

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

**Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических  
неинфекционных заболеваний и 9-летняя динамика  
когнитивных функций в популяции при старении****С.К. Малютина<sup>1</sup>, А.В. Титаренко<sup>1</sup>, С.В. Шишкин<sup>1</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>,  
Е.В. Маздорова<sup>1</sup>, Д.В. Денисова<sup>1</sup>, J.A. Hubacek<sup>2</sup>, M. Bobak<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> 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»  
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> Институт клинической и экспериментальной медицины  
14021, Чешская Республика, Прага, Виденска, 1958/9

<sup>3</sup> Университетский Колледж Лондона  
Торрингтон Плейс 1-19, WC1E 6BTL, Лондон, Великобритания

Цель исследования – в 9-летнем наблюдении изучить связи факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых (ССЗ) и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и их изменений за 9 лет с динамикой когнитивных функций (КФ) в российской популяционной выборке при старении. **Материал и методы.** Исследование выполнено на материале случайной популяционной выборки мужчин и женщин 45–69 лет, обследованной исходно в 2003–2005 гг. ( $n = 9360$ , Новосибирск, проект НАРИЕЕ) и дважды обследованной повторно. В анализ включена подвыборка лиц, имеющих двукратные измерения КФ ( $n = 3153$ ). Средний период наблюдения  $9,2 \pm 0,7$  года (от возраста 47–74 до 55–84 лет). Проводили повторную оценку ФР, истории и лечения ССЗ и ХНИЗ и показателей КФ (памяти, семантической речевой активности и концентрации внимания). Оценивали ассоциации 9-летнего регресса КФ с базовым уровнем ФР и их 9-летней динамикой с помощью линейной и логистической регрессии. **Результаты.** В обследованной выборке степень 9-летнего регресса показателей КФ ассоциировалась с высоким базовым уровнем систолического артериального давления ( $p = 0,005$ ) и глюкозы плазмы натощак (ГП) ( $p = 0,003$ ), низкой величиной индекса массы тела (ИМТ) ( $p = 0,011$ ) у мужчин и курением ( $p = 0,037$ ) у женщин в возрасте 47–74 лет. Регресс показателей КФ ассоциировался со снижением за 9 лет содержания общего холестерина крови ( $p = 0,027$ ), с сохранением статуса курящего ( $p = 0,032$ ) у мужчин, уменьшением ИМТ ( $p = 0,024$  и  $0,012$ ) у женщин, со снижением средней разовой дозы алкоголя ( $p = 0,005$  и  $p = 0,014$ ) у женщин и приростом дозы алкоголя у мужчин ( $p = 0,049$ ). Независимыми предикторами низких проспективных показателей различных доменов КФ в возрасте 55–84 лет являлись базовый уровень ГП выше  $5,95$  ммоль/л ( $p = 0,013$  и  $0,044$ ), ИМТ  $24,2$  кг/м<sup>2</sup> и менее ( $p = 0,016$  и  $p = 0,023$ ), курение в прошлом ( $p = 0,007$ ) у мужчин и статус непьющих у женщин ( $p = 0,005$  и  $p = 0,004$ ). **Заключение.** В обследованной выборке выявлены ассоциации модифицируемых ФР ССЗ и ХНИЗ и их изменений за 9 лет со степенью возрастного регресса КФ. Полученные данные могут быть использованы для профилактики когнитивных нарушений. **Благодарности.** Авторы выражают благодарность Е.Г. Вережкину за участие в подготовке баз данных и Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler за советы при планировании статьи и обсуждении результатов. С.К. Малютина, А.В. Титаренко, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова, Е.В. Маздорова, Д.В. Денисова поддержаны РАН (ГЗ № 122031700094-5). **Финансирование.** Проект НАРИЕЕ поддержан грантами WT081081A1A и NIA (1R01AG23522-01); текущий этап поддержан грантом РФФИ №20-15-00371. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ № 20-313-90016.

