		**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
		Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
ИМТ	Q2 vs Q1	0,627 [0,371; 1,058]	*0,080*	**0,377 [0,170; 0,835]**	***0,016***	1,000 [0,645; 1,552]	*0,999*	0,920 [0,501; 1,688]	*0,787*
	Q3 vs Q1	0,804 [0,484; 1,338]	*0,401*	0,820 [0,399; 1,687]	*0,590*	0,826 [0,524; 1,301]	*0,409*	0,912 [0,497; 1,673]	*0,766*
	Q4 vs Q1	0,733 [0,438; 1,226]	*0,237*	0,632 [0,288; 1,383]	*0,250*	1,078 [0,699; 1,662]	*0,736*	1,117 [0,610; 2,046]	*0,720*
ОТ/ОБ	Q2 vs Q1	0,602 [0,318; 1,137]	*0,118*			1,049 [0,617; 1,784]	*0,859*		
	Q3 vs Q1	0,991 [0,557; 1,761]	*0,974*	-	-	0,962 [0,563; 1,645]	*0,887*	-	-
	Q4 vs Q1	0,987 [0,549; 1,772]	*0,964*			1,180 [0,702; 1,984]	*0,532*		
ОТ	Q2 vs Q1	**0,303 [0,153; 0,599]**	***0,001***			0,844 [0,491; 1,452]	*0,540*		
	Q3 vs Q1	0,750 [0,423; 1,329]	*0,325*	-	-	1,110 [0,663; 1,858]	*0,691*	-	-
	Q4 vs Q1	0,796 [0,457; 1,387]	*0,421*			1,173 [0,704; 1,953]	*0,540*		
Глюкоза плазмы	Q2 vs Q1	0,940 [0,470; 1,878]	*0,860*	1,056 [0,503; 2,218]	*0,885*	1,200 [0,672; 2,141]	*0,538*	1,057 [0,581; 1,925]	*0,856*
	Q3 vs Q1	0,904 [0,452; 1,807]	*0,775*	0,912 [0,414; 2,005]	*0,818*	1,206 [0,674; 2,157]	*0,528*	1,009 [0,549; 1,855]	*0,976*
	Q4 vs Q1	1,207 0624; 2,333]	*0,577*	1,452 [0,659; 3,196]	*0,355*	1,217 [0,684; 2,166]	*0,504*	0,910 [0,475; 1,740]	*0,775*
Ср. доза алкоголя	Q2 vs Q1	0,658 [0,410; 1,054]	*0,082*	0,686 [0,336; 1,402]	*0,301*	0,895 [0,603; 1,330]	*0,583*	1,079 [0,580; 2,008]	*0,811*
	Q3 vs Q1	0,954 [0,628; 1,449]	*0,825*	0,821 [0,426; 1,580]	*0,554*	-	-	-	-
	Q4 vs Q1	0,711 [0,399; 1,267]	*0,247*	0,766 [0,332; 1,768]	*0,532*	1,149 [0,713; 1,852]	*0,567*	1,448 [0,675; 3,109]	*0,342*
Курение в прошлом vs некурящих		**2,019 [1,301; 3,134]**	***0,002***	**2,543 [1,298; 4,982]**	***0,007***	0,608 [0,240; 1,541]	*0,294*	0,770 [0,227; 2,610]	*0,675*
Курение в настоящем vs некурящих		**1,647 [1,043; 2,600]**	***0,032***	1,717 [0,822; 3,588]	*0,151*	1,041 [0,539; 2,008]	*0,905*	1,225 [0,492; 3,050]	*0,663*

Примечание: Модели логистической регрессии. Модель 1 – стандартизация по возрасту; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, курению, средней разовой дозе алкоголя, образованию, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень отсроченного воспроизведения <Q1

Таблица 19 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем семантической речевой активности через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска		**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
		Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
САД	Q2 vs Q1	1,661 [,961; 2,868]	*0,069*	1,266 [0,648; 2,474]	*0,490*	0,874 [0,546; 1,398]	*0,573*	1,054 [0,601; 1,849]	*0,854*
	Q3 vs Q1	**2,051 [1,195; 3,520]**	***0,009***	1,513 [0,774; 2,960]	*0,226*	1,286 [0,832; 1,988]	*0,258*	1,519 [0,895; 2,576]	*0,121*
	Q4 vs Q1	**1,787 [1,033; 3,090]**	***0,038***	1,199 [0,600; 2,396]	*0,608*	1,142 [0,732; 1,782]	*0,558*	1,269 [0,735; 2,189]	*0,392*
ДАД	Q2 vs Q1	**2,216 [1,285; 3,820]**	***0,004***	-	-	1,142 [0,732; 1,781]	*0,559*	-	-
	Q3 vs Q1	**1,989 [1,142; 3,463]**	***0,015***			1,213 [0,791; 1,861]	*0,376*		
	Q4 vs Q1	**2,076 [1,198; 3,600]**	***0,009***			1,160 [0,752; 1,791]	*0,502*		
ОХС	Q2 vs Q1	0,946 [0,503; 1,777]	*0,862*	1,058 [0,542; 2,064]	*0,869*	1,047 [0,642; 1,709]	*0,853*	1,104 [0,662; 1,839]	*0,705*
	Q3 vs Q1	1,085 [0,583; 2,017]	*0,797*	1,095 [0,556; 2,156]	*0,793*	0,954 [0,583; 1,563]	*0,853*	0,990 [0,592; 1,655]	*0,969*
	Q4 vs Q1	1,464 [0,800; 2,680]	*0,217*	1,372 [0,709; 2,656]	*0,348*	0,976 [0,598; 1,592]	*0,921*	1,065 [0,637; 1,783]	*0,810*
ХС-ЛПНП	Q2 vs Q1	0,729 [0,384; 1,384]	*0,334*	-	-	0,970 [0,589; 1,595]	*0,903*	-	-
	Q3 vs Q1	1,115 [0,615; 2,021]	*0,720*			1,127 [0,692; 1,836]	*0,632*		
	Q4 vs Q1	1,137 [0,626; 2,063]	*0,674*			0,946 [0,578; 1,550]	*0,826*		
ХС-ЛПВП	Q2 vs Q1	0,833 [0,439; 1,578]	*0,574*	-	-	1,101 [0,672; 1,803]	*0,703*	-	-
	Q3 vs Q1	0,993 [0,528; 1,870]	*0,983*			1,000 [0,604; 1,655]	*0,999*		
	Q4 vs Q1	1,358 [,742; 2,485]	*0,322*			1,347 [0,824; 2,202]	*0,235*		
ТГ	Q2 vs Q1	0,833 [0,453; 1,531]	*0,556*	-	-	0,831 [0,511; 1,350]	*0,454*	-	-
	Q3 vs Q1	1,034 [0,570; 1,878]	*0,911*			0,829 [0,509; 1,350]	*0,452*		
	Q4 vs Q1	0,967 [0,521; 1,794]	*0,915*			0,820 [0,507; 1,326]	*0,419*		

Продолжение таблицы 19

Базовые факторы риска		Мужчины (n = 1198)				Женщины (n = 1955)			
		Модель 1		Модель 5		Модель 1		Модель 5	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
ИМТ	Q2 vs Q1	1,423 [0,845; 2,398]	*0,185*	0,951 [0,486; 1,860]	*0,883*	1,246 [0,812; 1,914]	*0,315*	1,261 [0,775; 2,054]	*0,351*
	Q3 vs Q1	1,279 [0,747; 2,188]	*0,369*	1,095 [0,557; 2,152]	*0,793*	0,754 [0,468; 1,212]	*0,244*	0,674 [0,390; 1,165]	*0,157*
	Q4 vs Q1	1,553 [0,916; 2,636]	*0,102*	0,913 [0,439; 1,896]	*0,807*	1,070 [0,685; 1,670]	*0,766*	0,921 [0,538; 1,576]	*0,764*
ОТ/ОБ	Q2 vs Q1	1,524 [0,859; 2,703]	*0,150*			0,857 [0,531; 1,383]	*0,527*		
	Q3 vs Q1	0,971 [0,522; 1,807]	*0,926*	-	-	0,782 [0,482; 1,270]	*0,320*	-	-
	Q4 vs Q1	**2,027 [1,161; 3,538]**	***0,013***			1,049 [0,662; 1,661]	*0,840*		
ОТ	Q2 vs Q1	0,838 [0,479; 1,465]	*0,536*			0,981 [0,602; 1,598]	*0,938*		
	Q3 vs Q1	0,807 [0,450; 1,449]	*0,473*	-	-	1,347 [0,847; 2,145]	*0,209*	-	-
	Q4 vs Q1	1,368 [0,809; 2,312]	*0,242*			1,014 [0,623; 1,651]	*0,955*		
Глюкоза плазмы	Q2 vs Q1	1,782 [0,929; 3,418]	*0,082*	1,975 [0,997; 3,911]	*0,051*	1,026 [0,627; 1,681]	*0,918*	1,048 [0,631; 1,743]	*0,855*
	Q3 vs Q1	1,135 [0,565; 2,281]	*0,722*	1,002 [0,474; 2,117]	*0,996*	1,167 [0,719; 1,892]	*0,532*	1,136 [0,687; 1,879]	*0,619*
	Q4 vs Q1	**2,246 [1,196; 4,220]**	***0,012***	**2,099 [1,019; 4,321]**	***0,044***	,846 [0,511; 1,400]	*0,514*	0,713 [0,404; 1,258]	*0,243*
Ср. доза алкоголя	Q2 vs Q1	1,100 [0,692; 1,749]	*0,687*	1,539 [0,823; 2,877]	*0,177*	**0,622 [0,425; 0,909]**	***0,014***	**0,517 [0,326; 0,818]**	***0,005***
	Q3 vs Q1	0,977 [0,627; 1,520]	*0,917*	0,939 [0,502; 1,758]	*0,845*	-	-	-	-
	Q4 vs Q1	0,943 [0,535; 1,663]	*0,839*	0,914 [0,439; 1,902]	*0,810*	**0,456 [0,272; 0,764]**	***0,003***	**0,371 [0,189; 0,732]**	***0,004***
Курение в прошлом vs некурящих		0,936 [0,605; 1,448]	*0,767*	0,741 [0,418; 1,314]	*0,306*	0,730 [0,310; 1,718]	*0,471*	1,026 [0,413; 2,548]	*0,956*
Курение в настоящем vs некурящих		1,025 [0,670; 1,566]	*0,910*	0,966 [0,545; 1,714]	*0,906*	0,432 [0,172; 1,085]	*0,074*	0,589 [0,205; 1,691]	*0,325*

Примечание: Модели логистической регрессии. Модель 1 – стандартизация по возрасту; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, курению, средней разовой дозе алкоголя, образованию, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень семантической речевой активности <Q1

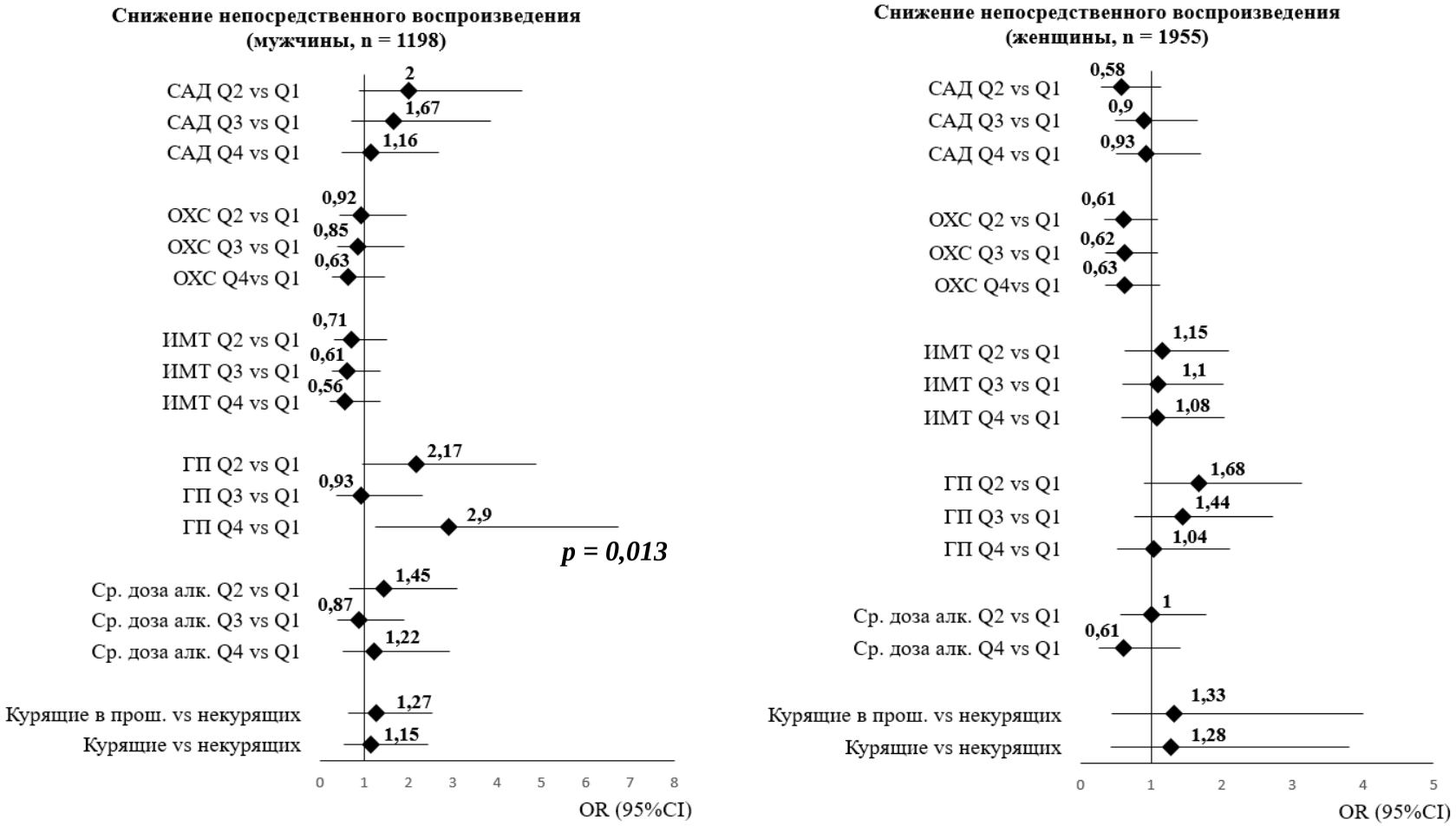
Таблица 20 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем концентрации внимания через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Базовые факторы риска		**Мужчины (n = 1198)**				**Женщины (n = 1955)**			
		Модель 1		**Модель 5**		**Модель 1**		**Модель 5**	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
САД	Q2 vs Q1	1,041 [0,594; 1,826]	*0,888*	1,145 [0,537; 2,441]	*0,726*	1,033 [0,641; 1,666]	*0,893*	0,945 [0,513; 1,741]	*0,857*
	Q3 vs Q1	0,992 [0,564; 1,744]	*0,977*	0,812 [0,364; 1,810]	*0,610*	0,786 [0,482; 1,283]	*0,336*	0,691 [0,367; 1,304]	*0,254*
	Q4 vs Q1	1,128 [0,653; 1,948]	*0,666*	1,025 [0,479; 2,193]	*0,949*	1,301 [0,824; 2,053]	*0,259*	1,385 [0,774; 2,476]	*0,272*
ДАД	Q2 vs Q1	0,845 [0,491; 1,453]	*0,542*	-	-	1,115 [0,683; 1,821]	*0,662*	-	-
	Q3 vs Q1	0,964 [0,564; 1,646]	*0,893*			1,492 [0,949; 2,346]	*0,083*		
	Q4 vs Q1	0,833 [0,486; 1,427]	*0,506*			1,306 [0,821; 2,076]	*0,260*		
ОХС	Q2 vs Q1	0,966 [0,496; 1,882]	*0,919*	1,206 [0,577; 2,521]	*0,619*	0,864 [0,503; 1,484]	*0,595*	0,813 [0,459; 1,439]	*0,477*
	Q3 vs Q1	0,918 [0,476; 1,771]	*0,798*	1,102 [0,517; 2,351]	*0,801*	0,731 [0,423; 1,263]	*0,261*	0,666 [0,375; 1,183]	*0,166*
	Q4 vs Q1	0,762 [0,367; 1,585]	*0,467*	0,806 [0,352; 1,841]	*0,608*	0,710 [0,412; 1,225]	*0,219*	0,644 [0,360; 1,155]	*0,140*
ХС-ЛПНП	Q2 vs Q1	0,962 [0,507; 1,826]	*0,905*	-	-	0,708 [0,408; 1,230]	*0,221*	-	-
	Q3 vs Q1	0,592 [0,292; 1,200]	*0,146*			0,872 [0,514; 1,478]	*0,610*		
	Q4 vs Q1	0,728 [0,362; 1,463]	*0,373*			0,587 [0,338; 1,020]	*0,059*		
ХС-ЛПВП	Q2 vs Q1	1,438 [0,695; 2,974]	*0,327*	-	-	0,808 [0,458; 1,424]	*0,461*	-	-
	Q3 vs Q1	1,043 [0,486; 2,242]	*0,914*			1,286 [0,762; 2,170]	*0,345*		
	Q4 vs Q1	1,673 [0,817; 3,426]	*0,160*			0,836 [0,472; 1,481]	*0,539*		
ТГ	Q2 vs Q1	0,608 [0,318; 1,162]	*0,132*	-	-	0,948 [0,535; 1,680]	*0,854*	-	-
	Q3 vs Q1	0,543 [0,272; 1,085]	*0,084*			1,635 [0,963; 2,777]	*0,069*		
	Q4 vs Q1	0,749 [0,375; 1,498]	*0,414*			0,757 [0,417; 1,374]	*0,360*		

