

М.Г. Полуэктов, И.С. Преображенская

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, Россолимо ул., 11

Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии

Обзор литературы посвящен возможным механизмам развития расстройств сна у пациентов с когнитивными нарушениями (КН) разной степени выраженности. Обсуждается взаимосвязь КН, эмоциональных нарушений и инсомнии; зависимость тяжести КН от выраженности нарушений сна. Рассматриваются вопросы лечения нарушений сна у пациентов с КН, недостатки и преимущества современных сомногенных средств. Даны рекомендации по ведению пациентов с сочетанием нарушений сна и познавательных функций. Приведены данные об использовании Egb 761 при недементных КН, препаратов мелатонина при расстройствах сна у пациентов с КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; сосудистые когнитивные нарушения; нарушения сна; Egb 761; препараты мелатонина.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@yandex.ru

Для ссылки: Полуэктов МГ, Преображенская ИС. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):68–73.

Sleep and cognitive dysfunctions. Therapeutic approach

Poluektov M.G., Preobrazhenskaya I.S.

*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Rossolimo Str., 11, Moscow, 119021, Russia*

This review focuses on the possible mechanisms of sleep disorders in patients with cognitive impairment (CI) of different severity. The interrelation between CI, emotional disorders and insomnia, as well as the dependence of CI severity on the degree of sleep disorders, are discussed. The issues related to treatment of sleep disorders in patients with CI, the advantages and disadvantages of modern somnogenic medications are studied. Recommendations on management of patients with a combination of sleep disorders and CI are provided. Data on the use of Egb 761 to treat CI no dementia and melatonin-based drugs to treat sleep disorders in patients with CI are presented.

Keywords: *cognitive impairment; mild cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; vascular dementia; vascular cognitive impairment; sleep disorders; Egb 761; melatonin-based drugs.*

Contacts: *Irina S. Preobrazhenskaya; irinasp2@yandex.ru*

Reference: *Poluektov MG, Preobrazhenskaya IS. Sleep and cognitive dysfunctions. Therapeutic approach. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(1):68–73.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-68-73>

Когнитивные нарушения и расстройства сна

Когнитивные функции – совокупность функций головного мозга, обеспечивающих процесс познания, т.е. то, что дает нам возможность идентифицировать себя, заявить о себе окружающему миру и получить от него тот или иной ответ, то, что делает каждого из нас особенной, индивидуальной личностью.

Познавательный процесс всегда активен. Важнейшими составляющими успешного познавательного процесса являются бодрствование, уровень внимания и мотивация к выполнению тех или иных задач.

Согласно А.Р. Лурия [1], различают три функциональных зоны («блока») головного мозга, обеспечивающих когнитивный процесс. Первый блок организации психических функций включает в себя стволовые структуры, таламус, гиппокамп, гипоталамус, цингулярную извилину и медиобазальные отделы лобной коры. Задачей этого блока является

создание необходимой настороженности, уровня внимания, мотивации, достаточных для запоминания информации с последующей ее фиксацией.

Познавательные функции тесно связаны с уровнем активности и бодрствования. Цикл сон – бодрствование и уровень внимания, а также скорость психических процессов связаны на морфологическом и морфофункциональном уровнях. Так, структуры, отвечающие за качество бодрствования, являются также структурами первого блока организации психических функций (медиобазальная лобная кора, базальные ганглии, ретикулярная формация головного мозга, гипоталамус) [1, 2].

Для сохранности когнитивных функций и качества познавательного процесса важны не только достаточный уровень бодрствования человека, но и качество сна. Нейрофизиологические эксперименты показали, что сон – не пассивный процесс отдыха церебральных структур; во сне

происходит упорядочивание и закрепление («консолидация») знаний, полученных в течение дня. Так, здоровые люди среднего возраста, лишенные сна на 36 ч, запоминали информацию достоверно хуже, чем их сверстники без депривации сна [3]. Сравнительный анализ данных [4] показал, что качество запоминания заученного материала зависит от сна. Испытуемые заучивали движения, после чего качество запоминания проверялось дважды – вечером перед сном и на следующее утро. Утром отмечались достоверное улучшение качества и увеличение объема воспроизведения заученного материала.

