

# СТАРЫЙ МОЛОДОЙ МОЗГ. СУПЕРЭЙДЖЕРЫ

Старение населения сопровождается снижением качества жизни за счет ослабления когнитивной и физической активности, повышения вероятности развития хронических заболеваний. Концепция когнитивного резерва, который определяется как способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, — одна из концепций в рамках парадигмы успешного старения. Высокий уровень когнитивного резерва препятствует возникновению клинических проявлений нейродегенеративных заболеваний или же смягчает их. Среди компонентов успешного старения: высокий уровень физического и когнитивного функционирования, вовлеченность в социальную жизнь и продуктивную активность, отсутствие выраженного соматического заболевания и инвалидности. Важен вопрос о возможности фармакологической поддержки когнитивных функций у пациентов пожилого возраста, для которых неизбежно наличие нескольких заболеваний



**Федин  
Анатолий  
Иванович**

заслуженный врач РФ,  
д. м. н., профессор,  
профессор кафедры  
неврологии  
ФДПО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Россия

**И**нтерес к изучению закономерностей старения мозга связан с непрерывно увеличивающейся популяцией пожилых людей в мире: если в 2009 году число пожилых в возрасте старше 65 составляло 15%, то к 2039 году ожидается его рост до 26%, при этом соотношение пенсионеров и работающих людей будет изменяться, соответственно, с 25% до 49% [1]. Старение населения сопровождается снижением качества жизни за счет ослабления когнитивной и физической активности, повышения вероятности развития хронических заболеваний. В 1994 году Международной психогериатрической ассоциацией (ИРА) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделено понятие «ассоциированное с возрастом нарушение памяти», которое включало: жалобы на ухудшение памяти; снижение как минимум на одно стандартное отклонение показателей тестов памяти относительно средних значений таковых у здоровых молодых людей; сохранное интеллектуальное функционирование; отсутствие деменции и расстройств, которые могут вызвать нарушение памяти. Определены критерии исключения: наличие умеренного когнитивного расстройства по критериям МКБ-10, наличие соматической патологии, способной привести к когнитивным нарушениям (КН), органическая патология головного мозга, выраженные эмоциональные и поведенческие расстройства (депрессия, тревога, делирий и др.), употребление психоактивных веществ. В настоящее время этот термин используется существенно реже. Тем не менее степень снижения когнитивных функций с возрастом очень вариабельна. Значительный интерес представляют лица, сохранившие в преклонном возрасте хорошие когнитивные способности. Обычно в возрасте старше 80 лет многие когнитивные показатели заметно ниже, чем у 50-летних, особенно в тестах на эпизодиче-



Рис. 1  
Схема взаимодействия трех базовых нейронных сетей мозга (Цит. [11]. Адапт. А.И. Федин, 2021)  
Обозначения: ACC — передняя часть поясной извилины; DLPFC — дорсолатеральная префронтальная кора; PPC — задняя теменная кора; mPFC — медиальная префронтальная кора; PCC — задняя часть поясной извилины; INS — передний островок

скую память. Как показано в ряде исследований, у пожилых толщина ряда областей коры головного мозга, включая переднюю височную кору, рostrальную медиальную префронтальную кору, переднюю срединную кору и объем гиппокампа, коррелировали с характеристиками памяти. Возрастное снижение памяти связано с атрофией этих областей [2, 3].  
Вопрос состоит в том, неизбежны ли эти возрастные изменения когнитивных функций или существует альтернативная траектория, которая сопротивляется когнитивным и анатомическим изменениям, характерным для нормального старения? Термин *superagers* (суперэйджеры) впервые применен в работе исследователей Северо-Западного университета (США) в 2013 году [4]. Этим термином обозначена группа

индивидуумов в возрасте 80 лет и старше, сохранивших остроту памяти здоровых молодых людей. Суперэйджеры (СЭ) продолжают работать на том же уровне, что и взрослые среднего возраста, а иногда и на уровне молодых людей [5]. Хотя снижение когнитивных функций считается признаком старения, наличие пожилых людей с лучшими когнитивными способностями для своего возраста отрицает неизбежность этих проявлений [6]. Распространенность СЭ в общей популяции не изучена. В ограниченной когорте людей старше 80 лет Реестра пожилых австралийцев (ROSA) СЭ квалифицированы в 6,9% случаев, среди женщин — 8,6%, мужчин — 5,3% [7].  
Для понимания «успешного старения» решающее значение имеет исследование биологических механизмов, связанных с «молодыми» когнитивными функциями у СЭ. В последние десятилетия в нейробиологии выделяют несколько крупных нейронных сетей, функционально связывающих различные участки мозга. Базовые из них три: сеть пассивного режима работы мозга (СПРМ, англ. Default mode network, DMN); сеть приоритетных стимулов (СПС, англ. Salience Network, SN) и центральная испол-