Продолжение таблицы 20

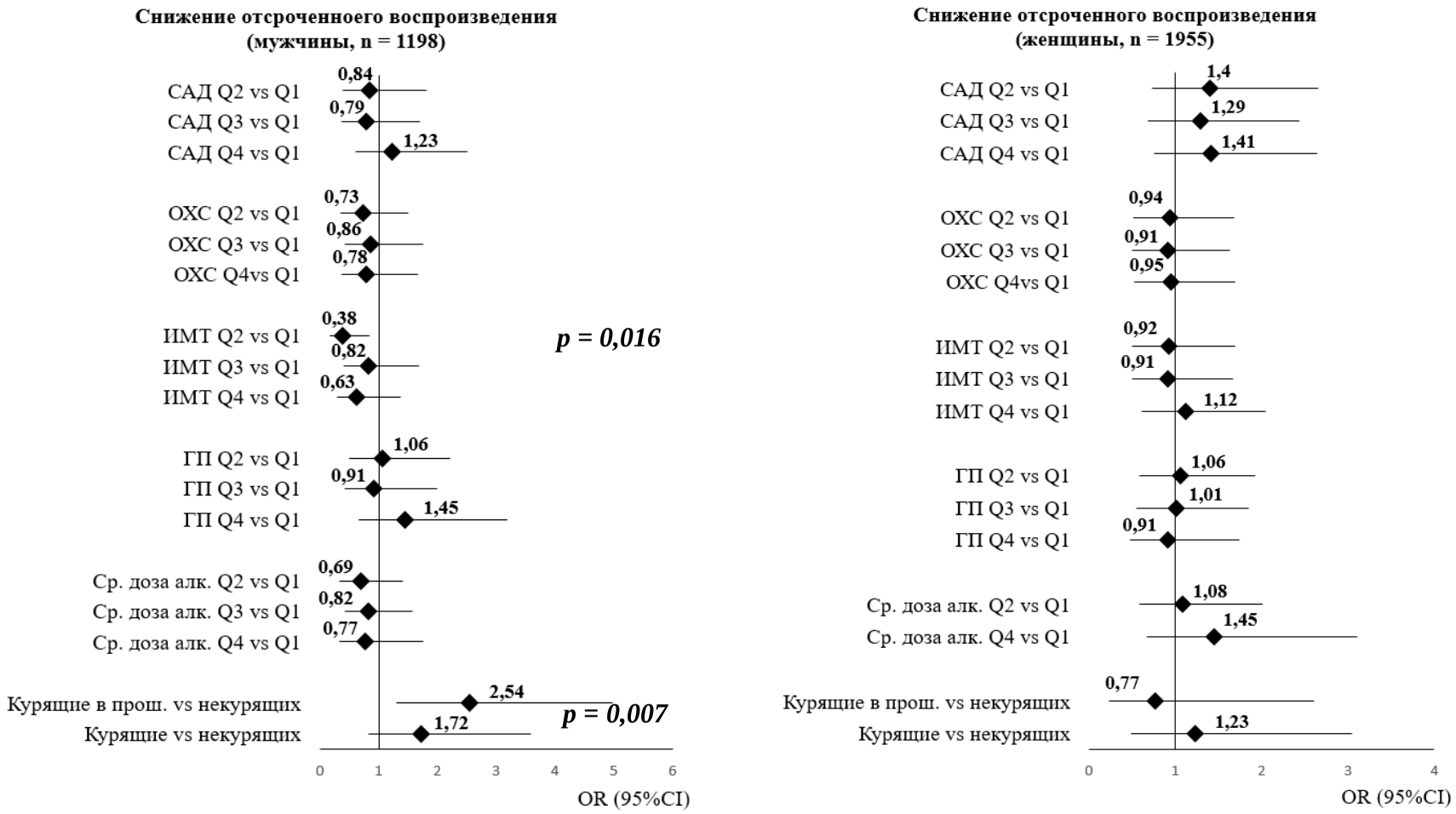
Базовые факторы риска		Мужчины (n = 1198)				Женщины (n = 1955)			
		Модель 1		Модель 5		Модель 1		Модель 5	
		OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*	OR [95% CI]	*p*
ИМТ	Q2 vs Q1	**0,528 [0,293; 0,953]**	***0,034***	**0,393 [0,176; 0,879]**	***0,023***	1,087 [0,671; 1,758]	*0,735*	1,014 [0,570; 1,803]	*0,962*
	Q3 vs Q1	0,766 [0,443; 1,326]	*0,342*	0,592 [0,277; 1,263]	*0,175*	1,227 [0,757; 1,988]	*0,406*	0,937 [0,514; 1,707]	*0,832*
	Q4 vs Q1	0,981 [0,576; 1,673]	*0,944*	0,727 [0,328; 1,611]	*0,432*	1,333 [0,826; 2,151]	*0,240*	1,188 [0,651; 2,167]	*0,574*
ОТ/ОБ	Q2 vs Q1	0,831 [0,432; 1,597]	*0,579*			0,692 [0,395; 1,214]	*0,199*		
	Q3 vs Q1	0,950 [0,500; 1,803]	*0,874*	-	-	0,846 [0,492; 1,455]	*0,546*	-	-
	Q4 vs Q1	1,592 [0,870; 2,913]	*0,132*			1,086 [,647; 1,822]	*0,756*		
ОТ	Q2 vs Q1	**0,495 [0,257; 0,952]**	***0,035***			0,601 [0,337; 1,072]	*0,086*		
	Q3 vs Q1	0,893 [0,487; ,1638]	*0,716*	-	-	1,046 [0,617; 1,773]	*0,536*	-	-
	Q4 vs Q1	0,857 [0,474; 1,549]	*0,609*			1,177 [0,703; 1,970]	*0,536*		
Глюкоза плазмы	Q2 vs Q1	1,100 [0,552; 2,192]	*0,786*	1,386 [0,659; 2,915]	*0,390*	0,925 [0,525; 1,630]	*0,788*	0,937 [0,523; 1,677]	*0,827*
	Q3 vs Q1	0,845 [0,411; 1,740]	*0,648*	0,741 [0,322; 1,707]	*0,482*	1,146 [0,660; 1,989]	*0,629*	1,105 [0,616; 1,983]	*0,738*
	Q4 vs Q1	1,276 [0,651; 2,500]	*0,478*	1,301 [0,577; 2,936]	*0,526*	1,104 [0,638; 1,911]	*0,724*	1,255 [0,677; 2,327]	*0,470*
Ср. доза алкоголя	Q2 vs Q1	0,850 [0,513; 1,409]	*0,528*	0,972 [0,469; 2,015]	*0,939*	0,808 [0,531; 1,229]	*0,319*	1,191 [0,650; 2,183]	*0,571*
	Q3 vs Q1	1,157 [0,727; 1,843]	*0,539*	1,098 [0,540; 2,233]	*0,797*	-	-	-	-
	Q4 vs Q1	1,357 [0,758; 2,431]	*0,304*	1,522 [0,687; 3,375]	*0,301*	0,864 [0,511; 1,459]	*0,584*	0,698 [0,302; 1,613]	*0,400*
Курение в прошлом vs некурящих		1,404 [0,882; 2,236]	*0,153*	1,026 [0,537; 1,957]	*0,939*	0,757 [0,296; 1,936]	*0,561*	1,287 [0,477; 3,472]	*0,618*
Курение в настоящем vs некурящих		1,462 [0,916; 2,335]	*0,111*	0,917 [0,463; 1,816]	*0,803*	1,470 [0,750; 2,880]	*0,262*	1,197 [0,448; 3,200]	*0,720*

Примечание: Модели логистической регрессии. Модель 1 – стандартизация по возрасту; Модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, курению, средней разовой дозе алкоголя, образованию, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень концентрации внимания КФ <Q1



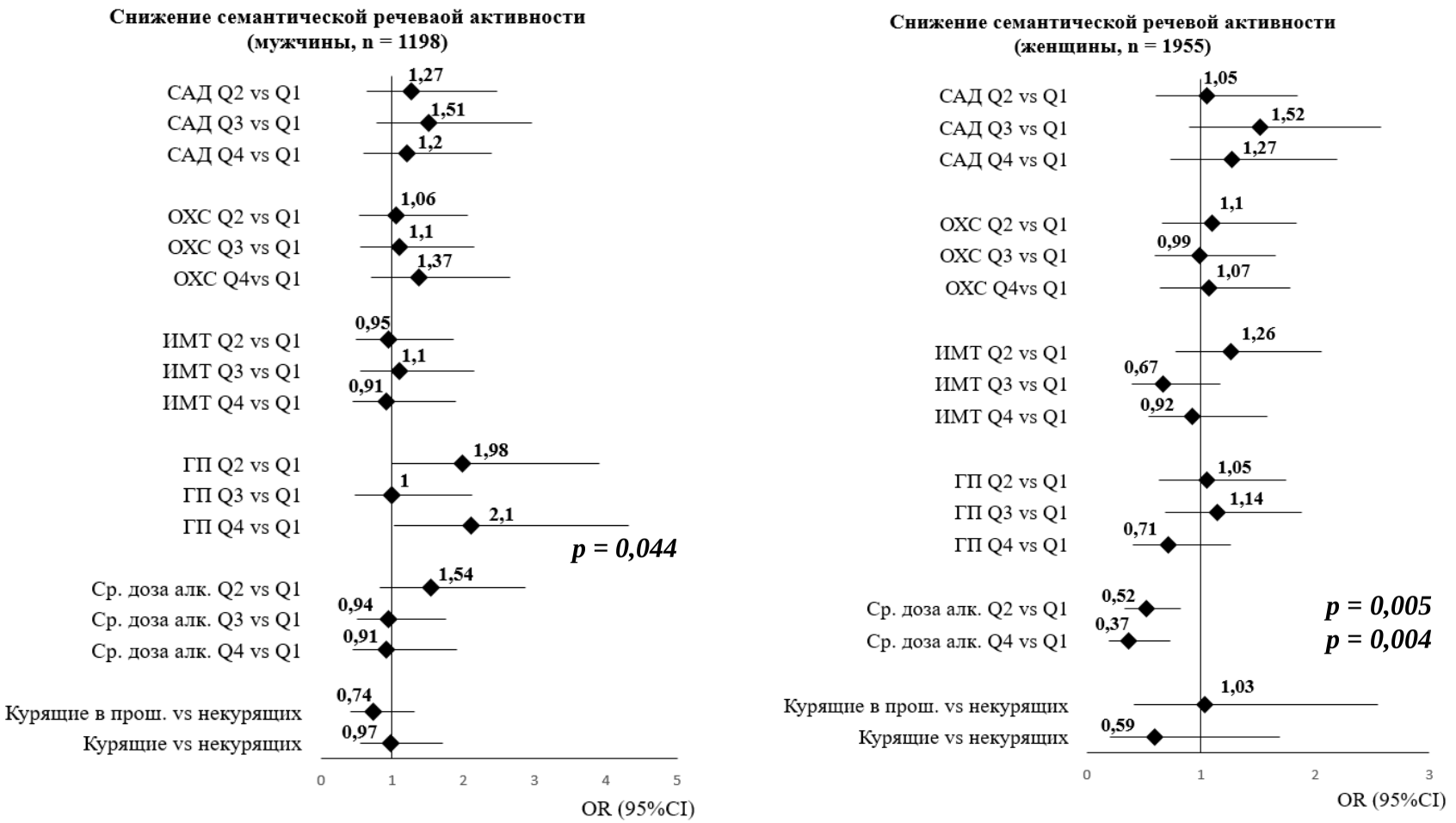
Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень непосредственного воспроизведения <Q1.

Рисунок 3 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем непосредственного воспроизведения через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет)



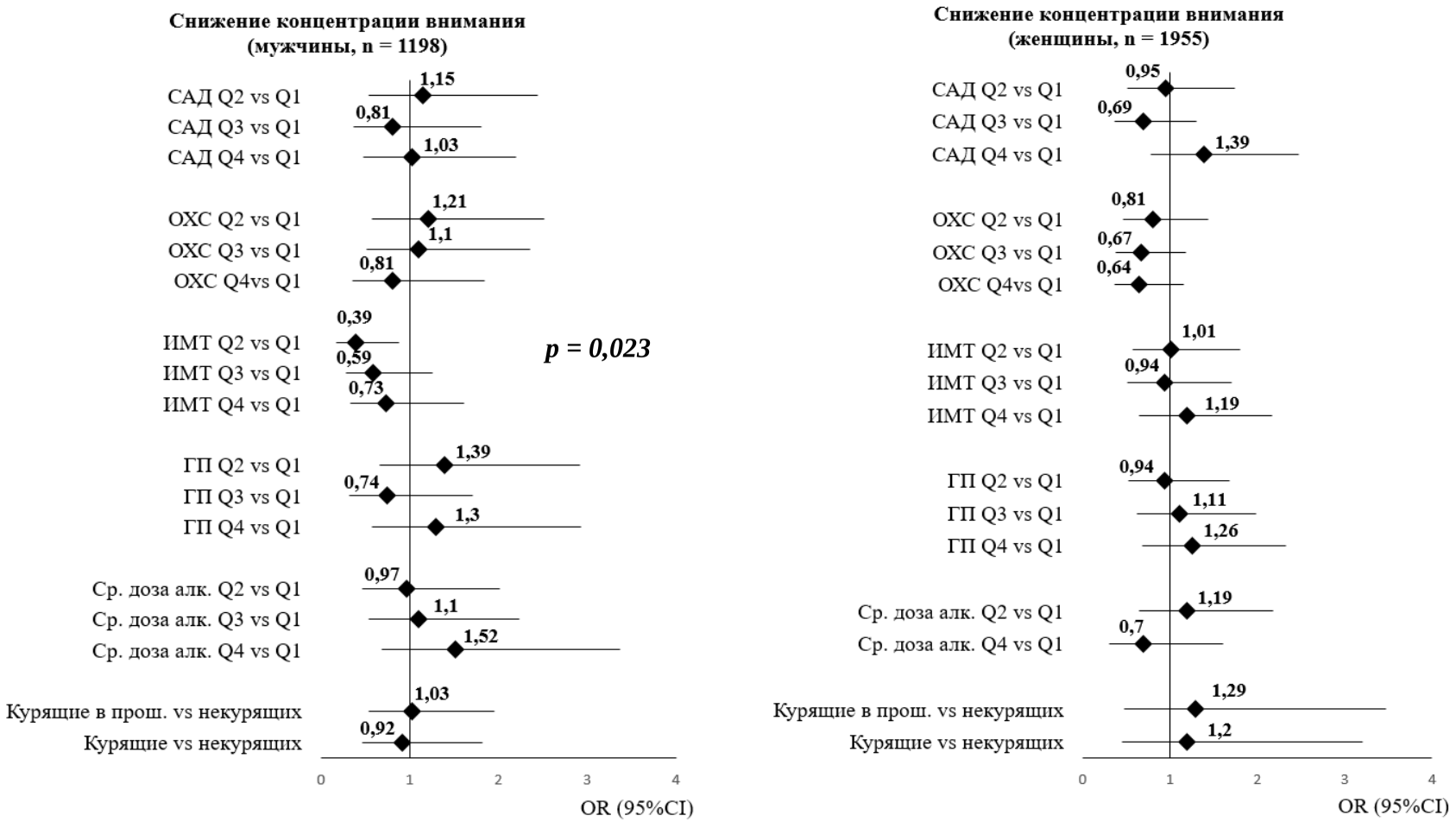
Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень отсроченного воспроизведения <Q1.

Рисунок 4 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем отсроченного воспроизведения через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет)



Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень семантической речевой активности <Q1.

Рисунок 5 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем семантической речевой активности через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет)



Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень концентрации внимания <Q1.

Рисунок 6 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем концентрации внимания через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет)

3.3 Оценка ассоциаций социально-экономических факторов с динамикой когнитивных функций за 9 лет в популяционной выборке исходного возраста 47-74 лет

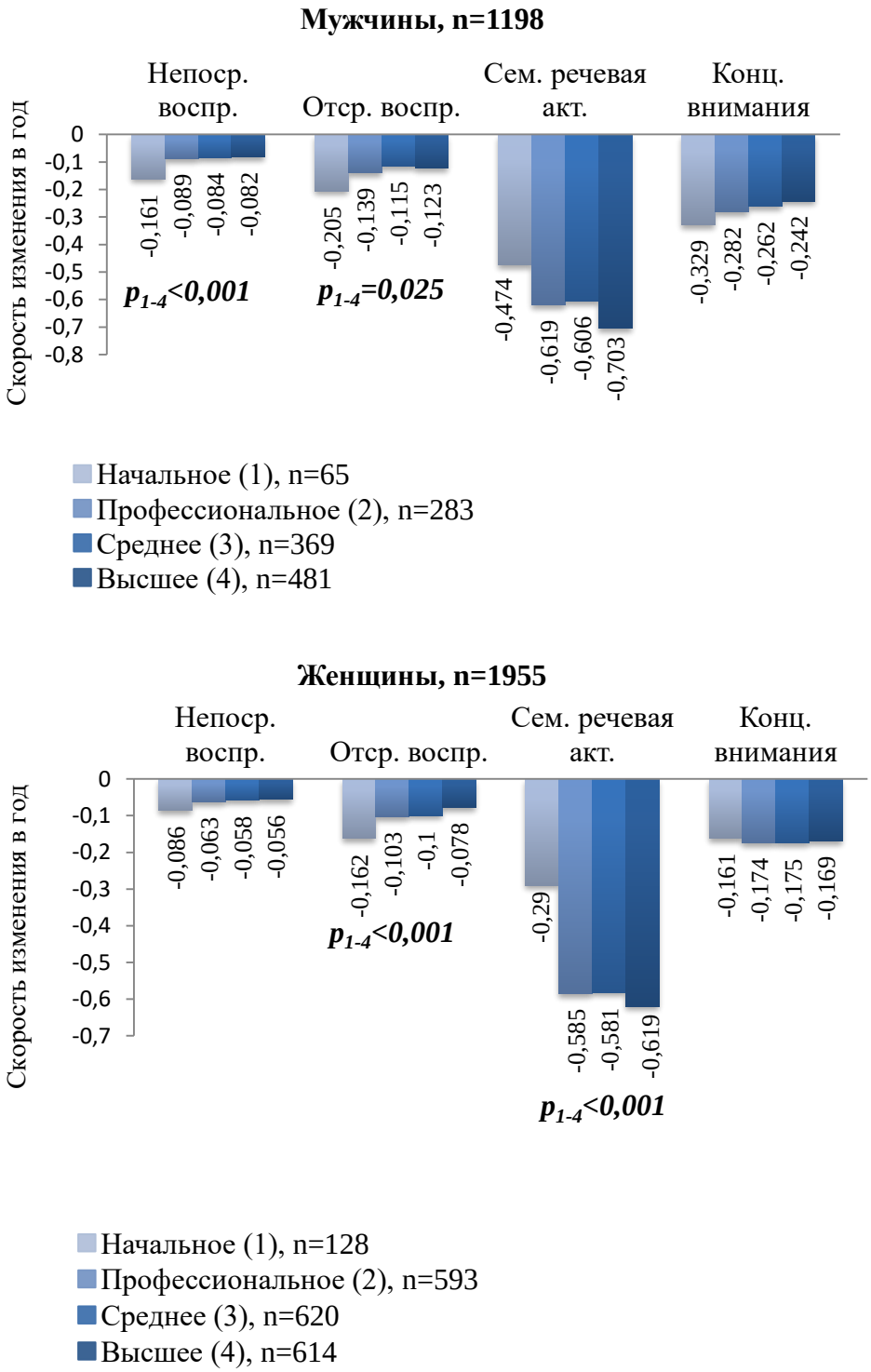
В обследованной выборке лица с высшим образованием составили 40% (481 человек) среди мужчин и 31% (614 человек) среди женщин (таблица 1). В кросс-секционных оценках на первичном и повторном обследовании участники с высшим образованием демонстрировали более высокие результаты во всех доменах КФ (p <0,001) по сравнению с лицами, имеющими более низкие уровни образования, независимо от пола и возраста (таблица 21). При сравнительной оценке динамики показателей КФ в группах с разным уровнем образования (начальное - 6%, профессиональное – 26%, среднее – 33% и высшее – 35%) выявлено значимое (p <0,001) динамическое снижение КФ во всех группах, кроме теста на концентрацию внимания у лиц с начальным образованием (таблица 21).

Результаты анализа связи уровня образования со скоростью когнитивного снижения в год представлены на рисунке 7. Возрастной регресс функции памяти был ускорен у лиц с начальным уровнем образования (у мужчин непосредственное воспроизведение, p <0,001 и отсроченное воспроизведение, p=0,025; у женщин отсроченное воспроизведение, p <0,001) по сравнению с лицами с высшим образованием, независимо от возраста. Скорость снижения семантической речевой активности у женщин с высшим образованием была выше, чем у участниц с начальным образованием (p <0,001).