Эта закономерность отмечена и в других экспериментах. В частности, показано, что время сна (дневное или ночное) не так важно, как сам сон и его качество. Испытуемые, которым позволяли поспать днем, демонстрировали достоверно лучшее запоминание и воспроизведение материала, заученного до сна, чем участники контрольной группы, которые не спали днем [2]. Таким образом, сон – важнейшее состояние, позволяющее человеку организовать и качественно запомнить информацию, которую он усвоил во время бодрствования. По-видимому, расстройство сна будет приводить к нарушению или нарастанию выраженных когнитивных нарушения (КН). Детальные исследования подтвердили это предположение и, более того, позволили выявить ряд интереснейших закономерностей. Так, нарушения сна могут вызывать развитие или усугубление уже имеющихся структурных церебральных дефектов. Однофотонная магнитно-резонансная спектроскопия (ОФЭКТ), выполненная пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), показала, что у них отмечается поражение белого вещества передних отделов головного мозга [5], при этом страдает не только белое, но и серое вещество, преимущественно коры лобных и височных отделов головного мозга [6].

Нейродегенеративные процессы, например болезнь Альцгеймера (БА), крайне чувствительны к ишемии; обычно скорость нейродегенерации нарастает в условиях недостаточного церебрального кровоснабжения. Сходные закономерности получены и в отношении нарушений сна. У пациентов с СОАС, а также с инсомниями другой природы установлена большая скорость нейродегенеративного процесса [7–9]. Полученные результаты позволили предположить, что на дальнейшее развитие нейродегенерации влияют не только церебральная гипоксия (очевидная для синдрома СОАС и не отмечающаяся при других инсомниях), но и сами нарушения сна.

W.P. Chang и соавт. [7] показали, что риск развития деменции прямо связан с предшествующими нарушениями сна у пациента. В выполненном ранее исследовании M. Jelicic и соавт. [9] получены похожие результаты: нарушения сна являются предиктором когнитивного снижения и развиваются задолго до появления собственно КН. Наконец, эпохальным стало открытие L. Xie и соавт. [10], которые установили, что клиренс патологического амилоидного белка – соединения, лежащего в основе патогенеза БА, – различен во время сна и бодрствования. Во сне скорость элиминации патологического амилоидного белка возрастает более чем на 60% по сравнению с таковой в состоянии бодрствования. Эти результаты были названы величайшим научным достижением XXI в., которое позволит не только иначе взглянуть на причины развития БА и других нейродегенера-

тивных заболеваний, но и приблизиться к познанию механизмов старения, а также пересмотреть функциональную важность сна. Согласно этому исследованию, сон – важнейший процесс, не только способствующий оптимальной организации информации, полученной в течение дня, но и усиливающий выведение вредных белков, т. е. прямо замедляющий процесс старения [11].

Интересна и взаимосвязь уже развившихся КН и расстройств сна. По имеющимся данным, у пациентов с КН разной степени выраженности нарушения сна встречаются чаще, чем в среднем в популяции. Так, инсомния у пациентов с БА отмечена более чем в 35% случаев, у пациентов с умеренными КН (УКН) – в 60% [12–14].

КН сами по себе могут приводить к развитию нарушений сна. Крайне частым проявлением БА и ряда других деменций на начальных стадиях развития является депрессия. Единой точки зрения на причину развития эмоциональных нарушений у таких пациентов нет; предполагается как эмоциональная реакция на хроническую, прогрессирующую и стойкую утрату памяти, так и патоморфологическая и нейрохимическая общность нейродегенерации и депрессии. Очевидно, что депрессия при БА негативно влияет на сон и сочетание депрессии и инсомнии усиливает выраженность КН.