нительская сеть (ЦИС, англ. Central Executive Network, CEN). Сеть пассивного режима работы мозга активна в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром. В состав сети включаются несколько анатомически разрозненных, но функционально связанных между собой областей головного мозга: вентромедиальная и дорсомедиальная префронтальная кора, латеральная теменная кора и кора задней части поясной извилины вместе с прилегающими частями предклинья, часто в ее состав также включают энторинальную кору [8].  
Сеть приоритетных стимулов представляет собой крупномасштабную мозговую сеть, ее главные функциональные звенья — передняя островковая часть и дорсальная часть передней поясной извилины. Она участвует в обнаружении и фильтрации значимых стимулов, а также во включении и выключении реципрокных функциональных сетей [9].  
Вместе с другими взаимосвязанными мозговыми сетями СПС способствует множеству сложных функций, включая общение, социальное поведение и самосознание, путем интеграции сенсорной, эмоциональной и когнитивной информации.  
Центральная исполнительная сеть представляет собой сеть мозга, в основном состоящую из дорсолатеральной префронтальной коры и задней теменной коры. ЦИС участвует в устойчивом внимании, решении сложных проблем и рабочей памяти [10].  
Согласно этой модели, передняя островковая часть (принадлежащая к сети приоритетных стимулов) в ответ на значимые стимулы активирует ЦИС и деактивирует СПРМ (рис. 1). Основную роль в переключении между ЦИС и СПРМ играет правая

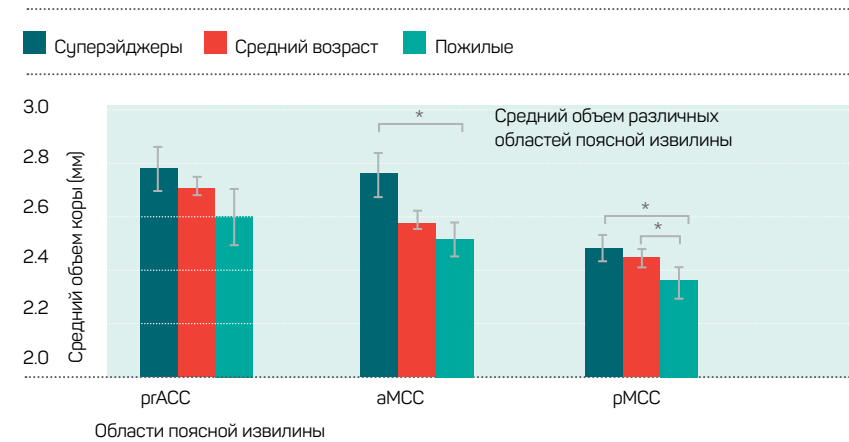


Рис. 2  
Сравнительный объем различных областей поясной извилины у суперэйджеров в сравнении с людьми среднего возраста и пожилыми (Цит. [15]. Адапт. А.И. Федин, 2021)  
Обозначения: части поясной извилины — передняя рostrальная (rACC), передняя каудальная (aMCC), задняя (pMCC)  
\* — достоверные различия (p < 0,05)

лобно-островковая кора сети СПС. Было показано, что при получении информации сигнал в этом узле, а также в передней поясной извилине достигает своего пика, и они запускают ответы в двух других нейронных сетях — ЦИС и СПРМ [12]. Сети лобно-островковой коры и передней поясной извилины обладают значительными топографическими связями и образуют анатомически тесно связанную сеть, идеально подходящую для интеграции информации из нескольких областей мозга.  
Американские исследователи обнаружили, что у СЭ лучше сохраняются не только участки мозга, участвующие в хранении и извлечении информации, но и эффективность связей между ними. При исследовании в этой популяции объем гиппокампа не отличался от популяции обычных пожилых людей, но у них существенно преобладали объемы мозга в ключевых паралимбических и лимбических