Таблица 21 – Ассоциации уровня образования с показателями КФ (n = 1663, исходный возраст 47–74 лет, проспективный возраст 55–84 лет)

Уровень образования	**n**	**Непосредственное воспроизведение**			**Отсроченное воспроизведение**			**Семантическая речевая активность**			**Концентрация внимания**		
		2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	*p*	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	*p*	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	*p*	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	*p*
		M ± SD			M ± SD			M ± SD			M ± SD		
Начальное (1)	100	7,0 ± 1,2	6,2 ± 1,2	***<0,001***	7,8 ± 1,5	6,4 ± 1,8	***<0,001***	17,8 ± 7,4	14,7 ± 4,8	***<0,001***	15,4 ± 4,5	14,2 ± 5,4	*0,12*
Профессионал. (2)	432	7,7 ± 1,1	7,1 ± 1,2	***<0,001***	8,4 ± 1,5	7,4 ± 1,8	***<0,001***	21,7 ± 3,6	16,7 ± 4,7	***<0,001***	18,4 ± 4,5	16,8 ± 5,3	***<0,001***
Среднее (3)	547	7,5 ± 1,1	7,0 ± 1,2	***<0,001***	8,1 ± 1,5	7,2 ± 1,8	***<0,001***	21,5 ± 7,3	16,1 ± 4,7	***<0,001***	17,6 ± 4,4	15,9 ± 5,3	***<0,001***
Высшее (4)	584	8,2 ± 1,2	7,6 ± 1,2	***<0,001***	8,8 ± 1,5	8,1 ± 1,7	***<0,001***	24,3 ± 7,3	18,6 ± 4,7	***<0,001***	19,6 ± 4,4	18,4 ± 5,3	***<0,001***
$p_{(1-4)}$	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-
$p_{(2-4)}$	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,01***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-
$p_{(3-4)}$	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-	***<0,001***	***<0,001***	-

Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по полу и возрасту; *p* - уровень значимости различий для средних показателей КФ на базовом и повторном скрининге; $p_{(1-4)}$ - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами с начальным и высшим образованием; $p_{(2-4)}$ - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами с профессиональным и высшим образованием; $p_{(3-4)}$ - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами со средним и высшим образованием.



Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по возрасту

Рисунок 7 – Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год с уровнем образования (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

За 9 лет наблюдения в изученной выборке число экономически активных лиц снизилось у мужчин с 75% (898 человек) до 34% (403 человека), у женщин с 52% (1011 человек) до 20% (383 человека) (таблица 8). Кросс-секционные оценки показателей КФ между группами с разным статусом экономической активности на базовом и повторном обследованиях представлены в таблице 22. Экономически активные весь период наблюдения участники имели более высокие показатели КФ на базовом и повторном обследовании по сравнению с экономически неактивными весь период наблюдения лицами независимо от возраста, пола и уровня образования (p от <0,001 до 0,047), кроме показателя семантической речевой активности на повторном обследовании.

Сравнительная оценка динамики показателей КФ в группах с разным статусом экономической активности выявила значимое (p <0,001) динамическое снижение КФ во всех группах у мужчин и у женщин, кроме показателей непосредственного воспроизведения у экономически активных участниц (p = 0,063) и концентрации внимания у экономически активных на базовом скрининге (p = 0,079) и весь период наблюдения (p = 0,348) женщин (рисунок 8).

Результаты анализа связи статуса экономической активности со скоростью когнитивного снижения в год представлены на рисунке 9. Прекращение экономической активности у мужчин ассоциировалось с ускорением регресса показателей памяти (p <0,001 и p = 0,001 для непосредственного и отсроченного воспроизведения соответственно) по сравнению с экономически активными весь период наблюдения лицами независимо от возраста и уровня образования.

В обследованной выборке число одиноких по семейному статусу участников возросло за 9 лет наблюдения у мужчин с 10% (122 человека) при базовом обследовании до 16% (186 человек) при повторном обследовании, у женщин – с 41% (805 человек) до 56% (1086) соответственно (таблица 8).

Таблица 22 – Ассоциации статуса экономической активности с показателями КФ в кросс-секционном подходе на базовом и повторном скринингах (n = 1587, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Статус экономической активности	**n**	**Непосредственное воспроизведение**		**Отсроченное воспроизведение**		**Семантическая речевая активность**		**Концентрация внимания**	
		2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.
		M ± SD		M ± SD		M ± SD		M ± SD	
Экономически активные (1)	383	7,9 ± 1,3	7,4 ± 1,4	8,6 ± 1,7	7,9 ± 1,9	23,9 ± 8,2	17,8 ± 5,3	19,3 ± 5,0	17,6 ± 6,0
Прекратившие экономич. активность(2)	581	7,8 ± 1,1	7,1 ± 1,2	8,5 ± 1,5	7,5 ± 1,8	22,3 ± 7,4	16,7 ± 4,8	18,5 ± 4,5	17,2 ± 5,4
Экономич. неактивные (3)	623	7,6 ± 1,3	7,1 ± 1,4	8,2 ± 1,7	7,3 ± 2,0	21,4 ± 8,4	16,8 ± 5,4	17,7 ± 5,1	16,5 ± 6,1
$p_{(1-2)}$	-	*0,683*	***0,006***	*0,999*	***0,004***	***0,006***	***0,003***	***0,031***	*0,944*
$p_{(1-3)}$	-	***0,007***	***0,005***	***0,011***	***0,001***	***<0,001***	*0,050*	***<0,001***	***0,047***
$p_{(2-3)}$	-	***0,037***	*0,999*	***0,014***	*0,572*	*0,183*	*0,999*	***0,041***	*0,156*

Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по полу, возрасту и уровню образования; $p_{(1-2)}$ - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами экономически активных и прекративших экономическую активность участников; $p_{(1-3)}$ - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами экономически активных и экономически неактивных участников; $p_{(2-3)}$ - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами прекративших экономическую активность и экономически неактивных участников.

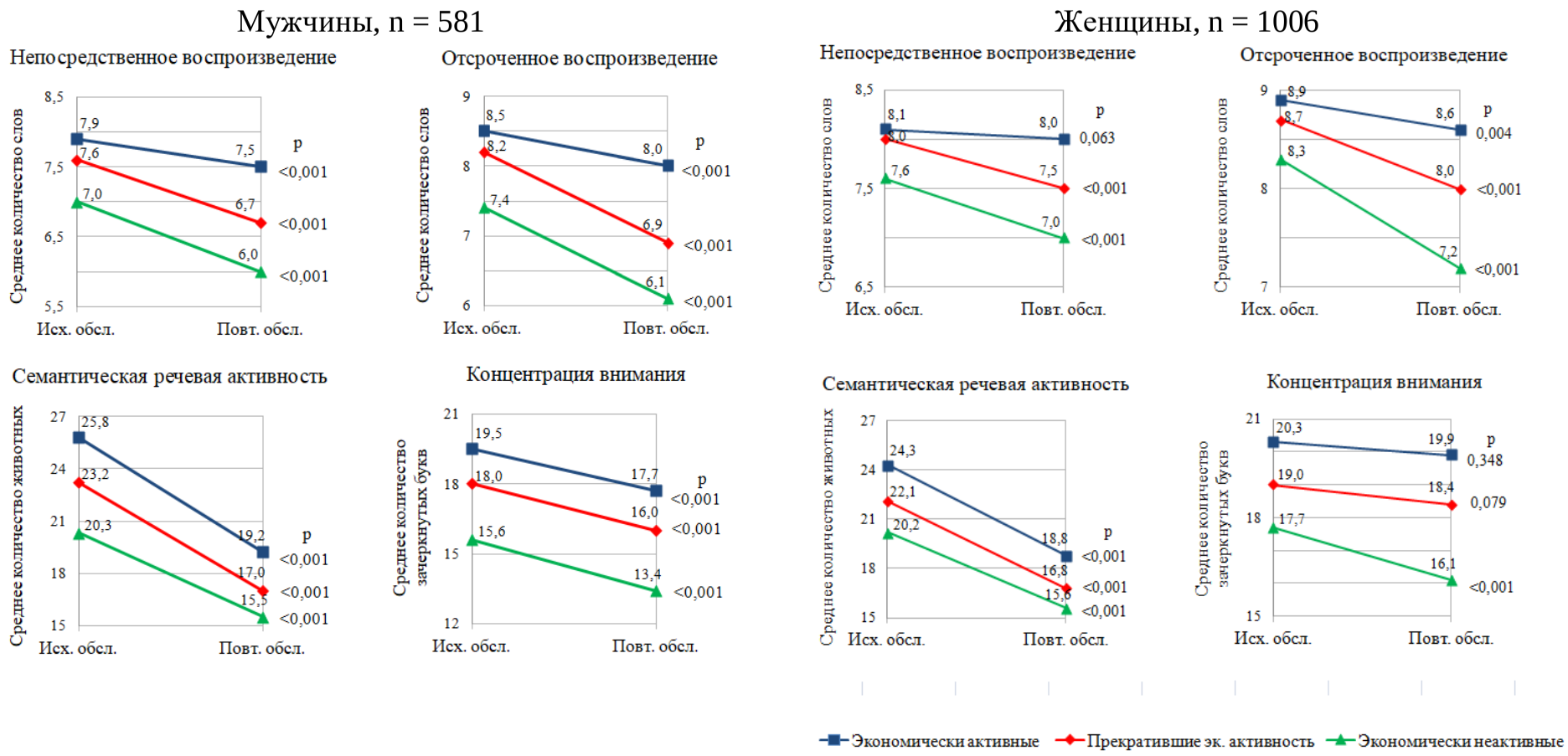
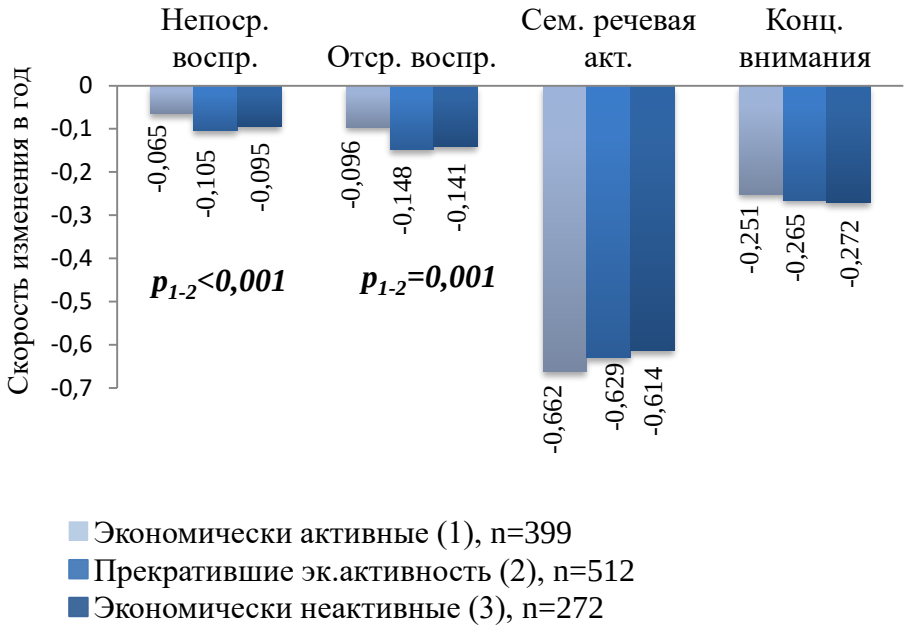
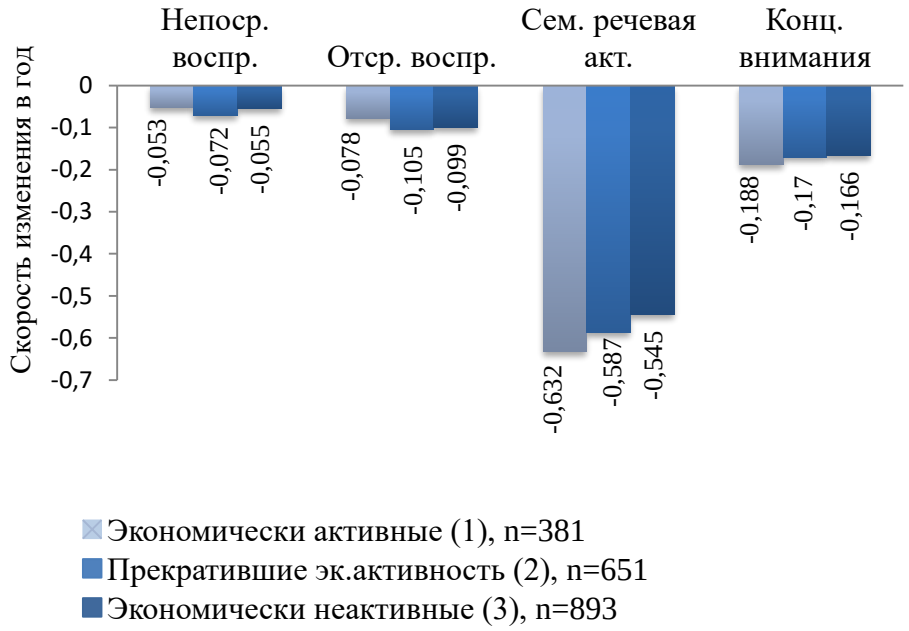


Рисунок 8 – Динамика показателей КФ за 9 лет наблюдения в группах с разным экономическим статусом (n = 1587, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Мужчины, n=1183



Женщины, n=1925



Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по возрасту и уровню образования

Рисунок 9 – Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год со статусом экономической активности (n = 3108, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Кросс-секционные оценки показателей КФ между группами с разным семейным статусом на базовом и повторном обследованиях представлены в таблице 23. У неодиноких женщин показатели памяти (непосредственное воспроизведение – p = 0,034 и 0,033; отсроченное воспроизведение – p = 0,021 и 0,049 на базовом и повторном обследовании соответственно), семантической речевой активности (p = 0,009 на исходном обследовании) и концентрации внимания (p = 0,037 на повторном обследовании) были выше, чем у одиноких участниц исследования независимо от возраста, уровня образования, САД, ИМТ и статуса курения. У мужчин в кросс-секционных оценках на исходном и повторном обследованиях не было выявлено значимых различий показателей КФ между группами одиноких и неодиноких участников.

Результаты оценки динамики показателей КФ за 9 лет наблюдения в группах с разным семейным статусом представлены на рисунке 10. У лиц обоего пола выявлено значимое динамическое снижение во всех доменах КФ за наблюдаемый период времени. Регресс показателей отсроченного воспроизведения у мужчин, изменивших за наблюдаемый период семейный статус на «неодинокие», был на уровне тенденции (p = 0,054). Существенная отрицательная динамика исследованных когнитивных доменов (p <0,001) за 9 лет выявлена у лиц обоего пола, одиноких при повторном обследовании и в течение всего периода наблюдения.

Результаты анализа связи семейного статуса со скоростью когнитивного снижения в год представлены на рисунке 11. При оценке скорости изменения КФ в год в условиях стандартизации по возрасту, образованию, САД, ИМТ и курению не было выявлено значимых отличий в группах с разным семейным статусом у участников исследования обоего пола, кроме теста на речевую беглость у женщин. Неодинокие весь период наблюдения женщины имели более высокий темп снижения в тесте на семантическую речевую активность (p = 0,007) по сравнению с одинокими весь период наблюдения участницами исследования независимо от возраста и других ФР.

Таблица 23 – Ассоциации семейного статуса с показателями КФ в кросс-секционном подходе на базовом и повторном скринингах (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

Семейный статус	**n**		**Непосредственное воспроизведение**		**Отсроченное воспроизведение**		**Семантическая речевая активность**		**Концентрация внимания**	
	2006 - 2008гг	2015 - 2017гг	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.	2006 - 2008 гг.	2015 - 2018 гг.
			M ± SD		M ± SD		M ± SD		M ± SD	
Мужчины										
Одинокие	122	186	7,6 ± 1,2	6,7 ± 1,4	8,1 ± 1,7	6,8 ± 1,9	23,4 ± 7,8	17,2 ± 5,1	18,1 ± 4,3	15,1 ± 4,9
Неодинокие	1070	1006	7,5 ± 1,2	6,7 ± 1,4	8,1 ± 1,7	6,9 ± 1,9	23,3 ± 7,8	17,1 ± 5,1	17,9 ± 4,3	15,6 ± 4,8
p	***<0,001***		*0,329*	*0,719*	*0,865*	*0,302*	*0,832*	*0,637*	*0,619*	*0,222*
Женщины										
Одинокие	805	1086	7,8 ± 1,1	7,2 ± 1,3	8,4 ± 1,5	7,6 ± 1,8	21,6 ± 7,5	16,3 ± 4,6	18,6 ± 4,8	17,0 ± 5,3
Неодинокие	1144	851	7,9 ± 1,1	7,4 ± 1,3	8,6 ± 1,5	7,8 ± 1,8	22,6 ± 7,5	16,7 ± 4,7	18,9 ± 4,8	17,5 ± 5,3
p	***<0,001***		***0,034***	***0,033***	***0,021***	***0,049***	***0,009***	*0,128*	*0,205*	***0,037***

Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по возрасту, уровню образования, систолическому АД, ИМТ, статусу курения; p - уровень значимости различий для средних показателей КФ между группами одиноких и неодиноких участников.