Распространенная проблема современного общества – обилие информации и короткие сроки для ее обработки. Ускоренный темп жизни часто приводит к развитию тревожных расстройств и, как следствие, к нарушению сна и КН [15]. Значительное число людей молодого и среднего возраста жалуются на проблемы с памятью, замедление скорости психических процессов, что вызывает страх потерпеть неудачу и способствует развитию тревожных нарушений и КН. Данное состояние обычно обозначают как «синдром менеджера». При этом обычно наблюдаются субъективные или легкие КН, а нейропсихологические эквиваленты КН отсутствуют или минимальны и не мешают пациентам жить обычной жизнью.

Для больных с деменцией (особенно сосудистой или смешанной) характерно снижение мотивации и повседневной активности. Такие пациенты обычно мало двигаются, много лежат, спят днем, что часто приводит к развитию инсомнии, связанной с нарушением гигиены сна [12]. Отдельной проблемой являются флуктуации внимания и других когнитивных функций, типичные для пациентов с сосудистой, смешанной деменцией и деменцией с тельцами Леви. Эпизодическое спонтанное снижение уровня внимания приводит к нарастанию выраженности КН и одновременно к инверсии цикла сон – бодрствование. Пациенты становятся сонливы днем и не спят ночью; обычно инсомния в сочетании со снижением активности и грубым дефицитом внимания приводят к развитию иллюзорных расстройств и галлюцинаций.

При КН любой степени выраженности часто встречается агнозия сна, когда пациенту только кажется, что он не спит. Агнозия сна – знакомое всем состояние, обычно оно наблюдается в норме при напряженном ожидании каких-то событий. Однако с нарастанием выраженности КН его частота достоверно возрастает, и у пациентов с деменцией оно наблюдается чаще, чем в среднем в популяции [12, 14].

Таким образом, сочетание и взаимное влияние КН и расстройств сна диктует необходимость выявления и коррекции нарушений сна у пациентов любого возраста для

профилактики усугубления КН. Помимо этого, важно контролировать не только качество и продолжительность сна, но и выраженность тревожно-депрессивных расстройств, которые могут негативно влиять на сон и когнитивные функции. У пациентов среднего возраста, особенно с КН, тщательный анализ состояния сна, тревоги и депрессии становится еще более важным, учитывая прямое влияние инсомнии и тревожно-депрессивных состояний на прогрессирование КН.

Лечение недементных когнитивных нарушений, применение Egb 761

Лечение КН, особенно субъективных, легких и УКН, — непростая задача [16–19]. Препараты базисной симптоматической терапии, эффективность которых доказана при деменции, были малорезультативны при недементных КН [12, 16]. Вместе с тем раннее начало терапии КН имеет исключительно большое значение. Лечение должно касаться тревоги и депрессии, а также сопутствующих КН. Необходимо также оценивать сосудистые факторы риска и корректировать их выраженность. Препаратом с большой доказательной базой, эффективным при терапии недементных КН, является Танакан® (Egb761) [15, 16, 18–21] — стандартизованный экстракт листьев реликтового дерева гинкго билоба, содержащий флавоновые гликозиды, терпеновые вещества и гинголиды. Препарат оказывает полимодальное положительное действие на состояние клеток головного мозга и церебральную циркуляцию, не вызывая симптома обкрадывания. Кроме того, препарат воздействует на агрегацию тромбоцитов. Наиболее изученным является выраженный антиоксидантный эффект Танакана®, реализуемый вследствие снижения скорости перекисного окисления липидов. Благодаря этому замедляется прогрессирование как сосудистых, так и нейродегенеративных КН, в основе которых лежит активация перекисного окисления. Препарат оказывает нейропротективное действие за счет образования новых синаптических межнейронных связей. Важными являются и его активирующее действие и влияние на многие церебральные медиаторные системы, что позитивно сказывается на когнитивных функциях, а также обеспечивает противотревожный и антидепрессивный эффект.