областях [13]. Как было показано выше, эти области связаны с двумя основными внутренними сетями мозга — СПРМ и СПС. Возможно, сохранение нейроанатомической целостности в этих сетях связано с лучшей памятью у СЭ.  
Подтверждает эти исследования многолетняя работа с группой СЭ, проводимая в Массачусетской клинике общего профиля и Гарвардской медицинской школе (США). Ученые с помощью МРТ выполнили морфометрический анализ, в котором кортикальная морфометрия СЭ сравнивалась с двумя когнитивно нормальными когортами: пожилыми людьми соответствующего возраста (80 лет и старше) и людьми в возрасте от 50 до 65 лет. Выяснилось, что кора головного мозга СЭ была значительно толще, чем у их здоровых сверстников по возрасту, и не демонстрировала атрофии по сравнению с группой здоровых людей от 50 до 65 лет. Эти результаты определяют когнитивные и нейроанатомические особенности когорты СЭ, которая, по-видимому, «сопротивляется» средним возрастным изменениям емкости памяти и объема коры головного мозга. У СЭ по сравнению с одногодками кора мозга толще в участках, входящих в сети СПРМ и СПС. Эти данные соответствуют более высокой производительности памяти и свидетельствуют о структурном «превосходстве»

мозга таких людей, поскольку при нормальном старении эти области мозга затрагиваются и начинают деградировать в первую очередь [14].  
В другой, более крупной выборке СЭ, авторы исследовали структурные особенности коры поясной извилины и провели гистологический анализ этой области в посмертных образцах [15]. Структурный анализ МРТ исследуемой области показал, что поясная извилина коры головного мозга в среднем у людей старше 80 лет (n=21) тоньше, чем в группе здоровых людей среднего возраста (n=18). Но область передней поясной коры в правом полушарии показала большую толщину у СЭ (n=31), чем у людей старше 80 лет со средними когнитивными функциями, а также со здоровыми людьми в возрасте 50–60 лет (p < 0,01) [15].  
Как показано на рисунке 2, средние значения толщины коры (суммарно в левом и правом полушариях) в трех областях поясной извилины, включая переднюю рostrальную (rACC), переднюю каудальную (aMCC) и заднюю каудальную (pMCC), сравнивались в группах среднего возраста, пожилых с обычными когнитивными показателями и СЭ. В целом средняя толщина поясной извилины была самой высокой у СЭ, за ней в порядке убывания — исследуемые среднего возраста и пожилые. В частности, анализ показал, что в задней поясной извилине у пожилых людей контрольные значения толщины были ниже, чем у СЭ (p < 0,009) и контрольной группы среднего возраста (p < 0,016). В передних каудальных областях пожилые контрольной группы показали более низкие измерения толщины коры по сравнению с СЭ (p = 0,008). Интересно, что наблюдалась значительная межполушарная асимметрия: в правой передней рostrальной части поясной извилины толщина была больше у СЭ по