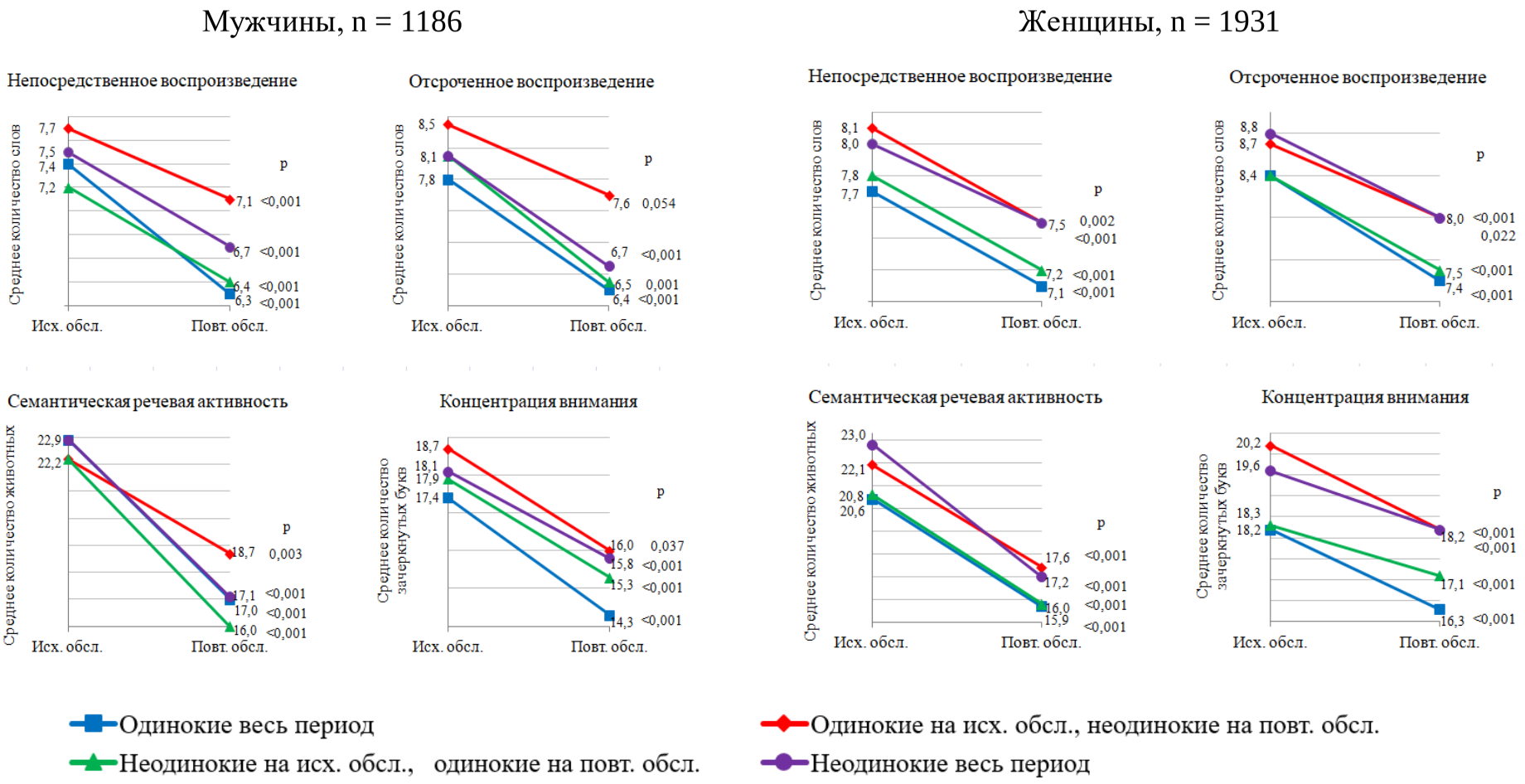
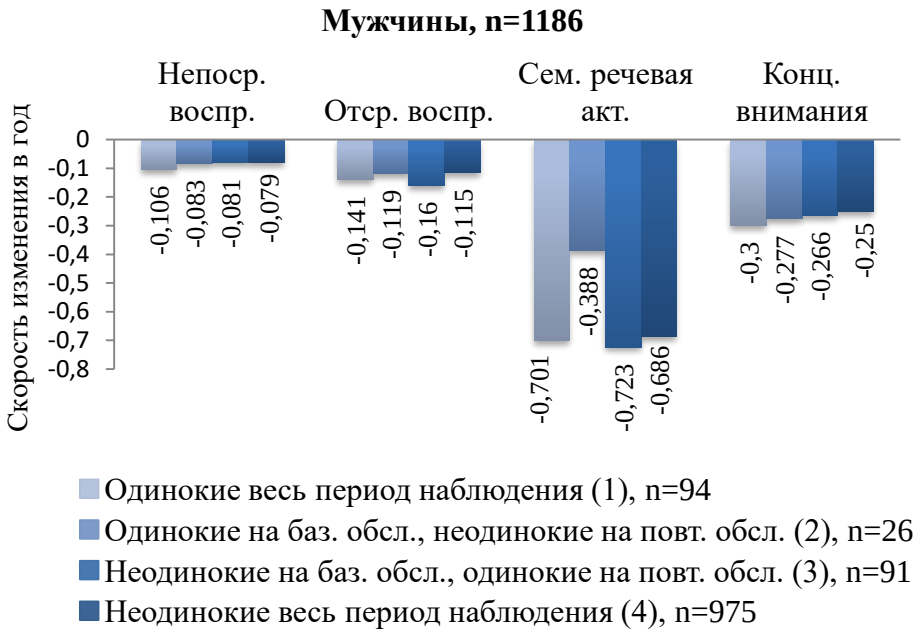
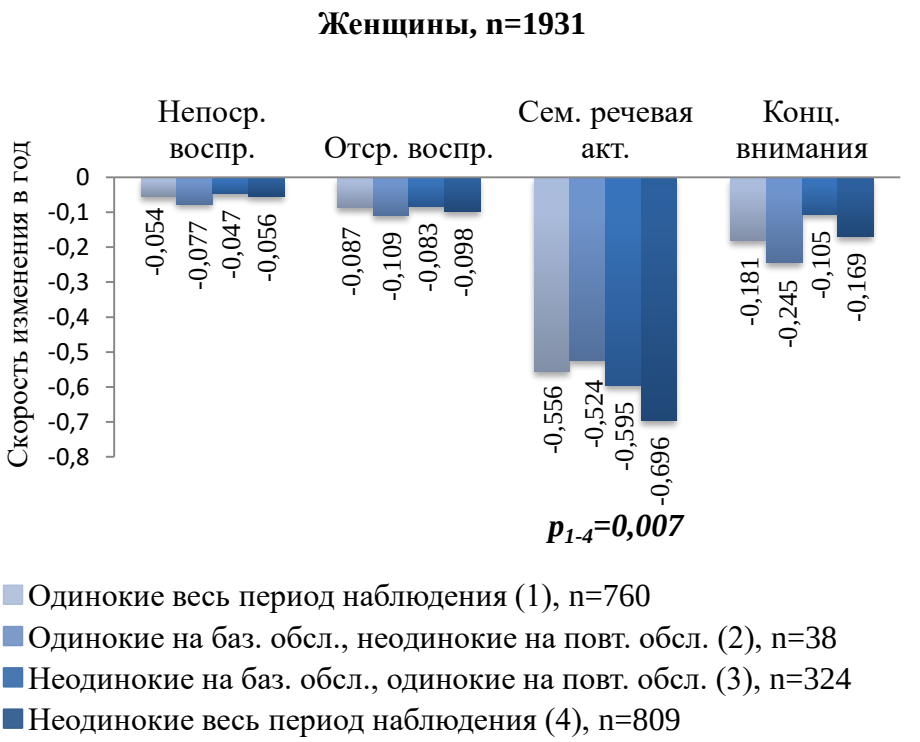


Рисунок 10 – Динамика показателей когнитивных функций за 9 лет наблюдения в группах с разным семейным статусом (n = 3117), исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)





Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по возрасту, уровню образования, систолическому АД, ИМТ, курению

Рисунок 11 – Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год с семейным статусом (n = 3117, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Основные факторы риска ХНИЗ и когнитивные функции в популяции

В рамках настоящей работы в неселективной российской популяционной выборке 55 - 84 лет (г. Новосибирск) по результатам кросс-секционного анализа выявлен ряд ассоциаций между основными факторами риска ХНИЗ и КФ. По данным нашего исследования кардиометаболические факторы риска (САД, ГП, ОТ/ОБ) отрицательно ассоциированы с показателями исследованных доменов КФ, эти результаты согласуются с данными ряда исследований [21; 63; 132; 201]. Например, в Third National Health and Nutrition Examination Survey у лиц обоего пола 60 - 69 лет высокое АД и АГ были связаны с более низкими показателями КФ [121]. Согласно выводам систематического обзора G. Forte., 2020 наличие АГ у лиц без деменции или инсульта ассоциировалось со снижением показателей, как глобальной КФ, так и конкретных доменов (память, речь, исполнительные функции, внимание, скорость обработки информации, зрительно-пространственные функции) независимо от пола, образования, наличия сахарного диабета и депрессии, но эта ассоциация была связана с возрастом [63]. Под влиянием гипертонии происходит нарушение структуры церебральных кровеносных сосудов и цереброваскулярных механизмов регуляции [60]. Снижение эластичности артерий и связанные с этим структурные и функциональные изменения могут привести к нарушению метаболизма головного мозга и дисфункции нейронов [76; 199].

Выявленная в нашем исследовании негативная связь уровня ГП с КФ соответствует данным ряда работ, подтверждающих связь повышенного уровня ГП с низкими показателями непосредственного воспроизведения и исполнительной функции [132], скоростью обработки информации и исполнительной функции [130], показателями памяти [90]. Даже при отсутствии манифестного СД 2 или нарушения толерантности к глюкозе, хронически повышенный уровень глюкозы в крови оказывает негативное влияние на КФ,

возможно, опосредованное структурными изменениями гиппокампа, имеющего отношение к обучению [51; 90].

Обнаруженная нами отрицательная ассоциация ОТ/ОБ с показателями когнитивной сферы согласуется с результатами кросс-секционного исследования выборки 9087 человек в возрасте 60 лет и старше из Китая. Повышение ОТ/ОБ на 0,1 у лиц с ИМТ> 25,3 кг/м^2 увеличивало риск возникновения когнитивных нарушений (OR = 1,39, [95% CI 1,13; 1,70]) [201]. Z. Liu. et al., 2019 пришли к выводу, что ожирение по ИМТ и центральное ожирение по ОТ и/или ОТ/ОБ имеют комбинированный эффект на риск развития когнитивных нарушений у пожилых людей, при этом ОТ/ОБ имеет более сильную связь со снижением КФ, чем ОТ [106]. Эта ассоциация увеличения жировой ткани с когнитивными нарушениями опосредована гормонами жировой ткани и адипокинами [92].

По результатам нашего анализа выявлена положительная ассоциация липидов крови с КФ. Прямая независимая связь уровня ОХС с функцией памяти и концентрацией внимания, и независимая от возраста связь с семантической речевой активностью была характерна для женщин. Сходные результаты получены при исследовании когорты Framingham Heart Study, обнаружена значимая положительная линейная связь между уровнем общего холестерина и показателями беглости речи, концентрации внимания, абстрактного мышления и составной шкалой, измеряющей несколько когнитивных доменов. Лица с «желаемым» уровнем ОХС (<200 мг/дл) демонстрировали худшие результаты КФ, чем лица с «погранично-высоким» уровнем ОХС (200–239 мг/дл) и лица с высоким уровнем ОХС (≥240 мг/дл). [57]. В исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) у лиц 65 лет и старше более высокий уровень ОХС являлся независимым предиктором относительно лучшего уровня общей КФ и более высокого уровня скорости обработки информации в течение 6 лет наблюдения [171]. Снижение уровня ОХС при старении может сопровождать хронические заболевания, нарушения питания или всасывание питательных веществ, а также диагностированные или скрытые злокачественные новообразования, которые в свою очередь, могут быть связаны с ухудшением КФ

[174]. Выявленная нами положительная связь уровня ХС-ЛПВП с семантической речевой активностью у лиц обоего пола и показателями памяти у женщин была значима в условиях стандартизации по возрасту. В кросс-секционном анализе Maine-Syracuse Longitudinal Study обнаружили положительную связь уровня ХС-ЛПВП с показателями глобальной когнитивной функции, рабочей памятью и краткой шкалой оценки психического статуса. Участники старше 60 лет с уровнем ХС-ЛПВП ≥60 мг/дл имели самые высокие баллы по всем когнитивным показателям [53].

По нашим данным курение было отрицательно связано со средним показателем памяти у мужчин и с показателями концентрации внимания у лиц обоего пола. Эти результаты согласуются с литературными данными наблюдательных исследований об ассоциации курения в настоящем или прошлом с ухудшением КФ [31; 29]. Предполагают, что токсины сигаретного дыма приводят к нейровоспалению и церебральному окислительному стрессу за счет активации микроглии, нарушая проводящие пути в головном мозге и инициируя патофизиологические процессы, такие как отложение амилоида, повреждение и потеря нейронов [73].

В исследованной популяционной выборке положительная связь частоты потребления алкоголя со всеми исследованными доменами КФ была обнаружена только у женщин. Вероятно, это связано с невысокой частотой потребления алкоголя у женщин (около 70% - 1-3 раза в месяц или менее 1 раза в месяц) и относительно низкой средней разовой дозой этанола (Median = 17,5 г) по сравнению с мужчинами (таблица 1). Полученные нами результаты согласуются с более ранними (2006-2008 гг.) данными исследования когорты HAPIEE, согласно которым, умеренно употребляющие алкоголь женщины демонстрировали лучшие показатели КФ [81]. Польза легкого и умеренного употребления алкоголя для КФ была отмечена как у пожилых мужчин и женщин [118; 30], так и у лиц старческого возраста [24]. В работе M. Kumari et al., 2014, основанной на данных шести крупных европейских популяционных когорт (более 34 000 участников) лица, употреблявшие алкоголь, имели более высокие показатели КФ

(непосредственного и отсроченного воспроизведения, семантической речевой активности, скорости обработки информации) по сравнению с лицами, не употреблявшими алкоголь. Однако менделевский рандомизационный анализ не выявил убедительных доказательств причинно-следственной связи между потреблением алкоголя и КФ, возможно, из-за ограниченной мощности [99]. В кросс-секционном исследовании в японской выборке лиц в возрасте ≥75 лет выявлена положительная независимая связь частоты употребления алкоголя, но не разовой дневной дозы этанола с КФ. Участники, употреблявшие алкоголь умеренно часто (1-6 раз в неделю), имели более высокие оценки КФ, чем непьющие или пьющие ежедневно. Авторы исследования предположили, что такую связь можно объяснить, ассоциацией употребления алкоголя с социальными факторами, например, социальной активностью [24]. В то же время, в реализации данной связи нельзя исключить «обратную причинную связь», когда лица, обладающие как лучшими показателями здоровья в целом, так и нейрокогнитивной сферы, чаще и регулярнее потребляют алкоголь по сравнению с непьющими в силу плохого здоровья [99; 24].

4.2 Ассоциации изменений основных факторов риска ХНИЗ за 9 лет с динамикой когнитивных функций в популяции при старении

По данным нашего проспективного исследования от возраста 47-74 до 55-84 лет выявлен негативный эффект более высокого базового уровня САД и прироста уровней САД и ДАД при учете возраста (САД у мужчин, Δ САД у женщин и Δ ДАД у лиц обоего пола) на 9-летний регресс показателей КФ. Полученные результаты в отношении связи АД с КФ согласуются с результатами, полученными нами в кросс-секционном подходе, и литературными данными [97; 33; 63]. Например, в проспективном национальном исследовании США (22 164 участника в возрасте ≥45 лет, медиана наблюдения - 8,1 года) выявлена связь ускоренного возрастного снижения общей КФ за 8 лет с более высоким уровнем САД, более низким ДАД и более высоким пульсовым давлением при базовом измерении ($p < 0,001$). У мужчин, по сравнению с женщинами, наблюдалась связь высокого САД с ускорением регресса функции обучения ($p = 0,04$). Ассоциаций

АД со снижением вербальной памяти и исполнительной функции после учета влияния возраста не было обнаружено [101]. В проспективном исследовании ELSA (English Longitudinal Study of Ageing) в Англии изучали связи между сердечно-сосудистым риском и снижением КФ в выборке 8780 участников в возрасте 50 лет и старше (средний возраст базового обследования - 62,5 года (55% - женщины). Была выявлена независимая ассоциация высоких уровней САД и ДАД с более низкими показателями общей КФ и памяти через 8 лет наблюдения. Уровень САД ≥160 мм рт. ст. был связан с более низкой общей КФ (ß = −1,26; p <0,05) и памятью (ß = −1,16; p <0,05) за 8 лет наблюдения [55]. В основе отрицательной связи между высоким АД и когнитивной дисфункцией предполагают несколько механизмов. Длительное воздействие высокого АД вызывает как структурные, так и функциональные цереброваскулярные изменения [83]. Происходит нарушение структуры сосудистой стенки крупных, средних и мелких сосудов головного мозга и функции эндотелиальных клеток, нейроваскулярное разобщение и расстройство церебральной ауторегуляции, что может вызывать гибель нейронов и синаптическую дисфункцию, способствуя снижению КФ [85; 149; 167].

В нашем исследовании обнаружено, что курение при базовом обследовании и сохранение статуса курящего в динамике было независимо ассоциировано с ускорением регресса показателей КФ за 9 лет. Эти результаты согласуются с данными логистического регрессионного анализа об увеличении шанса 9-летнего снижения отсроченного воспроизведения в 2,5 раза у курящих в прошлом мужчин. Вероятно, связь с курящими в настоящем может быть недооценена из-за более высокого риска смерти и прекращения курения на фоне ухудшения здоровья среди курильщиков. Полученные нами данные о негативном влиянии курения на КФ при старении согласуются с литературными данными [31; 120; 79; 137]. В проспективном исследовании когорты из Норвегии (n = 5033,) курение было независимо связано с более низкими показателями когнитивных тестов за 7 лет наблюдения [33]. Согласно результатам исследования, National Health and Aging Trend Study (NHATS) в США среди лиц 65 лет и старше, курение может

иметь долгосрочное влияние на исполнительные функции и память у пожилых людей. Курение в настоящее время связано с увеличением риска нарушения исполнительных функций по сравнению с бывшими курильщиками (17% против 1%) [29]. S. Sabia et al., 2012 в анализе данных Whitehall II Cohort Study (7236 участников, исходного возраста 44-69 лет), включавшем 6 оценок статуса курения за 25 лет и 3 оценки КФ за 10 лет, обнаружили ускоренное снижение КФ у курящих в настоящее время по сравнению с никогда не курившими мужчинами (средняя разница в 10-летнем снижении общей КФ -0,09 [95% CI -0,15; -0,03] и исполнительной функции -0,11 [95% CI -0,17; -0,05]). Мужчины, которые бросили курить в течение 10 лет, предшествовавших первому когнитивному исследованию, по-прежнему подвергались риску более выраженного снижения КФ, особенно исполнительной функции (-0,08 [95% CI -0,14; -0,02]). 10-летнее снижение КФ у бывших курильщиков в прошлом в течение длительного времени (≥10 лет) не отличалось от возрастного регресса КФ у никогда не куривших. У женщин снижение когнитивных функций не зависело от статуса курения [140]. Курение может иметь как прямое, так и косвенное (опосредованное сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями), отрицательное воздействия на КФ. Табачный дым увеличивает окислительный стресс в мозге и других органах и вызывает воспалительную реакцию, которая может прямо или косвенно способствовать развитию атеросклероза и патологии нервной ткани [164].