В крупнейшем исследовании GuidAge (Gingko biloba Usefulness on the Incidence of Age-related dementia), которое длилось 7 лет, участвовали 2584 пациента и 686 врачей из 25 медицинских центров Франции [21]. Критериями включения были: пожилой возраст (70 лет и старше), наличие жалоб на нарушения памяти и отсутствие на момент включения в исследование деменции, а также выраженной тревоги и депрессии. Средний возраст пациентов составлял 76,3 года. Пациенты были рандомизированы в две параллельные группы: 1406 пациентов получали Танакан® и 1414 — плацебо. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и уровню образования. Длительность лечения — 5 лет. Каждые 3 мес пациента осматривал врач общей практики, а раз в год проводили нейропсихологическое тестирование в специализированном центре памяти. Основным параметром эффективности в исследовании GuidAge была заболе-

Таблица 1. Заболеваемость деменцией на фоне длительной терапии Танаканом® по сравнению с плацебо [21]

Группа пациентов	Заболеваемость деменцией		p
	Танакан® 64 (4,3) из 1406	плацебо 73 (5,2) из 1414	
Пациенты, получавшие терапию длительно (≥4 лет)	15 (1,58) из 947	29 (3,0) из 966	0,03
Мужчины	14 (2,9) из 480	32 (7,0) из 460	0,01

Примечание. В скобках — показатели в процентах.

ваемость деменцией за все время наблюдения. Отмечена тенденция к снижению частоты деменции у пациентов, принимавших Танакан®.

При длительном (>4 лет) применении Танакана® риск развития деменции достоверно снижался по сравнению с таковым в группе плацебо. У пациентов мужского пола достоверно меньший риск развития деменции на фоне приема Танакана® отмечался и при меньших сроках терапии (≥1 года; табл. 1).

Другое исследование эффективности Танакана® Paquid проводилось более 20 лет, это одно из самых длительных исследований пациентов с КН [20]. В нем участвовали 3777 пациентов старше 65 лет. Когнитивные функции оценивали в момент включения, а также через 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 и 20 лет наблюдения. Анализировали скорость прогрессирования КН и процент исхода в деменцию у пациентов, принимавших Танакан®, и у испытуемых в контрольных группах. Пациенты контрольных групп получали пирацетам или вообще не принимали никаких препаратов, оказывающих влияние на КН. Установлено, что хотя в целом когнитивные функции с возрастом и имели тенденцию к снижению, скорость этого снижения достоверно зависела от вида терапии. У пациентов, принимавших Танакан®, отмечалась статистически достоверно меньшая скорость нарастания КН (рис. 1).

Как показали исследования [15], на фоне приема Танакана® достоверно уменьшалась выраженность КН, а также тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с легкими КН («синдром менеджера»).

Очевидно, что противотревожный и антидепрессивный эффект Танакана® должен положительно сказываться и на сне пациентов.

Лечение нарушений сна, применение препаратов мелатонина

Важнейшим для нормального сна является соблюдение гигиены сна. Правила, позволяющие уменьшить трудности засыпания сводятся к следующему: желателно вставать и ложиться в одно и то же время, избегать перед сном активных физических и умственных нагрузок, не употреблять чай, кофе, не курить, не переедать. Место для сна должно быть удобным, тихим, малоосвещенным и использоваться исключительно для сна. Привычка лежать в постели без сна, чтение и еда в постели нарушают сон. Соблюдение этих простых правил позволяет, если не избавиться от нарушений сна, то хотя бы значительно уменьшить их выраженность.