**Ключевые слова:** факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивные функции, старение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Автор для переписки:** Титаренко А.В., e-mail: titav@inbox.ru

Для цитирования: Малютина С.К., Титаренко А.В., Шишкин С.В., Шербакова Л.В., Маздорова Е.В., Денисова Д.В., Hubacek J.A., Bobak M. Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний и 9-летняя динамика когнитивных функций в популяции при старении. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 14–32. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

## Risk factors of cardiovascular and chronic non-communicable diseases and 9-year dynamics of cognitive functions in an ageing population

S.K. Maljutina<sup>1</sup>, A.V. Titarenko<sup>1</sup>, S.V. Shishkin<sup>1</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>,  
E.V. Mazdorova<sup>1</sup>, D.V. Denisova<sup>1</sup>, J.A. Hubacek<sup>2</sup>, M. Bobak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

<sup>2</sup> *Institute for Clinical and Experimental Medicine 14021, Czech Republic, Prague, Videnska, 1958/9*

<sup>3</sup> *University College London Torrington Place, 1-19, WC1E6BT, London, UK*

The aim of the study was to investigate the relationship between the level of risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD) and chronic non-communicable diseases (NCD) and their changes over 9 years with the dynamics of indicators of cognitive function (CF) in an ageing population. **Material and methods.** The study was based on a random population sample of men and women aged 45–69 years old examined at baseline in 2003–2005 ( $n = 9360$ , Novosibirsk, HAPIEE project). Present analysis included a subsample of persons with repeated CF measurements ( $n = 3153$ ). The average follow-up period was  $9.2 \pm 0.7$  years (from 47–74 to 55–84 years). Repeated measurements of RF, history and treatment of CVD and NCDs, indicators of CF (memory, semantic verbal fluency, attention and processing speed) were done. The associations between 9-year regression of CF and the baseline level of RF and their 9-year dynamics were evaluated in linear and logistic regression. **Results.** In the studied population sample the extent of 9-year regress of CFs was associated with baseline high level of systolic blood pressure ( $p = 0.005$ ) and fasting blood glucose (FG) ( $p = 0.003$ ), low body mass index (BMI) ( $p = 0.011$ ) in men and smoking ( $p = 0.037$ ) in women aged 47–74 years old. Regarding the difference between baseline and prospective level of RF in 9 years, the regress of CF was associated with decrease of total cholesterol value ( $p = 0.027$ ), continued smoking ( $p = 0.032$ ) in men, decrease of BMI ( $p = 0.024$  and  $p = 0.012$ ) in women decrease of the average dose of alcohol per session ( $p = 0.005$  and  $p = 0.014$ ) in women, and increase of the average dose of alcohol in men ( $p = 0.049$ ). Independent predictors of low prospective value of different CF scores at age of 55–84, were the baseline level of FG above 5.95 mmol/l ( $p = 0.013$  and  $p = 0.044$ ), the level of BMI equal or lower 24.2 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.016$  and  $p = 0.023$ ), former smoking ( $p = 0.007$ ) in men, and non-drinking status in women ( $p = 0.005$  and  $p = 0.004$ ). **Conclusions.** In studied population we identified the associations between modifiable risk factors of CVD and chronic NCD and their changes during 9-year follow-up, and the extent of age-related regress of CF. These findings might have an implication in prevention of cognitive impairment. **Acknowledgements.** The authors are grateful to E.G. Verevkin for help in databases management and H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler for advice on planning the article and discussion the results. S.K. Maljutina, A.V. Titarenko, S.V. Shishkin, L.V. Shcherbakova, E.V. Mazdorova, D.V. Denisova were supported by the Russian Academy of Science, State Assignment (№ 122031700094-5). **Funding.** The HAPIEE project was supported by grants WT081081AIA and NIA (1R01AG23522-01); The current research was supported by the RSF grant № 20-15-00371. This analysis was supported by RFBR grant № 20-313-90016.

**Keywords:** risk factors for cardiovascular diseases, cognitive functions, ageing.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Titarenko A.V., e-mail: titav@inbox.ru

**Citation:** Maljutina S.K., Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Mazdorova E.V., Denisova D.V., Hubacek J.A., Bobak M. Risk factors of cardiovascular and chronic non-communicable diseases and 9-year dynamics of cognitive functions in an ageing population. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 14–32. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, лидирующее место среди смертности от ХНИЗ принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [1]. До 70 % заболеваемости и смертности от ССЗ обусловлены модифицируемыми факторами риска (ФР) [2]. Основные ФР ССЗ и ХНИЗ, такие как курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, гиподинамия, низкий уровень образования, нездоровое питание, избыточное потребление алкоголя, могут быть связаны с риском развития деменции в позднем возрасте [3, 4]. Изучение влияния ФР ССЗ и ХНИЗ на возрастное снижение когнитивных функций (КФ) у лиц среднего и пожилого возраста является актуальной проблемой и направлено на поиск защитных стратегий, способствующих здоровому когнитивному старению. Цель настоящего исследования – в 9-летнем наблюдении изучить связи ФР ССЗ и ХНИЗ и их изменений за 9 лет с динамикой КФ в российской популяционной выборке при старении.