По результатам нашего исследования, выявлено, что более низкий базовый уровень ИМТ у мужчин и снижение Δ ИМТ за 9 лет у женщин были связаны с ускоренным регрессом показателей КФ независимо от возраста, образования и других факторов. Низкое значение базового уровня ИМТ Q1 (округленно <24 кг/м^2) у мужчин было ассоциировано с увеличением шанса значимого 9-летнего снижения показателей отсроченного воспроизведения и концентрации внимания в 2,6 раза по сравнению с мужчинами с базовым ИМТ Q2 (>24,2-26,8 кг/м^2). Схожие с нашими результаты о протективной роли более высокого ИМТ на КФ у пожилых лиц получены в ряде исследований [206; 93; 62]. Например, в проспективном исследовании в США на материале когорт Minority Aging

Research Study и Rush Memory and Aging Project (2134 участника, в возрасте ≥53 лет, средний возраст = 77,9 года, 6 лет (SD = 4) наблюдения) более низкий исходный ИМТ был связан с ускоренным темпом снижения за 6 лет общей КФ (p = 0,002), семантической памяти (p <0,001) и эпизодической памяти (p = 0,004), но не рабочей памяти, скорости восприятия или зрительно-пространственных функций (все p >0,08) [34]. По данным ретроспективного когортного исследования в Великобритании (1 958 191 человека из the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD) в возрасте ≥40 лет, средний возраст на исходном обследовании - 55 лет, медиана последующего наблюдения — 9,1 года) лица с ИМТ <20 кг/м^2 имели на 34% выше риск развития деменции по сравнению с лицами с нормальным ИМТ. Риск развития деменции снижался для каждой возрастающей категории ИМТ, при этом у людей с ИМТ >40 кг/м^2 риск развития деменции был на 29% ниже, чем у людей со здоровым весом. Эти закономерности сохранялись в течение двух десятилетий наблюдения после поправки на потенциальные искажающие факторы и учета J-образной связи ИМТ со смертностью [133]. Результаты долгосрочного наблюдения когорты Health and Retirement Study (n = 7029) предполагают наличие обратной причинно-следственной связи, в соответствии с которой, избыточный вес у лиц среднего возраста 58 лет предсказывал лучшие показатели памяти через 6–16 лет (β = 0,012, [95% CI 0,001; 0,023]). Снижение ИМТ предсказывало более низкие показатели памяти в последующие 12 лет наблюдения (β = -0,026, [95% CI -0,041; -0,011]), а более низкие показатели памяти в среднем возрасте 60 лет предсказывали более быструю годовую скорость снижения ИМТ во время наблюдения (β = -0,158 на кг/м^2 в год, [95% CI -0,223; -0,094]). Авторы связывают потерю веса с продромальным периодом деменции, начинающемся за десятилетия до диагностики выраженных когнитивных нарушений [162].

По результатам нашего анализа в изучаемой выборке не выявлено связей между базовым уровнем ОХС и исследованными КФ. Снижение уровня Δ ОХС за 9 лет от среднего возраста 60 лет у мужчин было связано с более высоким темпом возрастного снижения показателя непосредственного воспроизведения. Наши

результаты о возможном негативном эффекте долгосрочного снижения ОХС на динамику КФ при старении согласуются с данными других исследований [103; 174]. В проспективном исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam (n = 1181, возраст ≥65 лет), низкий уровень ОХС на исходном обследовании отрицательно ассоциировался с общей КФ (p =0,012) и со скоростью обработки информации (p =0,045) за 6 лет наблюдения. Авторы этого исследования предлагают рассматривать более низкий уровень ОХС у пожилых людей, как маркер старческой астении, предсказывающий ухудшение когнитивного функционирования [171]. В продольном исследовании в Финляндии изучали изменения уровней ОХС в течение 21 года (в когорте n = 1449, от среднего возраста 50,4 ± 6,0 лет до 71,3 ± 4,0 лет) и их связь с КФ в пожилом возрасте. Высокий уровень ОХС в среднем возрасте был фактором риска более тяжелых когнитивных нарушений в позднем возрасте. Однако, при проспективном измерении уровни ОХС у лиц с когнитивными нарушениями и без них значимо не отличались. Умеренное снижение ОХС от среднего до пожилого возраста (на 0,5 - 2 ммоль/л) было связано с риском ухудшения когнитивного статуса в позднем возрасте, независимо от возраста, времени наблюдения, пола, образования, базового ОХС, изменения ИМТ, генотипа APOE ε4, инфаркта миокарда/инсульта/СД 2 и гиполипидемической терапии [153]. Предполагают, что снижение уровня ОХС и степень этого снижения при старении может быть с одной стороны проявлением хронической патологии или злокачественного новообразования, нарушения питания или всасывания питательных веществ, изменения образа жизни [174], с другой - может отражать патологические процессы в головном мозге и являться следствием, а не причиной деменции [125; 171].

По данным нашего исследования более высокий базовый уровень ГП у мужчин имел негативный эффект на 9-летнюю динамику отсроченного воспроизведения. Базовый уровень ГП Q4 (округленно >6 ммоль/л) у мужчин был ассоциирован с увеличением шанса значимого 9-летнего снижения показателей отсроченного воспроизведения в 2,9 раза, семантической речевой активности – в

2,1 раза по сравнению с лицами с исходным уровнем ГП Q1 (≤5,18 ммоль/л). Динамическое повышение Δ ГП за 9 лет наблюдения у женщин ассоциировалось с ускорением возрастного снижения семантической речевой активности, но с замедлением возрастного снижения непосредственного воспроизведения. Положительная связь между Δ ГП за 9 лет и динамическим изменением показателя непосредственного воспроизведения, вероятно, объяснялась вкладом 21% участниц исследования, у которых наблюдалось снижение как уровня ГП, так и непосредственного воспроизведения за наблюдаемый период независимо от наличия СД 2. В целом, наши результаты о неблагоприятном влиянии более высокого уровня ГП на КФ согласуются с литературными данными [90; 52; 176]. В исследовании ELSA изучали связи между уровнями HbA1c, диабетическим статусом и последующим снижением КФ в течение 10-летнего периода наблюдения. В исследовании приняли участие 5189 человек (55,1% женщины, средний возраст 65,6 ± 9,4 года), средняя продолжительность наблюдения - 8,1 ± 2,8 года. Увеличение уровня HbA1c на 1 ммоль/моль было связано с повышенной скоростью снижения глобальной КФ (-0,0009 SD/год, [95% CI -0,0014; -0,0003]), показателей памяти (-0,0005 SD/год, [95% CI -0,0009; -0,0001]) и исполнительной функции (-0,0008 SD/год, [95% CI -0,0013; -0,0004]) после поправки на возраст, пол, другие ФР. Скорость глобального когнитивного снижения у лиц с предиабетом и СД 2 была увеличена на -0,012 SD/год [95% CI -0,022; -0,002] и -0,031 SD/год [95% CI -0,046; -0,015] соответственно (p для тренда <0,001) по сравнению с участниками с нормогликемией. У участников с СД 2 наблюдали увеличение скорости снижения показателей памяти, исполнительной функции и ориентации [204]. В настоящее время имеются доказательства того, что повышенные уровни глюкозы в плазме связаны с хроническим системным воспалением и активацией коагуляции, что в свою очередь может способствовать нейродегенеративным процессам, преимущественно за счёт атрофии гиппокампа и миндалевидного тела, повышению риска сердечно-сосудистых событий и снижению КФ [46; 160].

В нашем анализе низкие средние разовые дозы этанола на базовом обследовании у женщин оказывали негативный эффект на возрастное снижение семантической речевой активности и благоприятный - на сохранение концентрации внимания. Женщины, непьющие алкоголь по данным исходного обследования, имели шанс значимого 9-летнего снижения семантической речевой активности в 1,9 раз выше по сравнению с женщинами, потреблявшими в среднем до 25 грамм этанола (Q2-3> 0-25 г), и в 2,7 раза выше по сравнению с потреблявшими более высокие дозы этанола за сессию. Снижение средней разовой дозы потребления алкоголя в динамике за 9 лет у женщин ассоциировалось с ускоренным регрессом показателей памяти. У мужчин, напротив, снижение разовой дозы алкоголя замедляло возрастное снижение концентрации внимания независимо от возраста, образования и других факторов, что, вероятно, обусловлено более высокой средней разовой дозой этанола у мужчин по сравнению с женщинами (Median = 42,5 г vs 25,0 г, p <0,001 на базовом обследовании). Исследования, изучающие связь употребления алкоголя в малых и умеренных количествах с КФ представляют противоречивые результаты. Ряд исследований согласуются с полученными нами результатами о связи потребления умеренных доз алкоголя с протективным эффектом на возрастную динамику КФ [157; 81]. Например, в проспективном когортном исследовании the Health and Retirement Study (HRS) США (19 887 участников, средний возраст - 61,8 ± 10,2 года, средний период наблюдения - 9,1 ± 3,1 года) выявлено, что употребление алкоголя от низкого до умеренного (<8 порций в неделю для женщин и <15 порций в неделю для мужчин) было связано с более высокой траекторией КФ в динамике (p < 0,001 для показателей общей КФ, ментального статуса, вербальной памяти, словарного запаса) и более низкой скоростью снижения КФ в год (p = 0,002 для общей КФ и ментального статуса, p = 0,01 для вербальной памяти) по сравнению с непьющими [200]. Нейропротективный эффект умеренного употребления алкоголя связывают с опосредованным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, за счет индуцированного алкоголем повышения уровня ХС-ЛПВП, снижения уровня фибриногена и других

тромботических факторов, снижения С-реактивного белка, и благоприятного влияния на эндотелиальную функцию [94]. Также в литературе широко обсуждается прямое нейропротективное действие, обусловленное как антиоксидантными свойствами этанола, так и эффектом полифенолов (таких как ресвератрол) [102; 115]. Кроме того, в реализации отрицательной связи потребления алкоголя со снижением КФ в динамике также, как и в одномоментном анализе, может играть роль обратная причинная связь (reverse causality), когда ухудшение здоровья, включая когнитивное, вызывает снижение потребления алкоголя [99; 24]. Однако по данным долгосрочного наблюдения Whitehall II (550 участников, наблюдение более 30 лет) даже умеренное употребление алкоголя связано с ускоренным снижением фонетической речевой активности, но не семантической речевой активности или вербальной памяти [166]. Современные крупные систематические обзоры, заключают о том, что данных для подтверждения защитного действия умеренного потребления алкоголя в отношении развития когнитивных нарушений недостаточно и требуется проведение дальнейших исследований [181; 42].

4.3 Ассоциации социально-экономических факторов с динамикой когнитивных функций за 9 лет в популяции при старении

По данным нашего исследования лица с высшим образованием имели более высокие оценки показателей КФ ($p < 0{,}001$) по сравнению с лицами, имеющими более низкие уровни образования как в кросс-секционных оценках в возрасте 47-74 лет и 55-84 лет, так и при динамическом наблюдении в течении 9 лет, независимо от пола и возраста. Скорость возрастного снижения функции памяти была более плавной у участников с высшим образованием (мужчины: $p < 0{,}001$ и $p = 0{,}025$; женщины: $p < 0{,}001$) по сравнению с лицами с начальным уровнем образования независимо от возраста. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, демонстрирующих позитивную связь высокого уровня образования в молодости с показателями КФ у пожилых лиц [145; 123; 202], а также о негативном влиянии низкого уровня образования [43; 147] и протективном влиянии высокого уровня образования в молодости [112;

196; 48] на риск развития когнитивных нарушений при старении. В нашем исследовании женщины с начальным уровнем образования имели более низкую скорость снижения семантической речевой активности по сравнению с высокообразованными участницами. Это, по нашему мнению, связано с исходно более низким уровнем категориальных обобщений в группе с начальным образованием на базовом скрининге (17,8 у лиц с начальным образованием против 24,3 у лиц с высшим образованием, $p < 0,001$). Похожие данные получены в исследовании AHEAD (Asset and Health Dynamics of the Oldest Old) на американской популяции в возрасте ≥70 лет. Лица с высоким уровнем образования имели более плавный темп снижения общего когнитивного статуса и, в то же время, ускоренное снижение в тесте непосредственного и отсроченного воспроизведения по сравнению с малообразованными участниками [26]. Анализ литературных источников показал, что основное влияние образования на КФ в пожилом возрасте достигается через его связь с уровнями когнитивных способностей, сформировавшимися в детстве и подростковом возрасте и сохраненными в значительной степени до пожилого возраста [108], что согласуется с теорией когнитивного резерва [112; 158].

В настоящем исследовании средние уровни показателей КФ в кросс-секционных оценках на базовом и повторном скринингах у экономически активных участников были выше по сравнению с экономически неактивными лицами независимо от возраста, пола и уровня образования. При этом значимое динамическое снижение показателей КФ ($p < 0,001$) выявлено во всех группах экономической активности у мужчин и у женщин, исключая показатели непосредственного воспроизведения у экономически активных и концентрации внимания у экономически активных на базовом скрининге и весь период наблюдения. Эти результаты согласуются с данными исследования Whitehall II Study ($n = 3433$), в котором абстрактное мышление, фонетическая и семантическая речевая активность неуклонно снижались с возрастом и не зависели от выхода на пенсию [197].

Согласно результатам нашего анализа, прекращение трудовой активности у мужчин ассоциировалось с более высоким темпом снижения показателей в сфере памяти по сравнению с экономически активными участниками независимо от возраста и уровня образования. Эти результаты, согласуются с предыдущими исследованиями, свидетельствующими об ускоренном снижении вербальной памяти после выхода на пенсию [110; 49; 40; 41]. В исследовании Health and Retirement Study (HRS) в США (8165 участников, в возрасте ≥65 лет) выявлено, что продолжающие трудовую деятельность участники, имели более низкий темп снижения непосредственной памяти по сравнению с вышедшими на пенсию [180]. По результатам более позднего анализа HRS выход на пенсию был связан с двукратным увеличением ежегодного снижения эпизодической памяти с учетом корректировки параметров здоровья и социально-экономического статуса [49]. Однако, в недавнем систематическом обзоре выявлены слабые и противоречивые доказательства связи между выходом на пенсию и возрастным когнитивным снижением [111]. Согласно гипотезе «Use it or lose it», выход на пенсию может быть сопряжен с потенциальным негативным влиянием на КФ из-за уменьшения интеллектуальной активности [82; 197].

В проведенном нами исследовании в кросс-секционном анализе у неодиноких по семейному статусу женщин показатели памяти при базовом и повторном скрининге, семантической речевой активности на базовом обследовании, концентрации внимания на повторном скрининге были выше по сравнению с одинокими по семейному положению участницами, независимо от возраста, уровня образования и других факторов риска. У мужчин в нашем исследовании не было выявлено значимых отличий показателей КФ в группах одиноких и неодиноких участников. Вероятно, это частично связано с относительной малочисленностью группы одиноких мужчин по сравнению с неодинокими. По данным кросс-секционного анализа китайской популяционной выборки (1376 человек в возрасте ≥60 лет), напротив, одиночество по семейному статусу у мужчин, но не у женщин ассоциировалось с более низкими оценками по шкале MMSE [194]. В итальянском исследовании InveCe.Ab (Cerebral Aging in

Abbiategrasso) при обследовании 1773 участников 70–74 лет в одномоментном подходе выявлено, что одинокие по семейному статусу мужчины и женщины более подвержены развитию сосудистой деменции по сравнению с состоящими в браке, однако связи между семейным положением и недементными когнитивными нарушениями обнаружено не было [71].

При долгосрочном наблюдении в нашем исследовании у лиц обоего пола, одиноких при повторном обследовании и в течение всего периода наблюдения, выявлено выраженное абсолютное динамическое снижение исследованных доменов КФ по сравнению с неодинокими. При этом, в мультивариантном анализе скорость регресса в год для показателей памяти и концентрации внимания у лиц обоего пола и семантической речевой активности у мужчин не отличалась среди участников с разным семейным статусом независимо от возраста, образования и других ФР. У женщин, состоящих в браке весь период наблюдения, выявлен более высокий темп снижения семантической речевой активности по сравнению с одинокими весь период наблюдения участницами (p=0,007) независимо от возраста, образования и других ФР. Похожих результатов о негативной связи брака со скоростью возрастного снижения речевой активности в других исследованиях, автору найти не удалось. Мы предполагаем, что частично такая скорость динамики связана с более высоким базовым уровнем семантической активности у неодиноких женщин (22,6 у неодиноких против 21,6 у одиноких, p=0,009). В целом, наши результаты согласуются с выводами других исследований о негативной связи одиночества по семейному статусу с КФ у лиц пожилого возраста [163; 173; 61]. В США в исследовании Longitudinal National Health and Aging Trends Study, изучавшем риск развития когнитивных нарушений и деменции в зависимости от семейного положения в (7 508 участников в возрасте ≥65 лет) обнаружено, что разведенные и овдовевшие участники имели более высокие шансы снижения показателей памяти, ориентации и исполнительных функций, а также недементных когнитивных нарушений и деменции по сравнению с женатыми лицами. Участники исследования, не состоящие в браке, также имели более высокие шансы на ухудшение памяти и ориентации, чем их

замужние сверстники, но не имели отличий в оценках исполнительной функции и вероятности возникновения когнитивных нарушений [104]. По данным проспективного популяционного исследования в Финляндии со средним сроком наблюдения 21 год (n = 1449 в возрасте 65-79 лет) участники, проживающие с партнером в среднем возрасте (50,4 года), имели более низкий риск возникновения когнитивных нарушений в возрасте 65-79 лет, по сравнению с одинокими лицами. Участники, овдовевшие или разведшиеся в среднем возрасте и оставшиеся таковым при последующем наблюдении, имели в 3 раза более высокий риск развития когнитивных нарушений, по сравнению с женатыми или сожительствующими лицами [74]. В проведенном недавно мета-анализе 15 исследований, включавшем 812 047 участников, авторы пришли к выводу о повышении риска развития деменции у холостых, RR = 1,42 [95% CI 1,07; 1,90] и овдовевших, RR = 1,20 [95% CI 1,02; 1,41] участников исследования по сравнению с женатыми лицами, но не обнаружили связи у разведенных лиц [155]. Предполагают, что протективное влияние брака на КФ при старении обусловлено ассоциацией брака с благоприятным для здоровья поведением и здоровым образом жизни [80; 155; 20]. В ряде исследований продемонстрировано, что женатые лица имели более низкие риски заболеваемости и смертности и более высокую продолжительность жизни по сравнению с одинокими [80; 86; 47; 136]. Кроме того, жизнь в браке связана с более высоким уровнем ежедневного социального взаимодействия, наличие партнера может являться не только источником социальной поддержки, но и играть роль в расширении социальных связей [155; 98]. Вместе с тем, социальная вовлеченность (т.е. степень участия в сообществе или обществе) считается важным фактором благоприятного влияния на когнитивный резерв [59; 154].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению ассоциаций ряда основных факторов риска ХНИЗ с возрастной динамикой показателей КФ за 9 лет наблюдения в стареющей популяции. Данная проблема является одним из востребованных междисциплинарных направлений, охватывающих терапию, неврологию и гериатрию вследствие широкой распространенности в российской популяции и в мире в целом ХНИЗ, их факторов риска и возможных осложнений, оказывающих, в том числе, влияние на функцию головного мозга.

Объектом исследования явилась случайная выборка из популяционной когорты жителей Новосибирска (проект HAPIEE, n = 9360), обследованной исходно в 2003-2005 гг. в возрасте 45-69 лет. Повторное серийное обследование проводилось дважды в 2006-2008 гг. и 2015-2018 гг. В рамках диссертационной работы проанализирована выборка лиц, имеющих двукратные измерения КФ и ФР ХНИЗ (n = 3153). Работа выполнена в комбинированном дизайне кросс-секционного исследования и долгосрочного наблюдения (средний период наблюдения 9,2 ± 0,7 года, от 47-74 до 55-84 лет).

В обследованной популяционной выборке 55-84 лет в одномоментном обследовании выявлен ряд ассоциаций между основными модифицируемыми ФР ХНИЗ и показателями когнитивной сферы. Обнаружена независимая обратная связь САД (p = 0,015 у мужчин), возраста (p <0,001), отношения ОТ/ОБ (p от 0,002 до 0,038), ГП (p от <0,001 до 0,003), табакокурения (p от <0,001 до 0,028) у лиц обоего пола; прямая, независимая от других факторов связь уровня ОХС (p от 0,001 до 0,042) и умеренной частоты потребления алкоголя (p от <0,001 до 0,011) у женщин с показателями КФ.