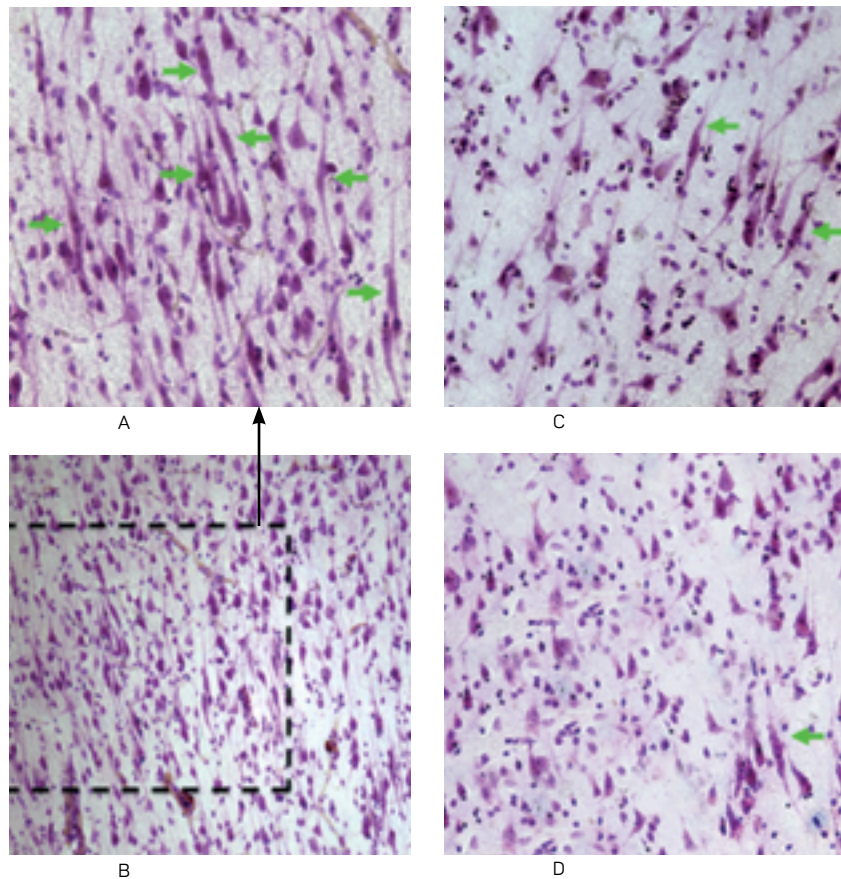


Рис. 3  
Плотность нейронов Экономо в средней части поясной извилины у суперэйджеров и в других возрастных популяциях [Цит. [15] Адапт. А.И. Федин, 2021] А, В — суперэйджеры; С — пожилые без когнитивных нарушений; D — пожилой с умеренными когнитивными нарушениями. Окрашивание по Нисслию при увеличении 20<sup>×</sup> в средней части поясной извилины, зеленые стрелки указывают на нейроны Экономо

сравнению с контрольной группой среднего возраста ( $p=0,002$ ) [15]. Веретенообразные нейроны или нейроны Экономо (названы в честь их первооткрывателя Константина фон Экономо), описанные в 1929 году, — это особый класс нейронов [16]. Для них характерно большое веретенообразной формы тело, постепенно сужающееся в единичный апикальный аксон на одном конце и единственный ден-

дрит на противоположном конце. Веретенообразные нейроны — очень большие клетки относительно других клеток мозга, они позволяют осуществлять быстрый процесс передачи информации. Нейроны Экономо, локализованные в сети СПС, составляют нейронную основу управляющих сигналов, генерируемых лобно-островковой областью и передней поясной извилиной [17]. Основываясь на дендритной архитектуре нейронов Экономо, было высказано предположение, что их функция может заключаться в обеспечении быстрой передачи в другие части мозга простого сигнала, полученного из информации, обрабатываемой в лобно-островковой и передней поясной коре [18]. На рисунке 3 показана плотность нейронов Экономо в средней части поясной извилины у СЭ и других возрастных групп.

Как показано на рисунке 3, у СЭ выявлена более высокая плотность нейронов Экономо по сравнению с пожилыми без когнитивных нарушений (микротофото С) и пациентами с умеренными когнитивными нарушениями (микротофото D). На микротофото В (рис. 4) у СЭ видны очень плотно упакованные нейроны Экономо, особенно в большом количестве при 10-кратном увеличении; выбранная пунктирная область показывает ту же область, но при более высоком (в 5 раз) увеличении. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уязвимости к возрастному возникновению патологии Альцгеймеровского типа и более высокая плотность нейронов Экономо в передней поясной коре головного мозга могут представлять собой биологические корреляты высокой емкости памяти в пожилом возрасте [15].

Актуальны научные сведения о наличии и степени образования бляшек  $\beta$ -амилоида и тау-клубков, сопровождающих старение. У СЭ можно ожидать более низкую экспрессию этих известных возрастных признаков нейродегенерации. *Нейрофибриллярные клубки (тау-клубки)* — скопления белка, обнаруживаемые в мозге при болезни Альцгеймера, впервые описанные Алоисом Альцгеймером при посмертном анализе тканей мозга одного из пациентов.

Показано, что клубки образуются гиперфосфорилированным тау-белком и располагаются в нейронах мозга. Традиционно считается, что тау-белок связывается с микротрубочками и принимает участие в их формировании и стабилизации. Однако при гиперфосфорилировании белок не может выполнять свою функцию, микротрубочки становятся нестабильными и начинают распадаться. Несвязанный тау-белок формирует скопления, которые называют нейрофибриллярными клубками [19].