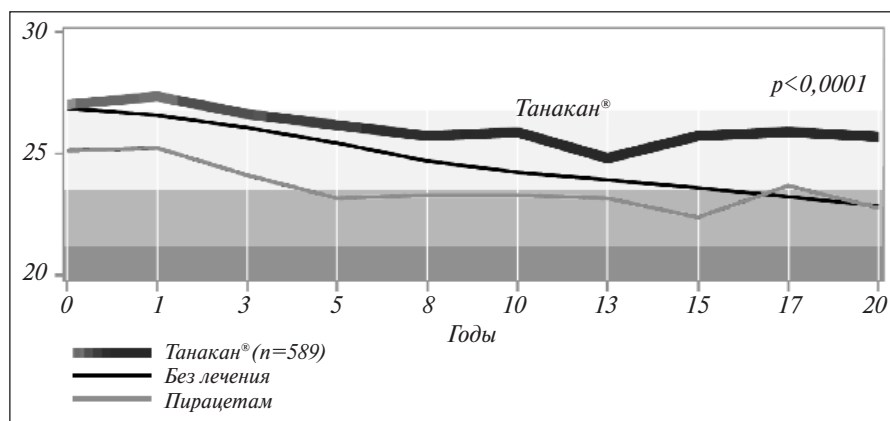


Рис. 1. Динамика расчетных показателей краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) в разных терапевтических группах [20]

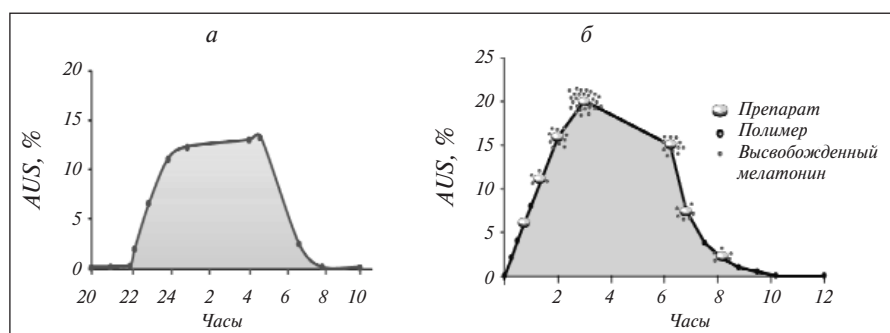


Рис. 2. Концентрация мелатонина в плазме крови при приеме циркадина (а) по сравнению с физиологической концентрацией эндогенного мелатонина (б) [30]. AUS – суммарная концентрация препарата в плазме крови в течение наблюдения

Для лечения инсомнии используются препараты разных лекарственных групп, в том числе не являющиеся снотворными, но имеющие побочный снотворный эффект (транквилизаторы, антигистаминные и т. д.). Эталонном лечении инсомнии считаются так называемые z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) [13, 17, 22, 23]. Однако эти препараты не показаны при КН, поскольку могут усиливать их выраженность. Применение же транквилизаторов, антигистаминных средств, оказывающих одновременно снотворное и седативное действие, при КН категорически противопоказано, так как может привести к их прогрессированию вследствие снижения активности, внимания и скорости психических процессов и существенно ухудшить качество жизни пациентов и их родственников.

Таким образом, при нарушениях сна у пациентов с КН предпочтительны препараты, увеличивающие синтез эндогенного мелатонина.

По данным большинства исследований [23–25], для наступления полноценного сна необходима достаточная концентрация эндогенного мелатонина. Максимальная концентрация мелатонина достигается к середине ночи, к утру его уровень уменьшается, в дневное время мелатонин вырабатывается в очень небольших количествах. Мелатонин оказывает и хронобиологическое действие, именно благодаря ему мы в состоянии определить время суток.