В анализе связей исходных факторов риска с динамикой КФ 9-летнее наблюдение выборки (от возраста 47-74 лет до 55-84 лет) позволило обнаружить независимые детерминанты регресса показателей КФ: возраст у лиц обоего пола (p <0,001), высокие базовые уровни САД (p = 0,005) и ГП (p = 0,003), низкий уровень ИМТ (p = 0,011) у мужчин и курение (p = 0,037) у женщин. Уровень

разовой дозы потребления алкоголя у женщин имел независимую прямую связь с динамическим регрессом семантической речевой активности (p <0,001) и обратную – с динамикой концентрации внимания (p = 0,027).

По результатам 9-летнего проспективного наблюдения в популяционной выборке Новосибирска также были определены ассоциации динамических изменений ФР ХНИЗ с возрастным регрессом КФ. Снижение в динамике за 9 лет уровня ОХС (p = 0,027), сохранение статуса курящего (p = 0,032) и повышение разовой дозы алкоголя (p = 0,049) у мужчин; снижение ИМТ (p от 0,012 до 0,024) и средней разовой дозы алкоголя (p от 0,005 до 0,014) у женщин являлись независимыми детерминантами регресса показателей КФ. При этом у женщин повышение ГП в динамике ассоциировалось с ускорением регресса семантической речевой активности (p = 0,049), но с замедлением возрастного снижения непосредственного воспроизведения (p = 0,030).

Предикторами наиболее низких уровней КФ, развившихся через 9 лет наблюдения у лиц пожилого возраста явились: базовый уровень ГП выше 6 ммоль/л, уровень ИМТ ниже 24 кг/м^2, курение в прошлом у мужчин и статус непьющих у женщин; последний факт может быть связан с обратной причинностью.

Выявленные связи в типичной российской (сибирской) популяции во многом соответствуют накопленным данным в других исследованиях в европейских и североамериканских популяциях, что подтверждает универсальность детерминант когнитивного регресса. В частности, полученные данные об обратной связи возраста, метаболических факторов (САД, ГП, ОТ/ОБ), а также курения и высоких доз алкоголя с КФ при старении согласуются с большинством других исследований. Негативная ассоциация низкого базового уровня ИМТ, 9-летнего динамического снижения ИМТ и ОХС, низкого проспективного уровня ОХС с показателями когнитивной сферы соответствует результатам некоторых работ, отличается от других и может быть объяснена U-образным характером связи или наличием обратной причинно-следственной связи. Предполагают, что снижение уровней ОХС и ИМТ в пожилом возрасте

может быть маркерами хронической патологии, старческой астении или продромальной стадии деменции. Положительная ассоциация умеренной частоты потребления низких и умеренных доз алкоголя с КФ подтверждается в ряде исследований на других популяционных выборках, однако результаты крупных мета-анализов подчеркивают недостаточность доказательств протективного воздействия умеренного потребления алкоголя. Среди механизмов, объясняющих эту ассоциацию, рассматривают как непосредственное нейропротективное воздействие умеренного употребления алкоголя, так и наличие обратной причинно-следственной связи, когда, снижение либо отказ от употребления алкоголя связан с ухудшением здоровья.

В анализе связи КФ с социально-экономическими факторами для обследованной выборки установлена независимая прямая ассоциация прекращения экономической активности ($p < 0{,}001$ и 0,001) у мужчин и низкого уровня образования у лиц обоего пола (p от $< 0{,}001$ до 0,025), с ускорением возрастного регресса вербальной памяти; независимая обратная связь высшего образования ($p < 0{,}001$) и статуса неодиноких по семейному положению ($p = 0{,}007$) у женщин со скоростью снижения семантической речевой активности, что объясняется исходно невысокой речевой активностью при низком уровне образования.

Настоящее исследование позволило выделить профиль наиболее значимых ФР ХНИЗ, ассоциированных с показателями когнитивной сферы у мужчин и женщин старшего возраста в городской российской популяции (Новосибирск). Выявленные в работе ассоциации подчеркивают важность управления модифицируемыми ФР не только для профилактики развития основных ХНИЗ и их осложнений, но и с целью сохранения когнитивного здоровья в процессе старения.

ВЫВОДЫ

1. В кросс-секционном исследовании популяционной выборки 55-84 лет (Новосибирск) возраст, метаболические факторы (систолическое артериальное давление у мужчин, индекс окружностей талия/ бедра, глюкоза плазмы крови) и курение обратно независимо связаны с показателями когнитивных функций у лиц обоего пола (p от <0,001 до 0,038). Уровень общего холестерина и умеренная частота потребления алкоголя прямо независимо связаны с показателями КФ у женщин (p от <0,001 до 0,042).

2. В анализе связи исходных факторов риска ХНИЗ с динамикой когнитивных функций за 9 лет наблюдения выборки (от 47-74 до 55-84 лет) степень регресса КФ ассоциировалась с возрастом у лиц обоего пола (p <0,001), высокими уровнями систолического АД (p = 0,005) и глюкозы плазмы крови (p = 0,003), низким уровнем ИМТ (p = 0,011) у мужчин и исходным курением у женщин (p = 0,037). Связи разовой дозы алкоголя с динамикой когнитивных функций у женщин были разнонаправлены (прямая - с семантической речевой активностью; обратная - с концентрацией внимания).

3. В анализе связи динамики факторов риска ХНИЗ с динамикой когнитивных функций за 9 лет ускорение регресса КФ у мужчин было связано со снижением уровня ОХС (p = 0,027), сохранением статуса курящего (p = 0,032), приростом разовой дозы алкоголя (p = 0,049); у женщин - со снижением ИМТ (p от 0,024 до 0,012) и разовой дозы алкоголя (p от 0,005 до 0,014). Повышение уровня глюкозы крови за 9 лет у женщин ассоциировалось с регрессом семантической речевой активности и замедленным снижением непосредственного воспроизведения.

4. Предикторами наиболее низких проспективных показателей когнитивных функций через 9 лет являлись уровень глюкозы плазмы выше 6 ммоль/л (p = 0,013; 0,044), индекс массы тела ниже 24 кг/м^2 (p = 0,016; 0,023), курение в прошлом (p = 0,007) у мужчин и статус непьющих у женщин (p = 0,005; 0,004).

5. В изученной выборке начальный уровень образования у лиц обоего пола (p от <0,001 до 0,025) и прекращение экономической активности у мужчин (p <0,001 и 0,001) ассоциируются с ускорением регресса вербальной памяти. Семейный статус одиноких ассоциирован с более низкими показателями когнитивных функций. У женщин степень снижения семантической речевой активности наименее выражена в группе одиноких и при начальном образовании, что связано с исходно невысокой речевой активностью при низком уровне образования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании определенных в работе детерминант когнитивного регресса рекомендуется у лиц среднего и пожилого возраста проводить комплексную динамическую оценку факторов риска ХНИЗ (АД, ОТ/ОБ, ИМТ, уровня ГП, ОХС, курения, потребления алкоголя) и направленное вмешательство по их контролю для профилактики когнитивного снижения.

2. Лицам старше 55 лет, имеющим снижение уровня ОХС и ИМТ в долгосрочной динамике, целесообразно проводить нейропсихологическое тестирование для выявления ранних признаков когнитивного снижения.

3. Результаты исследования показывают, что население и медицинских работников следует информировать о потенциальной пользе повышения уровня образования и длительного сохранения экономической активности в пожилом возрасте. Экономически неактивным лицам в пожилом возрасте, рекомендовать поддерживать достаточный уровень интеллектуальной активности и социальной вовлеченности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГП	- глюкоза плазмы крови
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
КФ	- когнитивные функции
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
ОХС	- общий холестерин
САД	- систолическое артериальное давление
СД 2	- сахарны диабет 2 типа
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
ФР	- фактор риска
ХНИЗ	- хронические неинфекционные заболевания
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ	- электрокардиография
ЭССЕ-РФ	- Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации
(25%; 75%)	- интерквартильный размах
[95% CI]	- 95 % Confidence Interval -доверительный интервал
[95% UI]	- 95% Uncertainty Interval
ß	- коэффициент регрессии
Δ	- динамическое изменение за 9 лет наблюдения

ANOVA	- ANalysis Of VAriance
APOE	- apolipoprotein E
DSM-V	- Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition
ELSA	- The English Longitudinal Study of Ageing
GFR	- Graduated Frequency Questionnaire
HAPIEE	- Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe
HbA1c	- гликированный гемоглобин
HR	- Hazard Ratio – отношение рисков
M	- Mean - среднее значение
Median	- медиана выборки
MMSE	- Mini-mental State Examination -краткая шкала оценки психического статуса
OR	- Odds Ratio – отношение шансов
p	- уровень значимости
Q	- квартиль
R^2	- коэффициент детерминации
RR	- Relative Risk - относительный риск
SD	- Standard Deviation - стандартное отклонение
SE	- Standard Error - стандартная ошибка
SPSS	- Statistical Package for the Social Science
vs	- versus - против

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова, Ю.А. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.6. – С.123-130. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

2. Баланова, Ю.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю.А. Баланова, А.В. Концевая, С.А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т.17, № 5. – С.42-52

3. Боголепова, А.Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова. – 2021. – Т.121, № 10-3. – С.6-137. – doi: 10.17116/jnevro20211211036

4. Боголепова, А.Н. Связь когнитивных нарушений и изменений нейроархитектоники сетчатки / А.Н. Боголепова, Е.В. Махнович, А.Н. Журавлева // Журн неврологии и психиатрии им СС Корсакова. – 2020. – Т.120, № 9. – С.7-13. – doi: 10.17116/jnevro20201200917

5. Бойцов, С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, № 4. – С.4-14. – doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14

6. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, № 1. – С.5-13. – doi: 10.17116/terarkh20178915-13

7. Всемирная организация здравоохранения. Деменция: приоритет общественного здравоохранения [Электронный ресурс]. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/112502). Проверено 16.04.2022

8. Жернакова, Ю.В. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертонией. По данным исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т.15, № 1. – С.56-62. – doi: 10.26442/2075-082X_15.1.56-62

9. Захаров, В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») / В.В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – Т.11, № 2. – С.27-32

10. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В.В. Захаров // Трудный пациент. – 2005. – Т.3, № 5. – С.4-9

11. Захаров, В.В. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, Д.О. Громова // Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова. – 2017. – Т.117, № 3. – С.107-112. – doi: 10.17116/jnevro201711731107-112

12. Калинина, А.М. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения / А.М. Калинина, С.А. Шальнова, М.Г. Гамбарян, [и др.]; под ред. Бойцова С.А. – Москва, 2015. – 96 с.

13. Королева, М.В. Старение мозга и роль питания для сохранности когнитивных функций / М.В. Королева, К.И. Прощаев, А.И. Голованов [и др.] // Клиническая геронтология. – 2018. – Т.24, № 5-6. – С.60-64

14. Левин, О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – Т.4. – С.18-25

15. Локшина, А.Б. Современные представления о недементных когнитивных расстройствах. Эффективная фармакотерапия / А.Б. Локшина // Неврология и психиатрия. – 2015. – Т.5, № 1. – С.36-44

16. Малютина, С.К. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции / С.К. Малютина, Е.В. Маздорова, М.Ю. Шапкина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т.60, № 3. – С.21-29. – doi: 10.18087/cardio.2020.3.n948

17. Масленникова, Г.Я. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия / Г.Я. Масленникова, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, № 2. – С.5-12. – doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-5-12

18. Метельская, В.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В.А. Метельская, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19, № 1. – С.15-23. – doi: 10.17116/profmed201619115-23

19. Остроумова, Т.М. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы / Т.М. Остроумова, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, № 2. – С.258-264. – doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-26

20. Пак, В.А. Семейное положение, как категория социальной поддержки, его связь с психосоциальными факторами и ИБС / В.А. Пак, А.В. Гафарова, В.В. Гафаров, И.В. Гагулин // Мир науки, культуры, образования. – 2010. – Т.3. – С.183-185

21. Шишкин, С.В. Метаболический синдром и когнитивная функция в популяции Новосибирска среднего и старшего возраста / С.В. Шишкин, С.В. Мустафина, С.К. Малютина [и др.] // Атеросклероз. – 2015. – Т.11, № 3. – С.29-34

22. Юсупов, И.М. Возрастные изменения когнитивных функций у пожилых людей / И.М. Юсупов, Ю.В. Мишина // Вектор науки Тольяттинского государственного университета Серия: Педагогика, психология. – 2017. – Т.2. – С.121-128. – doi: 10.18323/2221-5662-2017-2-121-128

23. Abell, J.G. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension / J.G. Abell, M. Kivimäki, A. Dugravot [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol.39, N 33. – P.3119-3125. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy288

24. Akagi, Y. Alcohol drinking patterns have a positive association with cognitive function among older people: a cross-sectional study / Y. Akagi, M. Kabayama, Y. Gondo [et al.] // BMC Geriatr. – 2022. – Vol.22, N 1. – art. No 158. – doi: 10.1186/s12877-022-02852-8

25. Albanese, E. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies / E. Albanese, L.J. Launer, M. Egger [et al.] // Alzheimers Dement (Amst). – 2017. – Vol.8. – P.165-178. – doi: 10.1016/j.dadm.2017.05.007

26. Alley, D. Education and Cognitive Decline in Older Americans: Results From the AHEAD Sample / D. Alley, K. Suthers, E. Crimmins // Res Aging. – 2007. – Vol.29, N 1. – P.73-94. – doi: 10.1177/0164027506294245

27. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016[Электронный ресурс]. (https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2016/). Проверено 16.04.2022

28. American Psychiatric, Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition / Association American Psychiatric. – Arlington, VA: American Psychiatric Association,2013. – 992 p.

29. Amini, R. Cigarette smoking and cognitive function among older adults living in the community / R. Amini, M. Sahli, S. Ganai // Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. – 2021. – Vol.28, N 4. – P.616-631. – doi: 10.1080/13825585.2020.1806199

30. Anstey, K.J. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies / K.J. Anstey, H.A. Mack, N. Cherbuin // Am J Geriatr Psychiatry. – 2009. – Vol.17, N 7. – P.542-555. – doi: 10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07

31. Anstey, K.J. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies / K.J. Anstey, C. von Sanden, A. Salim, R. O'Kearney // Am J Epidemiol. – 2007. – Vol.166, N 4. – P.367-378. – doi: 10.1093/aje/kwm116

32. Anstey, K.J. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis / K.J. Anstey, K. Ashby-Mitchell, R. Peters // Alzheimers Dis. – 2017. – Vol.56, N 1. – P.215-228. – doi: 10.3233/JAD-160826

33. Arntzen, K.A. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study / K.A. Arntzen, H. Schirmer, T. Wilsgaard, E.B. Mathiesen // Eur J Neurol. – 2011. – Vol.18, N 5. – P.737-743. – doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03263.x

34. Arvanitakis, Z. Body Mass Index and Decline in Cognitive Function in Older Black and White Persons / Z. Arvanitakis, A.W. Capuano, D.A. Bennett, L.L. Barnes // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2018. – Vol.73, N 2. – P.198-203. – doi: 10.1093/gerona/glx152

35. Aune, D. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, E. Giovannucci, P. Boffetta [et al.] // Int J Epidemiol. – 2017. – Vol.46, N 3. – P.1029-1056. – doi: 10.1093/ije/dyw319

36. Batty, G.D. Modifiable cardiovascular disease risk factors as predictors of dementia death: pooling of ten general population-based cohort studies / G.D. Batty, T.C. Russ, J.M. Starr [et al.] // J Negat Results Biomed. – 2014. – Vol.13. – art. No 8. – doi: 10.1186/1477-5751-13-8

37. Beckett, M.W. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults / M.W. Beckett, C.I. Ardern, M.A. Rotondi // BMC Geriatr. – 2015. – Vol.15, N 9. – P.-. – doi: 10.1186/s12877-015-0007-2

38. Biessels, G.J. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review / G.J. Biessels, S. Staekenborg, E. Brunner [et al.] // The Lancet Neurology. – 2006. – Vol.5, N 1. – P.64-74. – doi: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2

39. Bobak, M. Association between Year of Birth and Cognitive Functions in Russia and the Czech Republic: Cross-Sectional Results of the HAPIEE Study / M. Bobak, M. Richards, S. Malyutina [et al.] // Neuroepidemiology . – 2009. – Vol.33, N 3. – P.231-239. – doi: 10.1159/000229777

40. Bonsang, E. Does retirement affect cognitive functioning? / E. Bonsang, S. Adam, S. Perelman // J Health Econ. – 2012. – Vol.31, N 3. – P.490-501. – doi: 10.1016/j.jhealeco.2012.03.005

41. Börsch-Supan, A. Active ageing and solidarity between generations in Europe: First results from SHARE after the economic crisis / A. Börsch-Supan, M. Brandt, H. Litwin, G. Weber. – Berlin, Boston: De Gruyter, 2013. – 402 p.