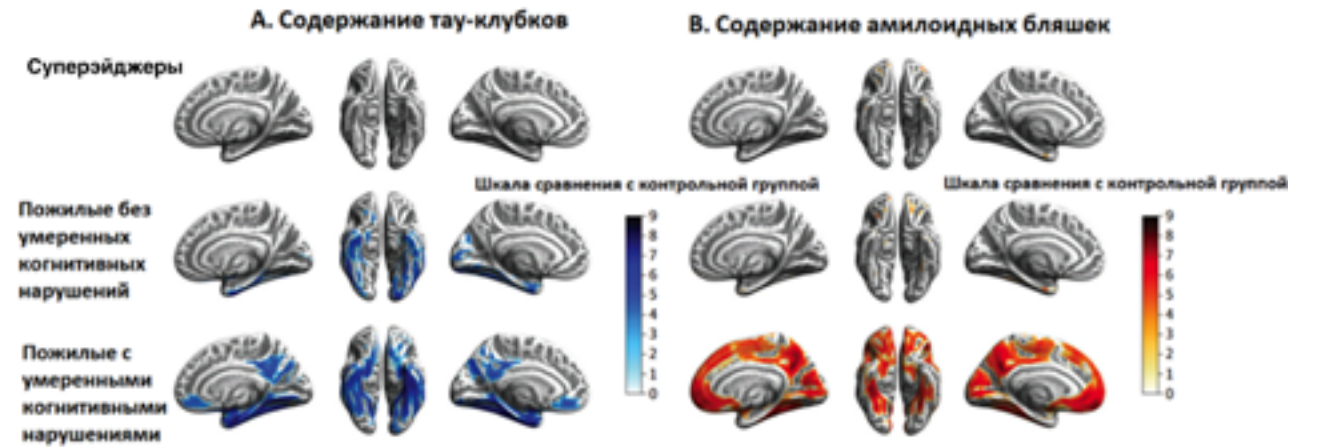


Рис. 4  
Сравнительное содержание тау-клубков и амилоидных бляшек у суперэйджеров [Цит. [21] Адапт. А.И. Федин, 2021] Обозначения: в трех исследуемых группах проведено сравнение результатов с контрольной возрастной группой с помощью интенсивности цветовой шкалы, различия статистически значимы ( $p<0,0001$ )

Пептид А $\beta$ 42 считается одним из основных факторов, провоцирующих болезнь Альцгеймера, и часто называется просто «бета-амилоидом», без уточнения длины аминокислотной цепочки. В мозге пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, этот пептид может образовывать так называемые амилоидные бляшки, состоящие из скоплений пептида, свернутого в виде бета-складки [20].

В исследовании, опубликованном в 2017 году, было изучено содержание тау-клубков и амилоидных бляшек у СЭ по сравнению с другими возрастными популяциями [21]. В исследование с применением позитронно-электронной томографии были включены 94 участника, из них 48 женщин (51,06%). Средний возраст участников составил 85,2 года для группы СЭ, 84,5 — пожилых с обычными когнитивными способностями, 84,7 года — пожилых с умеренными когнитивными на-

рушениями и 63,6 — контрольной группы без когнитивных нарушений. Результаты воксельного анализа (рис. 4А,В) при сравнении СЭ с контрольной группой не выявили различий в содержании тау-клубков и амилоидных бляшек. В группе пожилых с обычными когнитивными способностями отмечено более высокое содержание тау-клубка в медиальных височных областях, но не было различий в содержании бета-амилоида по сравнению с контрольной группой. Группа пожилых с умеренными когнитивными нарушениями продемонстрировала повышенное содержание как тау-клубков, так и бета-амилоида.

Результаты этого исследования предполагают, что феномен СЭ может быть связан с более высокой устойчивостью мозга к накоплению как тау-клубков, так и амилоидных бляшек, что может предотвратить нейродегенерацию.

В ряде работ изучались возможные генетические факторы, имеющиеся у СЭ. Установлено, что фенотип СЭ был связан с вариантами гена MAP2K3 (или MKK3), который представляет собой киназу с двойной специфичностью, активируемую окружающей средой и митогенным стрессом. Фермент участвует в биологическом пуле, связанном с памятью, а также в сигнальном каскаде, связанном с опосредованным бета-

амилоидом апоптозом [22]. В связи с этим сформулирована гипотеза, что активность MAP2K3 в мозге СЭ снижена из-за генетических факторов, присутствующих с рождения. Вместе с тем предполагается, что ни один из идентифицированных вариантов у СЭ не может полностью заблокировать активность MAP2K3 [22]. Поэтому подобное генотипическое изменение может привести к снижению активности MAP2K3 в нейрональных клетках и уменьшить воспаление, опосредованное микроглией — типом клеток с самой высокой экспрессией MAP2K3 в головном мозге [23].