Описаны и другие эффекты мелатонина – анксиолитический, предположительно посредством модуляции активности ГАМК-ергической церебральной системы [26, 27]. Обсуждается его положительное влияние на когнитивные функции. Исследования показали, что нормализация концентрации мелатонина у пациентов с сосудистыми КН разной степени выраженности приводит к уменьшению нарушений памяти [23, 25]. Предполагается также позитивное влияние мелатонина на процессы старения. Установлено, что мелатонин повышает выработку ряда нейротрофических факторов, например фактора роста нервов (NGF) и церебрального нейротрофического фактора (BDNF) [25]. В ряде экспериментов наблюдалось уменьшение эксайтотоксичности у пожилых пациентов на фоне лечения препаратами мелатонина. Более того, применение мелатонина у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) позволило обсуждать его возможное положительное влияние на скорость амилоидогенеза при данном заболевании [28, 29].

Препаратом мелатонина пролонгированного действия является циркадин. Фармакокинетические исследования показывают, что кривая концентрации мелатонина при назначении препарата максимально соответствует физиологической кривой выработки мелатонина в зависимости от времени суток (рис. 2). Препарат содержит 2 мг активного мелатонина, его принимают за 1 ч до сна. Курс лечения длительный и обычно составляет 21 или 42 дня с последующим перерывом. При необходимости курс лечения повторяют. Как показали исследования, циркадин достоверно улучшал сон, а также качество жизни пациентов, при этом он не влиял на качество дневного бодрствования и не вызывал дневной сонливости. Назначение циркадина длительным курсом физиологически оправдано: не наблюдается синдрома отмены, препарат может быть отменен сразу после курса терапии любой длительности. Длительный же курс терапии обусловлен постепенным действием препарата, что позволяет добиться максимально эффекта без побочных реакций [30, 31].

Клинический опыт применения циркадина у пациентов с КН

Нами проведено исследование качества сна и эффективности препаратов, назначаемых в качестве снотворных у пациентов с КН. Исследование включало 42 пациентов с УКН и 36 пациентов с деменцией, предъявлявших жалобы на нарушения сна и принимавших в связи с этим различные препараты. В 1-ю группу вошли 28 женщин и 14 мужчин (средний возраст $64,3 \pm 7,7$ года) с УКН. Во 2-ю группу включили 21 женщину и 15 мужчин (средний возраст $66,4 \pm 5,9$ года)

с деменцией. Диагноз УКН устанавливали в соответствии с критериями R.C. Peterson и соавт. [32], диагноз деменции – по критериям МКБ-10 и DSM-IV. У пациентов 1-й группы преобладал неамнестический тип УКН, у пациентов 2-й группы – БА и смешанная деменция.

Жалобы на нарушения сна предъявляли 60% пациентов с УКН и 43% с деменцией. Нарушения сна, согласно дизайну исследования, отмечались у всех пациентов.

Были проанализированы препараты, которые пациенты принимали для уменьшения нарушений сна. Пациенты 1-й группы наиболее часто использовали валокордин (80%), в 52,5% случаев они принимали феназепам и лишь в 33,3% – z-препараты.

На фоне указанной терапии положительный эффект в виде незначительного уменьшения выраженности инсомнии отмечался у 32% больных, в то время как о наличии дневной сонливости сообщали 80%.

У пациентов 2-й группы частота и спектр принимаемых снотворных были сходны: в 88,8% случаев это был валокордин, в 78% – феназепам и лишь в 24,5% – z-препараты. У всех пациентов этой группы назначение снотворных препаратов вызывало дневную сонливость и апатию. У 36,5% пациентов прием валокордина и/или феназепамы хотя бы однократно сопровождался утренней спутанностью, появлением ярких сновидений, иллюзий и галлюцинаций. У 4 (12%) пациентов выраженность психических расстройств явилась основанием для госпитализации. У всех принимавших феназепам и у 39,8% пациентов, использовавших z-препараты, родственники отметили нарастание выраженности КН, снижение повседневной активности и ухудшение качества жизни.