42. Brennan, S.E. Long-term effects of alcohol consumption on cognitive function: a systematic review and dose-response analysis of evidence published between 2007 and 2018 / S.E. Brennan, S. McDonald, M.J. Page [et al.] // Syst Rev. – 2020. – Vol.9, N 1. – art. No 33. – doi: 10.1186/s13643-019-1220-4

43. Caamaño-Isorna, F. Education and dementia: a meta-analytic study / F. Caamaño-Isorna, M. Corral, A. Montes-Martínez, B. Takkouche // Neuroepidemiology. – 2006. – Vol.26, N 4. – P.226-232. – doi: 10.1159/000093378

44. Cao, D. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease / D. Cao, H. Lu, T.L. Lewis, L. Li // J Biol Chem. – 2007. – Vol.282, N 50. – P.36275-36282. – doi: 10.1074/jbc.M703561200

45. Cheng, C. Alcohol-Related Dementia: A Systemic Review of Epidemiological Studies / C. Cheng, C. Huang, C.J. Tsai [et al.] // Psychosomatics. – 2017. – Vol.58, N 4. – P.331-342. – doi: 10.1016/j.psym.2017.02.012

46. Cherbuin, N. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study / N. Cherbuin, P. Sachdev, KJ. Anstey // Neurology. – 2012. – Vol.79, N 10. – P.1019-1026. – doi: 10.1212/WNL.0b013e31826846de

47. Chiu, C.T. Living arrangements and disability-free life expectancy in the United States / C.T. Chiu // PLoS One. – 2019. – Vol.14, N 2. – art. No e0211894. – doi: 10.1371/journal.pone.0211894

48. Clouston, S. Education and Cognitive Decline: An Integrative Analysis of Global Longitudinal Studies of Cognitive Aging / S. Clouston, D.M. Smith, S. Mukherjee [et al.] // J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. – 2020. – Vol.75, N 7. – P. e151-e160. – doi: 10.1093/geronb/gbz053

49. Clouston, S.A. Mental retirement and health selection: Analyses from the U.S. Health and Retirement Study / S.A. Clouston, N. Denier // oc Sci Med. – 2017. – Vol.178. – P.78-86. – doi: 10.1016/j.socscimed.2017.01.019

50. Coelho-Júnior, H.J. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis / H.J. Coelho-Júnior, A. Trichopoulou, F. Panza // Ageing Res Rev. – 2021. – Vol.70. – art. No 101395. – doi: 10.1016/j.arr.2021.101395

51. Convit, A. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly / A. Convit, O.T. Wolf, C. Tarshish, M.J. de Leon // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. – Vol.100, N 4. – P.2019-2022. – doi: 10.1073/pnas.0336073100

52. Crane, P.K. Glucose levels and risk of dementia / P.K. Crane, R. Walker, R.A. Hubbard [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol.369, N 6. – P.540-548. – doi: 10.1056/NEJMoa1215740

53. Crichton, G.E. Higher HDL cholesterol is associated with better cognitive function: the Maine-Syracuse study / G.E. Crichton, M.F. Elias, A. Davey [et al.] // J Int Neuropsychol Soc. – 2014. – Vol.20, N 10. – P.961-970. – doi: 10.1017/S1355617714000885

54. Critchley, J.A. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review / J.A. Critchley, S. Capewell // JAMA. – 2003. – Vol.290, N 1. – P.86-97. – doi: 10.1001/jama.290.1.86

55. Dregan, A. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study / A. Dregan, R. Stewart, M.C. Gulliford // Age Ageing. – 2013. – Vol.42, N 3. – P.338-345. – doi: 10.1093/ageing/afs166

56. Dufouil, C. Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia / C. Dufouil, E. Pereira, G. Chêne [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2014. – Vol.29, N 5. – P.353-361. – doi: 10.1007/s10654-014-9906-3

57. Elias, P.K. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study / P.K. Elias, M.F. Elias, R.B. D'Agostino [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2005. – Vol.67, N 1. – P.24-30. – doi: 10.1097/01.psy.0000151745.67285.c2

58. Erickson, K.I. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines / K.I. Erickson, C. Hillman, C.M. Stillman [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2019. – Vol.51, N 6. – P.1242-1251. – doi: 10.1249/MSS.0000000000001936

59. Evans, I.E.M. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people / I.E.M. Evans, D.J. Llewellyn, F.E. Matthews [et al.]; CFAS-Wales research team. // PLoS ONE. – 2018. – Vol.13, N 8. – art. No e0201008. – doi: 10.1371/journal.pone.0201008

60. Faraci, F.M. Protecting against vascular disease in brain / F.M. Faraci // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2011. – Vol.300, N 5. – P.H1566-H1582. – doi: 10.1152/ajpheart.01310.2010

61. Feng, L. Marital Status and Cognitive Impairment among Community-Dwelling Chinese Older Adults: The Role of Gender and Social Engagement / L. Feng, X.T. Ng, P. Yap [et al.] // Dement Geriatr Cogn Dis Extra. – 2014. – Vol.4, N 3. – P.375-384. – doi: 10.1159/000358584

62. Fitzpatrick, A.L. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia: Cardiovascular Health Study / A.L. Fitzpatrick, L.H. Kuller, O.L. Lopez [et al.] // Arch Neurol. – 2009. – Vol.66, N 3. – P.336-342. – doi: 10.1001/archneurol.2008.582

63. Forte, G. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review / G. Forte, V. De Pascalis, F. Favieri, M. Casagrande // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol.9, N 1. – art. No 34. – doi: 10.3390/jcm9010034

64. Foubert-Samier, A. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study / A. Foubert-Samier, G. Catheline, H. Amieva [et al.] // Neurobiol Aging. – 2012. – Vol.33, N 2. – P.423.e15-423.e25. – doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023

65. Gallaway, P.J. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Older Adults / P.J. Gallaway, H. Miyake, M.S. Buchowski [et al.] // Brain Sci. – 2017. – Vol.7, N 2. – art. No 22. – doi: 10.3390/brainsci7020022

66. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators // Lancet. – 2016. – Vol.388, N 10053. – P.1459-1544. – doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1

67. GBD 2015 Risk Factors, Collaborators Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Collaborators GBD 2015 Risk Factors // Lancet. – 2016. – Vol.388, N 10053. – P.1659-1724. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8

68. GBD 2019 Tobacco, Collaborators Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 / Collaborators GBD 2019 Tobacco // Lancet. – 2021. – Vol.397, N 10292. – P.2337-2360. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7

69. Gottesman, R.F. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study / R.F. Gottesman, A.L. Schneider, M. Albert [et al.] // JAMA Neurol. – 2014. – Vol.71, N 10. – P.1218-1227. – doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646

70. Grotz, C. Why Is Later Age at Retirement Beneficial for Cognition? Results from a French Population-based Study / C. Grotz, C. Meillon, H. Amieva [et al.] // J Nutr Health Aging. – 2016. – Vol.20, N 5. – P.514-519. – doi: 10.1007/s12603-015-0599-4

71. Guaita, A. Influence of socio-demographic features and apolipoprotein E epsilon 4 expression on the prevalence of dementia and cognitive impairment in a population of 70-74-year olds: the InveCe.Ab study / A. Guaita, R. Vaccaro, A. Davin [et al.] // Arch Gerontol Geriatr. – 2015. – Vol.60, N 2. – P.334-343. – doi: 10.1016/j.archger.2014.11.006

72. Guthold, R. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1,9 million participants / R. Guthold, G.A. Stevens, L.M. Riley, F.C. Bull // Lancet Glob Health. – 2018. – Vol.6, N 10. – art. No e1077-e1086. – doi: 10.1016/S2214-109X(18)30357-7

73. Hahad, O. Smoking and Neuropsychiatric Disease-Associations and Underlying Mechanisms / O. Hahad, A. Daiber, M. Michal [et al.] // nternational journal of molecular sciences. – 2021. – Vol.22, N 14. – art. No 7272. – doi: 10.3390/ijms22147272

74. Håkansson, K. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study / K. Håkansson, S. Rovio, E.L. Helkala [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol.339. – art. No b2462. – doi: 10.1136/bmj.b2462

75. Harada, C.N. Normal cognitive aging / C.N. Harada, M.C. Natelson Love, K.L. Triebel // Clin Geriatr Med. – 2013. – Vol.29, N 4. – P.737-752. – doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002

76. Hardy, J.A. An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer’s disease / J.A. Hardy, D.M. Mann, P. Wester [et al.] // Neurobiol Aging. – 1986. – Vol.7. – P.489-502

77. He, F.J. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure / F.J. He, J. Li, G.A. MacGregor // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol.4. – art. No CD004937. – doi: 10.1002/14651858.CD004937.pub2

78. Hestad, K. The Effect of Blood Pressure on Cognitive Performance. An 8-Year Follow-Up of the Tromsø Study, Comprising People Aged 45-74 Years / K. Hestad, K. Engedal, H. Schirmer, B.H. Strand // Front Psychol. – 2020. – Vol.11. – art. No 607. – doi: 10.3389/fpsyg.2020.00607

79. Hill, R.D. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults / R.D. Hill, L.G. Nilsson, L. Nyberg, L. Bäckman // Age Ageing. – 2003. – Vol.32, N 5. – P.548-550. – doi: 10.1093/ageing/afg067

80. Hilz, R. Marital Status, Partnership and Health Behaviour: Findings from the German Ageing Survey (DEAS) / R. Hilz, R. Hilz // Comparative Population Studies. – 2018. – Vol.43. – P.65-69. – doi: 10.12765/CPoS-2018-08

81. Horvat, P. Alcohol consumption, drinking patterns, and cognitive function in older Eastern European adults / P. Horvat, M. Richards, R. Kubinova [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol.84, N 3. – P.287-295. – doi: 10.1212/WNL.0000000000001164

82. Hultsch, D.F. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? / D.F. Hultsch, C. Hertzog, B.J. Small, R.A. Dixon // Psychol Aging. – 1999. – Vol.14, N 2. – P.245-263. – doi: 10.1037//0882-7974.14.2.245

83. Iadecola, C. Impact of hypertension on cognitive function: A scientific statement from the American Heart Association / C. Iadecola, K. Yaffe, J. Biller [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol.68. – P. e67-e94. – doi: 10.1161/HYP.0000000000000053

84. IDF Diabetes Atlas. IDF Atlas 10th edition [Электронный ресурс]. (https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/). Проверено 02.05.2022

85. Jennings, J.R. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension / J.R. Jennings, M.F. Muldoon, C. Ryan [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol.64. – P.1358-1365. – doi: 10.1212/01.WNL.0000158283.28251.3C

86. Jia, H. Life expectancy and active life expectancy by marital status among older U.S. adults: Results from the U.S. Medicare Health Outcome Survey (HOS) / H.

Jia, E.I. Lubetkin // SSM – Population Health. – 2020. – Vol.12. – art. No 100642. – doi: 10.1016/j.ssmph.2020.100642

87. Johnson, D.K. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease / D.K. Johnson, C.H. Wilkins, J.C. Morris // Arch Neurol. – 2006. – Vol.63, N 9. – P.1312-1317. – doi: 10.1001/archneur.63.9.1312

88. Kearney, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // The Lancet. – 2005. – Vol.365, N 9455. – P.217-223. – doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1

89. Kendig, M.D. Reviewing the effects of dietary salt on cognition: mechanisms and future directions / M.D. Kendig, M.J. Morris // Asia Pac J Clin Nutr. – 2019. – Vol.28, N 1. – P.6-14. – doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0002

90. Kerti, L. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure / L. Kerti, A.V. Witte, A. Winkler [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol.81, N 20. – P.1746-1752. – doi: 10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee

91. Kilander, L. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study / L. Kilander, H. Nyman, M. Boberg, H. Lithell // Age Ageing. – 2000. – Vol.29, N 3. – P.243-248. – doi: 10.1093/ageing/29.3.243.

92. Kiliaan, A.J. Adipokines: a link between obesity and dementia? / A.J. Kiliaan, I.A. Arnoldussen, D.R. Gustafson // Lancet Neurol. – 2014. – Vol.13, N 9. – P.913-923. – doi: 10.1016/S1474-4422(14)70085-7

93. Kim, G. Body mass index and trajectories of cognitive decline among older Korean adults / G. Kim, S. Choi, J. Lyu // Aging Ment Health. – 2020. – Vol.24, N 5. – P.758-764. – doi: 10.1080/13607863.2018.1550628

94. Kim, J.W. Alcohol and cognition in the elderly: a review / J.W. Kim, D.Y. Lee, B.C. Lee [et al.] // Psychiatry Investig. – 2012. – Vol.9, N 1. – P.8-16. – doi: 10.4306/pi.2012.9.1.8

95. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study / M. Kivipelto, E.L. Helkala, T. Hänninen [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol.56, N 12. – P.1683-1689. – doi: 10.1212/wnl.56.12.1683

96. Klinedinst, B.S. Genetic Factors of Alzheimer's Disease Modulate How Diet is Associated with Long-Term Cognitive Trajectories: A UK Biobank Study / B.S. Klinedinst, S.T. Le, B. Larsen [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2020. – Vol.78, N 3. – P.1245-1257. – doi: 10.3233/JAD-201058

97. Köhler, S. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: Prospective cohort study across the adult age span / S. Köhler, M.A. Baars, P. Spauwen [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol.63, N 2. – P.245-251. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096

98. Kuiper, J.S. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies / J.S. Kuiper, M. Zuidersma, R.C. Oude Voshaar [et al.] // Ageing research reviews. – 2015. – Vol.22. – P.39-57. – doi: 10.1016/j.arr.2015.04.006

99. Kumari, M. Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study / M. Kumari, M.V. Holmes, C.E. Dale [et al.] // Addiction. – 2014. – Vol.109, N 9. – P.1462-1471. – doi: 10.1111/add.12568

100. Lamport, D.J. Fruits, vegetables, 100% juices, and cognitive function / D.J. Lamport, C. Saunders, L.T. Butler, J.P. Spencer // Nutr Rev. – 2014. – Vol.72, N 12. – P.774-789. – doi: 10.1111/nure.12149

101. Levine, D.A. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans / D.A. Levine, A.T. Galecki, K.M. Langa [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol.73, N 2. – P.310-318. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062

102. Liberale, L. Impact of Red Wine Consumption on Cardiovascular Health / L. Liberale, A. Bonaventura, F. Montecucco [et al.] // Curr Med Chem. – 2019. – Vol.26, N 19. – P.3542-3566. – doi: 10.2174/0929867324666170518100606

103. Liu, H. Long-Term Increase in Cholesterol Is Associated With Better Cognitive Function: Evidence From a Longitudinal Study / H. Liu, L. Zou, R. Zhou [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2021. – Vol.13. – art. No 691423. – doi: 10.3389/fnagi.2021.691423

104. Liu, H. Marital status and cognitive impairment in the United States: evidence from the National Health and Aging Trends Study / H. Liu, Y. Zhang, S.A. Burgard, B.L. Needham // Ann Epidemiol. – 2019. – Vol.38. – art. No e2. – doi: 10.1016/j.annepidem.2019.08.007

105. Liu, Y. Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis study / Y. Liu, X. Zhong, J. Shen [et al.] // Brain Res. – 2020. – Vol.1727. – art. No 146554. – doi: 10.1016/j.brainres.2019.146554

106. Liu, Z. The association between body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and cognitive disorder in older adults / Z. Liu, H. Yang, S. Chen [et al.] // J Public Health (Oxf). – 2019. – Vol.41, N 2. – P.305-312. – doi: 10.1093/pubmed/fdy121

107. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol.390, N 10113. – P.2673-2734. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6

108. Lövdén, M. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span / M. Lövdén, L. Fratiglioni, M.M. Glymour [et al.] // Psychol Sci Public Interest. – 2020. – Vol.21, N 1. – P.6-41. – doi: 10.1177/1529100620920576

109. Mansur R., B. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis / B. Mansur R., Y. Lee, J. Zhou A. [et al.] // Ann Clin Psychiatry. – 2018. – Vol.30, N 1. – P.38-50

110. Mazzonna, F. Ageing, cognitive abilities and retirement / F. Mazzonna, F. Peracchi // Eur Econ Rev. – 2012. – Vol.56, N 4. – P.691-710. – doi: 10.1016/j.euroecorev.2012.03.004

111. Meng, A. The impact of retirement on age related cognitive decline – a systematic review / A. Meng, M.A. Nexø, V. Borg // BMC Geriatr. – 2017. – Vol.17, N 1. – art. No 160. – doi: 10.1186/s12877-017-0556-7

112. Meng, X. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses / X. Meng, C. D'Arcy // PLoS One. – 2012. – art. No e38268. – doi: 10.1371/journal.pone.0038268

113. Mills, K.T. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries / K.T. Mills, J.D. Bundy, T.N. Kelly [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol.134, N 6. – P.441-450. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912

114. Mills, K.T. The global epidemiology of hypertension / K.T. Mills, A. Stefanescu, J. He // Nat Rev Nephrol. – 2020. – Vol.16, N 4. – P.223-237. – doi: 10.1038/s41581-019-0244-2

115. Mokni, M. Effect of resveratrol on antioxidant enzyme activities in the brain of healthy rat / M. Mokni, S. Elkahoui, F. Limam [et al.] // Neurochem Res. – 2007. – Vol.37. – P.981-987. – doi: 10.1016/j.brainres.2003.09.078

116. Montez, J.K. Educational attainment and adult mortality in the United States: a systematic analysis of functional form / J.K. Montez, R.A. Hummer, M.D. Hayward // Demography. – 2012. – Vol.49, N 1. – P.315-336. – doi:10.1007/s13524-011-0082-8

117. Murman, D.L. The Impact of Age on Cognition / D.L. Murman // Semin Hear. – 2015. – Vol.36, N 3. – P.111-121. – doi: 10.1055/s-0035-1555115

118. Neafsey, E.J. Moderate alcohol consumption and cognitive risk / E.J. Neafsey, MA. Collins // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2011. – Vol.7. – P.465-484. – doi: 10.2147/NDT.S23159

119. Ninomiya, T. Epidemiological Evidence of the Relationship Between Diabetes and Dementia / T. Ninomiya // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol.1128. – P.13-25. – doi: 10.1007/978-981-13-3540-2_2

120. Nooyens, A.C. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study / A.C. Nooyens, B.M. van Gelder, W.M. Verschuren // Am J Public Health. – 2008. – Vol.98, N 12. – P.2244-2250. – doi: 10.2105/AJPH.2007.130294

121. Obisesan, T.O. High Blood Pressure, Hypertension, and High Pulse Pressure Are Associated with Poorer Cognitive Function in Persons Aged 60 and Older: The Third National Health and Nutrition Examination Survey / T.O. Obisesan, O.A.

Obisesan, S. Martins [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2008. – Vol.56, N 3. – P.501-509. – doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x

122. Ogliari, G. Age- and Functional Status-Dependent Association Between Blood Pressure and Cognition: The Milan Geriatrics 75+ Cohort Study / G. Ogliari, B. Sabayan, D. Mari [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2015. – Vol.63, N 9. – P.1741-1748. – doi: 10.1111/jgs.13616

123. Opdebeeck, C. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis / C. Opdebeeck, A. Martyr, L. Clare // Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. – 2016. – Vol.23, N 1. – P.40-60. – doi: 10.1080/13825585.2015.1041450

124. Orgeta, V. The Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care: a call for action / V. Orgeta, N. Mukadam, A. Sommerlad, G. Livingston // Ir J Psychol Med. – 2019. – Vol.36, N 2. – P.85-88. – doi: 10.1017/ipm.2018.4

125. Panza, F. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia / F. Panza, A. D'Introno, A.M. Colacicco [et al.] // Brain research reviews. – 2006. – Vol.51, N 2. – P.275-292. – doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.11.007

126. Peasey, A. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study / A. Peasey, M. Bobak, R. Kubinova [et al.] // BMC Public Health. – 2006. – Vol.6. – art. No 255. – doi: 10.1186/1471-2458-6-255

127. Pelimanni, E. Type 2 Diabetes and Cognitive Functions in Middle Age: A Meta-Analysis / E. Pelimanni, M. Jehkonen // J Int Neuropsychol Soc. – 2019. – Vol.25, N 2. – P.215-229. – doi: 10.1017/S1355617718001042

128. Peters, R. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review / R. Peters, R. Poulter, J. Warner [et al.] // BMC Geriatr. – 2008. – Vol.8, N 36. – P.-. – doi: 10.1186/1471-2318-8-36

129. Peters, R. Common risk factors for major noncommunicable disease, a systematic overview of reviews and commentary: the implied potential for targeted risk reduction / R. Peters, N. Ee, J. Peters [et al.] // Ther Adv Chronic Dis. – 2019. – Vol.10. – art. No 2040622319880392. – doi:10.1177/2040622319880392

130. Qiu, C. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study / C. Qiu, S. Sigurdsson, Q. Zhang [et al.] // Ann Neurol. – 2014. – Vol.75, N 1. – P.138-146. – doi: 10.1002/ana.24063

131. Qiu, C. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia / C. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // Lancet Neurol. – 2005. – Vol.4, N 8. – P.487-499. – doi: 10.1016/S1474-4422(05)70141-1

132. Qiu, Q. Cognitive decline is related to high blood glucose levels in older Chinese adults with the ApoE ε3/ε3 genotype / Q. Qiu, X. Lin, L. Sun [et al.] // Transl Neurodegener. – 2019. – Vol.8, N 12. – P. [online ahead of print]. – doi: 10.1186/s40035-019-0151-2

133. Qizilbash, N. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study / N. Qizilbash, J. Gregson, M.E. Johnson [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – Vol.3, N 6. – P.431-436. – doi: 10.1016/S2213-8587(15)00033-9

134. Qu, Y. Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / Y. Qu, H.Y. Hu, Y.N. Ou [et al.] // Neurosci Biobehav Rev. – 2020. – Vol.115. – P.189-198. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.05.012

135. Rehm, J. Measuring quantity, frequency, and volume of drinking / J. Rehm // Alcohol Clin Exp Res. – 1998. – Vol.22, N 2 Suppl. – P.4S-14S. – doi: 10.1097/00000374-199802001-00002

136. Rendall, M.S. The protective effect of marriage for survival: a review and update / M.S. Rendall, M.M. Weden, M.M. Favreault, H. Waldron // Demography. – 2011. – Vol.48, N 2. – P.481-596. – doi: 10.1007/s13524-011-0032-5

137. Richards, M. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study / M. Richards, M.J. Jarvis, N. Thompson, M.E. Wadsworth // Am J Public Health. – 2003. – Vol.93, N 6. – P.994-998. – doi: 10.2105/ajph.93.6.994

138. Rose, G.A. Cardiovascular Survey Methods.2nd ed / G.A. Rose, H. Blackburn, R.F. Gillum, Prineas R.J. – WHO: Geneva, Switzerland, 1984. – 223 p. – ISBN 9242400564

139. Sabia, S. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study / S. Sabia, A. Fayosse, J. Dumurgier [et al.] // BMJ. – 2018. – Vol.362. – art. No k2927. – doi: 10.1136/bmj.k2927

140. Sabia, S. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study / S. Sabia, A. Elbaz, A. Dugravot [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 2012. – Vol.69, N 6. – P.627-635. – doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2016

141. Sachdeva, A. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study / A. Sachdeva, M. Chandra, M. Choudhary [et al.] // Int J High Risk Behav Addict. – 2016. – Vol.5, N 3. – art. No e27976. – doi: 10.5812/ijhrba.27976

142. Sadanand, S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis / S. Sadanand, R. Balachandar, S. Bharath // Diabetes Metab Res Rev. – 2016. – Vol.32, N 2. – P.132-142. – doi: 10.1002/dmrr.2664

143. Salthouse, T. Consequences of Age-Related Cognitive Declines / T. Salthouse // Annu Rev Psychol. – 2012. – Vol.63, N 1. – P.201-226. – doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100328

144. Salthouse, T.A. When does age-related cognitive decline begin? / T.A. Salthouse // Neurobiol Aging. – 2009. – Vol.30, N 4. – P.507-514. – doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023.