Концепция когнитивного резерва — одна из концепций в рамках парадигмы успешного старения. Когнитивный резерв (КР) определяется как способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, что, возможно, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий [24]. Согласно существующим данным, высокий уровень КР препятствует возникновению клинических проявлений нейродегенеративных заболеваний или же смягчает их [25]. В рамках данной концепции выделяется особый успешный тип старения, для которого характерен



низкий риск развития заболеваний и высокий уровень функционирования. Авторами были определены компоненты успешного старения: высокий уровень физического и когнитивного функционирования, вовлеченность в социальную жизнь и продуктивную активность, отсутствие выраженного соматического заболевания и инвалидности [26, 27].

Выделяются различные факторы, способствующие формированию КР. Основной из этих факторов — образование в течение всей жизни человека. В качестве других отмечается активный когнитивный образ жизни, знание и регулярное использование иностранного языка, тренировки когнитивных функций [26].

Участие в общественной деятельности, такое как посещение друзей, волонтерство, участие в мероприятиях и поездках, было связано с улучшением когнитивных функций, в то время как низкая социальная активность в пожилом возрасте — с повышенным риском деменции [28].

Конечно, «с генетикой не поспоришь», но, как следует из приведенных данных, персональное увеличение КР реально и возможно. Примечательно, что, как показано в одном исследовании с использованием опросника психологического благополучия, СЭ набрали значительно более высокие баллы по шкале положительных социальных отношений [29].

В продольном корреляционном 13-летнем исследовании с участием 299 взрослых (средний возраст 78 лет) установлено, что большее количество физической активности (ходьба) соответствовало большим объемам лобной, затылочной, парагиппокампальной и гиппокампальной областей через 9 лет после начала аэробной активности, при этом риск когнитивных нарушений снижался вдвое [30].

В другом исследовании в результате 6-месячных занятий танцами было отмечено увеличение объема серого вещества в передней и медиальной поясной извилине, в левой дополнительной моторной области, в левой прецентральной извилине, в левой медиальной лобной извилине, в левой верхней височной извилине, в левом островке и в левой постцентральной извилине. Участники показали большее увеличение серого вещества в затылочной и мозжечковой областях [31].

Важен вопрос о возможности фармакологической поддержки когнитивных функций у пациентов пожилого возраста, для которых неизбежно наличие нескольких заболеваний. При этом проблема мультиморбидности и коморбидности становится все актуальнее, что подтверждается ростом числа пациентов с более чем 5 коморбидными заболеваниями за 10-летний период на 16% [32]. Следование современным рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертензией, нарушениями липидного обмена, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) предполагает высокую частоту назначения комбинированной терапии для достижения целевых показателей при каждом из этих заболеваний, что предопределяет необходимость назначения одновременно 5–6 (а часто и значительно больше) лекарственных препаратов. Для решения проблемы полипрагмазии одним из перспективных направлений может стать так называемая hub-терапия («узловая») или наднозологическая фармакотерапия [33]. Исходя из определения коморбидности как «сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них»,

вполне логично, что в основе общих патогенетических механизмов развития коморбидных заболеваний лежат разноуровневые универсальные «сетевые» механизмы, взаимодействующие на геномном и молекулярном уровнях через различные метаболические процессы [34]. Совокупность сетей образует узлы взаимодействия (hub), на которые можно воздействовать через рецепторы, факторы воспаления и гуморальные механизмы, решая сразу несколько терапевтических задач [35].

Многие из этих состояний объединяют нарушения баланса между процессами окислительного стресса и активностью антиоксидантов. Избыточное образование свободных радикалов — универсальный механизм повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [36]. В этой связи вполне логично предположить, что препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксикантным и цитопротективным эффектом, могут рассматриваться как кандидаты для «узловой», или наднозологической фармакотерапии [37].

Учитывая важную роль процессов окислительного стресса в развитии когнитивных нарушений, перспективным представляется использование для наднозологической фармакотерапии препаратов антиоксидантного действия. Один из таких препаратов — этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), который обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксикантным и мембранопротективным свойствами. ЭМГПС ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, улучшает структуру и функцию мембран клеток, одновременно модулируя активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов.