В дальнейшем всем пациентам был назначен циркадин в дозе 2 мг однократно, за 1 ч до сна, курсом на 42 дня. Качество сна оценивали с помощью анкетирования. Отмечено, что на фоне терапии циркадином выраженность нарушений сна достоверно уменьшилась у пациентов как с УКН, так и с деменцией. Различия показателей статистиче-

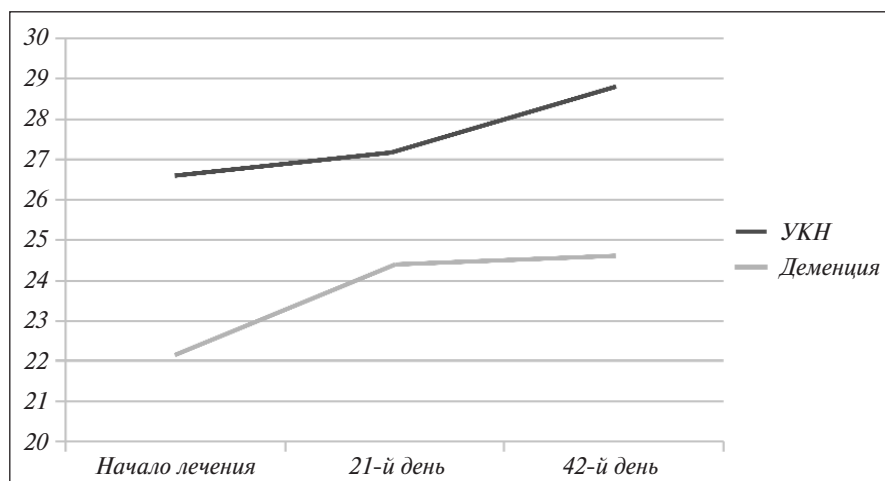


Рис. 3. Выраженность КН по КШОПС у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне лечения циркадином

ски достоверны ($p < 0,05$) при сравнении выраженности нарушений сна в 1-й и на 21-й день, в 1-й и на 42-й день. При сравнении выраженности нарушений сна на 21-й и 42-й день различия имели тенденцию к статистической достоверности ($0,0 < p < 1$).

Все пациенты на момент включения в исследования получали симптоматическую терапию КН. В течение всего периода исследования эта терапия оставалась неизменной. Однако анализ выраженности КН у пациентов 1-й и 2-й групп на 21-й и 42-й день терапии циркадином показал, что КН уменьшились у пациентов как с УКН, так и с деменцией. Эта положительная динамика была статистически достоверной на 21-й день лечения (рис. 3). Выраженность КН на 21-й и 42-й день статистически достоверно не различалась.

Таким образом, сон тесно связан с познавательным процессом и состояние сна и когнитивных функций взаимосвязано как в норме, так и при тех или иных заболеваниях, приводящих к развитию КН. Лечение пациентов с КН должно быть крайне бережным и обязательно учитывать не только степень когнитивного дефицита, но и выраженность сопутствующей тревоги, депрессии и нарушений сна. Уменьшение выраженности этих расстройств может положительно сказаться на состоянии когнитивных функций и обеспечить хорошее качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лурья АР. Мозг человека и психические процессы. Т. 1. Москва: Педагогика; 1963. Т. 2. Москва: Педагогика; 1970. [Lurija AR. *Mozg cheloveka i psichicheskie protsessy* [Brain of the person and mental processes]. Moscow: Pedagogika; 1963. Vol. 1. Moscow: Pedagogika; 1970. Vol. 2.]
2. Ковальзон ВМ. Обучение и сон. Природа. 2009;(7):3–11. [Kovalzon VM. Learning and Sleep. *Priroda*. 2009;(7):3–11. (In Russ.)]
3. Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*. 2007 Jun;8(4):331–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.011>. Epub 2007 Apr 30.
4. Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Ann Rev Psychol*. 2006;57:139–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurevpsych.56.091103.070307>.
5. Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2008;12(1):17–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-007-0133-y>.
6. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1382–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200201-0500C>.
7. Chang WP, Liu ME, Chang WC, et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in taiwan. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10): e78655. DOI: [10.1371/journal.pone.0078655](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078655).
8. Noh HJ, Joo EY, Kim ST, et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J Clin Neurol*. 2012;8(2):130–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.130>.
9. Jelicic M, Bosma H, Ponds RW, et al. Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the