145. Schaie, K.W. [et al.] Intellectual Development in Adulthood: The Seattle Longitudinal Study / Schaie K.W. [et al.]. – New York: Cambridge University Press, 1996. – 428 p.

146. Schaie, K.W. The Seattle Longitudinal Study of Adult Cognitive Development / K.W. Schaie, S.L. Willis // ISSBD Bull. – 2010. – Vol.57, N 1. – P.24-29

147. Schmand, B. Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia / B. Schmand, J. Smit, J. Lindeboom [et al.] // Clin

Epidemiol. – 1997. – Vol.50, N 9. – P.1025-1033. – doi: 10.1016/s0895-4356(97)00121-2

148. Shang, S. The Age-Dependent Relationship between Blood Pressure and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study in a Rural Area of Xi'an, China / S. Shang, P. Li, M. Deng [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11, N 7. – art. No e0159485. – doi: 10.1371/journal.pone.0159485

149. Shekhar, S. Cerebral autoregulation in hypertension and ischemic stroke: A mini review / S. Shekhar; Liu R.; Travis O.K.; Roman R.J.; Fan, F. // J Pharm Sci Exp Pharmacol. – 2017. – Vol.2017, N 1. – P.21-27

150. Singh-Manoux, A. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study / A. Singh-Manoux, A. Dugravot, M. Shipley [et al.] // Alzheimers Dement. – 2018. – Vol.14, N 2. – P.178-186. – doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.2637

151. Singh-Manoux, A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study / A. Singh-Manoux, M. Kivimaki, M.M. Glymour [et al.] // Bmj. – 2012. – Vol.344. – art. No d7622. – doi: 10.1136/bmj.d7622

152. Sofi, F. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies / F. Sofi, D. Valecchi, D. Bacci [et al.] // J Intern Med. – 2011. – Vol.269, N 1. – P.107-117. – doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x

153. Solomon, A. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study / A. Solomon, I. Kåreholt, T. Ngandu [et al.] // Neurology. – 2007. – Vol.68, N 10. – P.751-756. – doi: 10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7

154. Sommerlad, A. Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study / A. Sommerlad, S. Sabia, A. Singh-Manoux [et al.] // PLoSMed. – 2019. – Vol.16, N 8. – art. No e1002862. – doi: 10.1371/journal.pmed.1002862

155. Sommerlad, A. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Sommerlad, J. Ruegger, A. Singh-Manoux

[et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2018. – Vol.89, N 3. – P.231-238. – doi: 10.1136/jnnp-2017-316274

156. SPSS Inc. SPSS(R) 13.0 Base User's Guide / SPSS Inc. – Chicago, IL: SPSS Inc, 2004. – 720 p. – ISBN 0-13-185 723-1

157. Stampfer, M.J. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women / M.J. Stampfer, J.H. Kang, J. Chen [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol.352, N 3. – P.245-253. – doi: 10.1056/NEJMoa041152

158. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease / Y. Stern // Lancet Neurol. – 2012. – Vol.11, N 11. – P.1006-1012. – doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6

159. Stevens, J. The effect of age on the association between body-mass index and mortality / J. Stevens, J. Cai, E.R. Pamuk [et al.] // N Engl J Med. – 1998. – Vol.338, N 1. – P.1-7. – doi: 10.1056/NEJM199801013380101

160. Stranahan, A.M. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats / A.M. Stranahan, E.D. Norman, K. Lee [et al.] // Hippocampus. – 2008. – Vol.18, N 11. – P.1085-1088. – doi: 10.1002/hipo.20470

161. Streit, S. Systolic Blood Pressure and Cognitive Decline in Older Adults With Hypertension / S. Streit, R.K.E. Poortvliet, W.P.J.D. Elzen [et al.] // Ann Fam Med. – 2019. – Vol.17, N 2. – P.100-107. – doi: 10.1370/afm.2367

162. Suemoto, C.K. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation / C.K. Suemoto, P. Gilsanz, E.R. Mayeda, M.M. Glymour // Int J Obes (Lond). – 2015. – Vol.39, N 9. – P.1383-1389. – doi: 10.1038/ijo.2015.83

163. Sundström, A. Marital status and risk of dementia: a nationwide population-based prospective study from Sweden / A. Sundström, O. Westerlund, E. Kotyrlo // BMJ Open. – 2016. – Vol.6, N 1. – art. No e008565. – doi: 10.1136/bmjopen-2015-008565

164. Swan, G.E. The Effects of Tobacco Smoke and Nicotine on Cognition and the Brain / G.E. Swan, C.N. Lessov-Schlaggar // Neuropsychol Rev. – 2007. – Vol.17. – P.259-273. – doi: 10.1007/s11065-007-9035-9

165. Thacker, E.L. The American Heart Association Life's Simple 7 and incident cognitive impairment: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study / E.L. Thacker, S.R. Gillett, V.G. Wadley [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2014. – Vol.3, N 3. – art. No e000635. – doi: 10.1161/JAHA.113.000635

166. Topiwala, A. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study / A. Topiwala, C.L. Allan, V. Valkanova [et al.] // BMJ. – 2017. – Vol.357. – art. No j2353. – doi: 10.1136/bmj.j2353

167. Toth, P. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging / P. Toth , S. Tarantini, A. Csiszar, Z. Ungvari // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2017. – Vol.312, N 1. – P.H1-H20. – doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016

168. Tucker, K.L. Nutrient intake, nutritional status, and cognitive function with aging / K.L. Tucker // Ann N Y Acad Sci. – 2016. – Vol.1367, N 1. – P.38-49. – doi: 10.1111/nyas.13062

169. Tuokko, H. Cognitive measures in the Canadian longitudinal study on aging / H. Tuokko, L.E. Griffith, M. Simard, V. Taler // Clin Neuropsychol. – 2017. – Vol.31, N 1. – P.233-250. – doi: 10.1080/13854046.2016.1254279

170. United Nations, Publication Measuring the Economically Active in Population Censuses: A Handbook. / Publication United Nations. – New York, 2010. – 340 p. – ISBN 978-92-1-161526-5

171. van den Kommer, T.N. Total cholesterol and oxysterols: early markers for cognitive decline in elderly? / T.N. van den Kommer, M.G. Dik, H.C. Comijs [et al.] // Neurobiol Aging. – 2009. – Vol.30, N 4. – P.534-545. – doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.005

172. van der Flier, W.M. Epidemiology and risk factors of dementia / W.M. van der Flier, P. Scheltens // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005. – Vol.76, N Suppl 5. – P.v2-v7. – doi: 10.1136/jnnp.2005.082867

173. van Gelder, B.M. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study / B.M. van Gelder, M. Tijhuis, S. Kalmijn [et al.] // J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. – 2006. – Vol.61, N 4. – P. P213-P219. – doi: 10.1093/geronb/61.4.p213

174. van Vliet, P. Cholesterol and late-life cognitive decline / P. van Vliet // J Alzheimers Dis. – 2012. – Vol.30, N Suppl 2. – P. S147-S162. – doi: 10.3233/JAD-2011-111028

175. Walker, K.A. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review / K.A. Walker, M.C. Power, R.F. Gottesman // Curr Hypertens Rep. – 2017. – Vol.19, N 3. – art. No 24. – doi: 10.1007/s11906-017-0724-3

176. Wang, F. Elevated Fasting Blood Glucose Level Increases the Risk of Cognitive Decline Among Older Adults with Diabetes Mellitus: The Shanghai Aging Study / F. Wang, J. Luo, D. Ding [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2019. – Vol.67, N 4. – P.1255-1265. – doi: 10.3233/JAD-180662

177. Wang, X. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies / X. Wang, Y. Ouyang, J. Liu [et al.] // BMJ. – 2014. – Vol.349. – art. No g4490. – doi: 10.1136/bmj.g4490

178. Wang, Y.J. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis / Y.J. Wang, T.L. Yeh, M.C. Shih [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol.12, N 10. – art. No 2934. – doi: 10.3390/nu12102934

179. Whitmer, R.A. Whitmer R. A. et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study / R.A. Whitmer, E.P. Gunderson, E. Barrett-Connor [et al.] // Bmj. – 2005. – Vol.330, N 7504. – art. No 1360. – doi: 10.1136/bmj.38446.466238.E0

180. Wickrama, K.K. The influence of working later in life on memory functioning / K.K. Wickrama, C.W. O'Neal // Adv Life Course Res. – 2013. – Vol.18, N 4. – P.288-295. – doi: 10.1016/j.alcr.2013.09.001

181. Wiegmann, C. Alcohol and Dementia – What is the Link? A Systematic Review / C. Wiegmann, I. Mick, E.J. Brandl [et al.] // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2020. – Vol.16. – P.87-99. – doi: 10.2147/NDT.S198772

182. Williams, B. ESC Scientific Document Group. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol.39, N 33. – P.3021-3104. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

183. Woodford, H.J. Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods / H.J. Woodford, J. George // QJM. – 2007. – Vol.100, N 8. – P.469-484. – doi: 10.1093/qjmed/hcm051

184. World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation [Электронный ресурс]. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588). Проверено 04.04.2022

185. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 [Электронный ресурс]. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf). Проверено 04.04.2022

186. World Health Organization. Global Action Plan: For the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. (2013–2020) [Электронный ресурс]. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf). Проверено 11.04.2022

187. World Health Organization. Global status report on alcohol and healt [Электронный ресурс]. (https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1151838/retrieve). Проверено 15.04.2022

188. World Health Organization. Indicator Metadata Registry List. Raised cholesterol [Электронный ресурс]. (https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236). Проверено 02.05.2022

189. World Health Organization. Noncommunicable diseases fact sheet [Электронный ресурс]. (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases). Проверено 04.04.2022

190. World Health Organization. Obesity and overweight Fact sheet [Электронный ресурс]. (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight). Проверено 02.05.2022

191. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Электронный ресурс]. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf?ua=1). Проверено 18.04.2022

192. World Health Organization. The top 10 causes of death Fact sheet [Электронный ресурс]. (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death). Проверено 04.04.2022

193. Wu, L. Intake of Fruit and Vegetables and the Incident Risk of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies / L. Wu, D. Sun, Y. Tan // J Nutr Health Aging. – 2017. – Vol.21, N 10. – P.1284-1290. – doi: 10.1007/s12603-017-0875-6

194. Xu, P.R. The association of marital status with cognitive function and the role of gender in Chinese community-dwelling older adults: a cross-sectional study / P.R. Xu, R. Wei, B.J. Cheng [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2021. – Vol.33, N 8. – P.2273-2281. – doi: 10.1007/s40520-020-01743-5

195. Xu, W. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies / W. Xu, H. Wang, Y. Wan [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2017. – Vol.32, N 1. – P.31-42. – doi: 10.1007/s10654-017-0225-3

196. Xu, W. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / W. Xu, L. Tan, H.F. Wang [et al.] // Mol Neurobiol. – 2016. – Vol.53, N 5. – P.3113-3123. – doi: 10.1007/s12035-015-9211-5

197. Xue, B. Effect of retirement on cognitive function: the Whitehall II cohort study / B. Xue, D. Cadar, M. Fleischmann [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2018. – Vol.33, N 10. – P.989-1001. – doi: 10.1007/s10654-017-0347-7

198. Ye, X. Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes / X. Ye, X. Gao, T. Scott, K.L. Tucker // Br J Nutr. – 2011. – Vol.106, N 9. – P.1423-1432. – doi: 10.1017/S0007114511001760

199. You, Y. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis / Y. You, Z. Liu, Y. Chen [et al.] // Acta Diabetol. – 2021. – Vol.58, N 6. – P.671-685. – doi: 10.1007/s00592-020-01648-9

200. Zhang, R. Association of Low to Moderate Alcohol Drinking With Cognitive Functions From Middle to Older Age Among US Adults / R. Zhang, L. Shen, T. Miles [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol.3, N 6. – art. No e207922. – doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7922

201. Zhang, T. Body mass index, waist-to-hip ratio and cognitive function among Chinese elderly: a cross-sectional study / T. Zhang, R. Yan, Q. Chen [et al.] // BMJ open. – 2018. – Vol.8, N 10. – art. No e022055. – doi: 10.1136/bmjopen-2018-022055

202. Zhang, W. Education, Activity Engagement, and Cognitive Function in US Chinese Older Adults / W. Zhang, F. Tang, Y. Chen [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2019. – Vol.67, N S3. – P. S525-S531. – doi: 10.1111/jgs.15560

203. Zhang, Y. Intakes of fish and PUFAs and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose–response meta-analysis of 21 cohort studies / Y. Zhang, J. Chen, J. Qiu [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2016. – Vol.103, N 2. – P.330-340. – doi: 10.3945/ajcn.115.124081

204. Zheng, F. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing / F. Zheng, L. Yan, Z. Yang [et al.] // Diabetologia. – 2018. – Vol.61, N 4. – P.839-848. – doi: 10.1007/s00125-017-4541-7

205. Zhong, G. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers / G. Zhong, Y. Wang, Y. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol.10, N 3. – art. No e0118333. – doi: 10.1371/journal.pone.0118333

206. Zhou, Y. Body mass index across adult life and cognitive function in the American elderly / Y. Zhou, T. Zhang, D. Lee [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol.12, N 10. – P.9344-9353. – doi: 10.18632/aging.103209

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. 31
2. Рисунок 2 – Результаты мультивариантного линейного регрессионного анализа связей показателей КФ с факторами риска ХНИЗ в популяционной выборке 55 - 84 лет. 51
3. Рисунок 3 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем непосредственного воспроизведения через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет) 75
4. Рисунок 4 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем отсроченного воспроизведения через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет) 76
5. Рисунок 5 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем семантической речевой активности через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет) 77
6. Рисунок 6 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем концентрации внимания через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет) 78
7. Рисунок 7 – Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год с уровнем образования (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 81
8. Рисунок 8 – Динамика показателей КФ за 9 лет наблюдения в группах с разным экономическим статусом (n = 1587, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 84
9. Рисунок 9 – Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год со статусом экономической активности (n = 3108, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 85

10. Рисунок 10 – Динамика показателей когнитивных функций за 9 лет наблюдения в группах с разным семейным статусом (n = 3117), исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 88
11. Рисунок 11 – Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год с семейным статусом (n = 3117, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 89

12. Таблица 1 – Характеристики обследованной популяционной выборки (мужчины и женщины 55 - 84 лет, Новосибирск, n = 3153) 41
13. Таблица 2 – Связи среднего показателя функции памяти с факторами риска ХНИЗ у мужчин 55 - 84 лет (n = 1198) 44
14. Таблица 3 – Связи среднего показателя функции памяти с факторами риска ХНИЗ у женщин 55 - 84 лет (n = 1955) 45
15. Таблица 4 – Связи семантической речевой активности с факторами риска ХНИЗ у мужчин 55 - 84 лет (n = 1198) 46
16. Таблица 5 – Связи семантической речевой активности с факторами риска ХНИЗ у женщин 55 - 84 лет (n = 1955) 47
17. Таблица 6 – Связи концентрации внимания с факторами риска ХНИЗ у мужчин 55 - 84 лет (n = 1198) 48
18. Таблица 7 – Связи концентрации внимания с факторами риска ХНИЗ у женщин 55 - 84 лет (n = 1955) 49
19. Таблица 8 – Дескриптивная характеристика ФР ХНИЗ и их динамическое изменение за 9 лет наблюдения в обследованной выборке (n = 3153) 53
20. Таблица 9 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением непосредственного воспроизведения за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 56
21. Таблица 10 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением отсроченного воспроизведения за 9 лет наблюдения в

популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 57

22. Таблица 11 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением семантической речевой активности за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 58
23. Таблица 12 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с динамическим изменением концентрации внимания за 9 лет наблюдения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 59
24. Таблица 13 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением непосредственного воспроизведения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет)... 62
25. Таблица 14 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением отсроченного воспроизведения в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 63
26. Таблица 15 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением семантической речевой активности в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 64
27. Таблица 16 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с изменением концентрации внимания в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 65
28. Таблица 17 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем непосредственного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 67
29. Таблица 18 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем отсроченного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 69

30. Таблица 19 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем семантической речевой активности через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 71
31. Таблица 20 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем концентрации внимания через 9 лет наблюдения (популяционная выборка n = 3153 исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 73
32. Таблица 21 – Ассоциации уровня образования с показателями КФ (n = 1663, исходный возраст 47–74 лет, проспективный возраст 55–84 лет) 80
33. Таблица 22 – Ассоциации статуса экономической активности с показателями КФ в кросс-секционном подходе на базовом и повторном скринингах (n = 1587, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 83
34. Таблица 23 – Ассоциации семейного статуса с показателями КФ в кросс-секционном подходе на базовом и повторном скринингах (n = 3153, исходный возраст 47-74 лет, проспективный возраст 55-84 лет) 87