ЭМГПС восстанавливает биохимические процессы в цикле Кребса, подавляет аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН2-зависимое перекисное окисление липидов, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы, в высоких концентрациях способен связывать супероксидный анион-радикал [38]. Еще один важный эффект ЭМГПС — нормализация антиагрегантных свойств сосудистой стенки за счет воздействия на функцию эндотелия [39].

К наднозологической фармакотерапии также относится мельдоний (химическое название — триметилгидразиния пропионат), представитель класса парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот. Он улучшает эффективность использования кислорода, переключая процессы метаболизма на более экономные пути, что защищает ткани от последствий оксидативного стресса. Под действием препарата происходит уменьшение транспорта активных форм жирных кислот через мембраны снижения интенсивности их β-окисления, что уменьшает повреждение клеток. При этом сохраняется транспорт аденозинтрифосфата в цитозоль и усиливается гликолиз, при котором для обеспечения энергетических процессов требуется существенно меньше кислорода [40]. Таким образом, в условиях гипоксии нивелируется наиболее кислородозатратный способ образования аденозинтрифосфата, что является объединяющим «узлом» в развитии широкого спектра сосудистой коморбидности при кардиоцеребральном континууме [35]. Мельдоний, снижая концентрацию карнитина, обеспечивает более экономное потребление кислорода в условиях ишемии. Опосредованно мельдоний усиливает образование оксида азота, что приводит

к улучшению микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект), улучшает сократимость миокарда, уменьшает метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты [41]. Мельдоний оказывает положительное влияние на когнитивные функции, что выражается в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям [42].

В Российской Федерации в 2022 году зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейротропных и антиоксидантов — Брейнмакс®, представляющий оригинальную композицию двух компонентов: этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) и мельдония (триметилгидразиния пропионата дигидрат).

В рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях продемонстрировано, что лекарственный препарат Брейнмакс® оказывает положительное влияние на состояние пациентов с цереброваскулярной болезнью, повышая уровень дееспособности и мобильности пациентов, значительно уменьшая выраженность когнитивных нарушений и улучшая неврологический статус [43, 44].

Сочетание фармакологических эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс® позволяет снизить глутаматную нейротоксичность за счет влияния триметилгидразиния пропионата (через влияние на NR2- и NR3-рецепторы) [45] и нормализовать энергетический метаболизм за счет активации анаэробного гликолиза,

антиоксидантного действия ЭМГПС при ишемии.

ЭМГПС относится к агонистам сигма-1-рецепторов и ослабляет антихолинергический эффект второго компонента препарата — триметилгидразиния пропионат дегидрата, что снижает риски повышения нервной возбудимости или тахикардии, что особенно важно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [46]. Более того, известно, что сигма-1-рецепторы модулируют NMDA-нейротрансмиссию, что способствует защите клеток от гибели в условиях избытка активных форм кислорода. Это обеспечивает дополнительную нейропротекцию при применении комбинированного препарата Брейнмакс® при ишемии мозга [46]. Лечение Брейнмаксом характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью [43].

**Литература**

1. Central Bureau voor de Statistiek: <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=37360ned&D1=1,3&D2=a&D3=a&D4=60-62&HDR=G1,T&STB=G3,G2&VW=T> (08.05.2014).
2. McGinnis S, Brickhouse M, Pascual P, et al. Age-Related Changes in the Thickness of Cortical Zones in Humans. *Brain Topogr.* 2011 Oct; 24(3–4):279–291. <https://doi.10.1007/s10548-011-0198-6>
3. Bakkour A, Morris J, Wolk D, et al. The effects of aging and Alzheimer’s disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage.* 2013 Aug 1; 76:332–344. <https://doi.10.1016/j.neuroimage.2013.02.059>
4. Rogalski E, Gefen T, Shi J, et al. Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cogn Neurosci.* 2013 Jan; 25(1):29–36.
5. Gefen T, Shaw E, Whitney K, et al. Longitudinal neuropsychological performance of cognitive SuperAgers. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62:1598–1600.
6. Rogalski E, Gefen T, Shi J, et al. Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cogn Neurosci.* 2013 Jan; 25(1):29–36.
7. Janet Maccora J, Peters R, Anstey K. Gender Differences in Superior-memory SuperAgers and Associated Factors in an Australian Cohort. *J. of Applied Gerontol.*