- Maastricht Ageing Study (MAAS). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jan;17(1):73–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.529>.
10. Xie L, Kang H, Chen MJ, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373. DOI: 10.1126/science.1241224.
11. Negergaard M. Neuroscience. Garbage Truck of the Brain. *Science*. 2013;340(6140):1529–30. DOI: 10.1126/science.1240514.
12. Захаров ВВ. Нарушения памяти и сна в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1):54–8. [Zakharov VV. Memory and sleep disorders in an outpatient setting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1):54–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2400>.
13. Полуэктов МГ. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012;98(10):1188–99. [Poluektov MG. Origin and treatment of insomnia: current status of knowledge. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2012;98(10):1188–99. (In Russ.)]
14. Магомедова КА, Полуэктов МГ. Особенности нарушений сна у больных пожилого возраста. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013;(3):44–6. [Magomedova KA, Poluektov MG. Characteristics of sleep disorders among elderly patients. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i rehabilitatsiya*. 2013;(3):44–6. (In Russ.)]
15. Филатова ЕГ, Наприенко МВ. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):18–23. [Filatova EG, Naprienko MV. Therapy for memory and attention impairments in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(3):18–23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2334>.
16. Захаров ВВ. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(8):69–74. [Zakharov VV. Risk factors and prevention of cognitive impairment in elderly people. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8):69–74. (In Russ.)]
17. Левин ЯИ, Ковров ГВ, Полуэктов МГ и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. Москва: Медпрактика-М; 2005. [Levin YaI, Kovrov GV, Poluektov MG, et al. *Insomniya, sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody* [Insomniya, modern diagnostic and medical approaches]. Moscow: Medpraktika-M; 2005.]
18. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(1):27–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
19. Соловьева Э, Карнеев А. Эффективность танакана в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Врач. 2012;(12):50–7. [Solovyeva E, Karneyev A. Efficacy of tanakan in the treatment of cognitive impairments in patients with chronic brain ischemia. *Vrach*. 2012;(12):50–7. (In Russ.)]
20. Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755. DOI: 10.1371/journal.pone.0052755. Epub 2013 Jan 11.
21. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):851–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70206-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70206-5).
22. Полуэктов МГ. Нарушение цикла сон – бодрствование – диагностика и лечение. Лечение заболеваний нервной системы. 2012;1(9):3–9. [Poluektov MG. Cycle violation a dream – wakefulness – diagnostics and treatment. *Lechenie zabolevanii nervnoi sistemy*. 2012;1(9):3–9. (In Russ.)]
23. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487–504.
24. Полуэктов МГ. Мелатонин и нарушение цикла сон – бодрствование. Справочник поликлинического врача. 2012;(3):16–8. [Poluektov MG. Melatonin and cycle violation a dream – wakefulness. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012;(3):16–8. (In Russ.)]
25. Srinivasan V. Melatonin, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Ind J Exp Biol*. 2002;40(6):668–79.
26. Cardinali DP, Srinivasan V. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52(4):365–75. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x. Epub 2011 Sep 23.
27. Srinivasan V, Smith M, Spence W, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15622970600571822>.
28. Cardinali DP, Brusco L, Liberczuk C, Furio AM. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23 Suppl 1:20–3.
29. Papolla MA, Bozner B. Inhibition of Alzheimer's beta-fibrillogenesis by melatonin. *J Biol Chem*. 1998;273(13):7185–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.13.7185>.
30. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007;16(4):372–80.
31. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2597–605. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079907X233098>.
32. Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(4):324–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/156720509788929237>.