- tology. 2021; 40(4):433–442. <https://doi.org/10.1177/0733464820902943>
8. Marcus R. The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*. 2015; 38:433–447.
  9. Peters SK, Downar D. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2016; 10:104.
  10. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network mode. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011; 15(10):483–506.
  11. Nekovarova T, Fajnerova I, Horacek J, et al. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Front. Behav. Neurosci.* 30 May 2014; <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00171>
  12. Sridharan D, Levitin D, Menon V. Critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *PNAS*. 2008; 105(34):12569–12574.
  13. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*. 2004; 7:189–195.
  14. Harrison TM, Weintraub S, Mesulam M-M, Rogalski E. Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012; 18:1081–1085.
  15. Gefen T, Peterson M, Papastefan ST, et al. Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *J Neurosci*. 2015; 35:1781–1791.
  16. von Economo C, Koskinas GN. The cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. — London: Oxford University Press, 1929.
  17. Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, et al. Intuition and autism: A possible role for von Economo neurons. *Trends Cogn Sci*. 2005; 9:367–373.
  18. Watson KK, Jones TK, Allman JM. Dendritic architecture of the von Economo neurons. *Neuroscience*. 2006; 141:1107–1112.
  19. Lee H, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends in Molecular Medicine*. 2005; 11(4):164–169.
  20. Valerie W, Bart De S. Amyloid-beta precursor protein processing in neurodegeneration. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004; 14:582–588. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2004.08.001>
  21. Hoenig M, Willscheid N, Bischof G, et al. Assessment of Tau Tangles and Amyloid- $\beta$  Plaques Among Super Agers. Using PET Imaging. *AMA Network Open*. 2020; 3(12):e2028337. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.28337>
  22. Huentelman M, Piras I, Siniard A, et al. Associations of MAP2K3 Gene Variants With Superior Memory in SuperAgers. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018; 10. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00155>
  23. Swaroop S, Sengupta N, Suryawanshi AR, et al. HSP60 plays a regulatory role in IL-1 $\beta$ -induced microglial inflammation via TLR4–p38 MAPK axis. *J Neuroinflammation*. 2016; 13:27. <http://doi.org/10.1186/s12974-016-0486-x>
  24. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research Application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8(3):448–60.
  25. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(1):96–102. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-96-102>
  26. Stern Ya. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009; 47(10):2015–2028.
  27. Стрижицкая О.Ю., Иванова Е.С. К вопросу об исследовании когнитивного резерва в пожилом возрасте. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2017; 1–2:96–100.
  28. Krueger K. Social engagement and cognitive function in old age. *Exp Aging Res*. 2009; 35(1):45–60. <http://doi.org/10.1080/03610730802545028>
  29. Bryan D James J, Wilson R, Barnes L, et al. Late-life social activity and cognitive decline in old age. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011; 17(6):998–1005. <http://doi.org/10.1017/S1355617711000531>
  30. Wang X, Ren P, Baran TM, et al. Longitudinal Functional Brain Mapping in Supernormals. *Cereb Cortex*. 2017; 29:242–252.
  31. Muller P, Rehfeld K, Schmicker M. Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9:56. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00056>
  32. Boyd CM, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005; 294(6):716–24.
  33. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 29(1):7–12.
  34. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера*. 2012; 4(1):76–85.
  35. Недогада С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5):57–61. <http://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200208>
  36. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009; 4(6):461–70.
  37. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 14–17.
  38. Воронина Т.А. Мексидол®: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(12):86–90.
  39. Бурдаков В.В., Красных Д.В. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(1):56–60.
  40. Дзерве В.Я., Калвиныш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. — Рига, 2013, 75 с.
  41. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 15(2):45–51.
  42. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А. и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(10):14–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>
  43. Вознюк И.А., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Перспектива использования результатов исследования препаратов с антигипоксантами и антиоксидантами свойствами в нейропротективной стратегии лечения. (Заключение совета экспертов от 26 марта 2022 г.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(7):51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207151>
  44. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я. и др. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив*. 2022; 94(6):748–755. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201743>
  45. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б. и др. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26(1):27–36.
  46. Большакова А.В., Куканова Е.О., Гайнуллина А.Н. и др. Рецептор сигма-1 как потенциальная фармакологическая мишень при лечении нейропатологии. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки*. 2016; 1(237):48–65.