## Материал и методы

Исследование выполнено на материале случайной популяционной когорты жителей Новосибирска 45–69 лет, обследованной в 2003–2005 гг. в рамках международного проекта НАРИЕЕ ( $n = 9360$ ) [5] и повторно – в 2006–2008 и 2015–2017 гг. В настоящий анализ включена выборка лиц, имеющих двукратные серийные измерения – 3153 человека (на 2-м и 3-м скринингах). Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (стандартное отклонение (SD) = 0,7) года от возраста 47–74 до 55–84 лет. Соблюдение этических норм гарантировалось заполнением информированного согласия участников на исследование. Все этапы исследования одобрены этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИ терапии СО РАМН), г. Новосибирск (14.03.2002; 26.12.2014).

Протокол исследования включал стандартизованные эпидемиологические методики: опрос для оценки медицинской истории АГ, СД 2 типа и их лечения; медицинской истории ССЗ и других ХНИЗ; опрос для оценки поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) и социально-демографических показателей. 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) [6], 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.

КФ исследовали с помощью стандартного валидизированного нейропсихологического тестирования. Задания предлагались в следующем порядке: 1) прослушивание записи 10 семантически не связанных слов и непосредственное воспроизведение (тест 10 слов) – оценивали количество правильно названных слов, регистрировали среднее число слов после трех измерений; 2) тест на семантическую речевую активность – оценивали максимальное количество слов определенной категории (названия животных), названных за одну 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 одной минуты; 4) отсроченное воспроизведение 10 слов (1) после выполнения интерферирующего задания (2 и 3) – оценивали число правильно названных слов [7, 8].

Инструментальные методы включали регистрацию ЭКГ, измерение артериального давления (АД) и антропометрию. АД измеряли трехкратно с 2-минутными интервалами аппаратом OMRON M 5-I (Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха, рассчитывали среднее значение. Артериальную гипертензию диагностировали при АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. согласно Объединенным рекомендациям Европейских кардиологических обществ по ведению пациентов с АГ, 2018 [9] и/или приеме гипотензивной терапии в течение двух предшествующих недель. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе Cardiax (Венгрия) с последующим кодированием изменений по Миннесотскому коду [10]. Рассчитывали отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле-II: ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) = вес ( $\text{кг}$ )/рост<sup>2</sup> ( $\text{м}^2$ ).

СД 2 типа диагностировали при уровне глюкозы плазмы (ГП) крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л согласно рекомендациям ВОЗ и Международной федерации диабета, 2006 [11] и/или приеме сахароснижающей терапии.

Образцы крови брали натощак. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ГП измеряли enzymaticким методом на анализаторе KoneLab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Фридвальда.

Статистическую обработку проводили в три этапа. На первом этапе использовали дескриптивную статистику, достоверность различий оценивали по критериям Стьюдента ( $t$ ), Пирсона ( $\chi^2$ ) (для нормально распределенных признаков), анализ ANOVA применяли при сравнении более двух групп. При отличном от нормального распределении использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Рассчитывали динамическое изменение за 9 лет наблюдения ( $\Delta$ ) для показателей КФ и ФР ССЗ и ХНИЗ как разницу между их проспективной и базовой величиной.

Вторым этапом оценивали связи базовых ФР ССЗ и ХНИЗ, а также их изменений за 9 лет наблюдения ( $\Delta$ ФР) с динамикой показателей КФ ( $\Delta$ КФ) в линейном регрессионном анализе в стандартизованных по возрасту (Модель 1) и мультивариантных моделях (Модели 2–5) отдельно для каждого домена КФ в качестве зависимой переменной. В качестве независимых переменных тестировали базовый уровень основных ФР и  $\Delta$ ФР (как непрерывные или ранжированные показатели). Предварительно оценивали широкий спектр ФР в модели 1, из группы парных показателей (например, систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД), липидные показатели) выбирали наиболее сильно связанный с КФ для включения в мультивариантный анализ. Использовали ранжированные переменные: по статусу табакокурения (3 группы: некурящие, курящие в прошлом и настоящие курильщики); по уровню образования (4 группы: начальное, профессиональное, среднее, высшее).

На третьем этапе оценивали ассоциации базовых ФР ССЗ и ХНИЗ со значимым снижением КФ в логистическом регрессионном анализе в стандартизованных по возрасту (модель 1) и мультивариантных моделях (модели 2–5) [12]. В качестве зависимой переменной мы сгенерировали дихотомизированную переменную проспективной КФ; для этого низкий уровень КФ определяли по нижнему квартилю проспективного показателя для каждого нейропсихологического теста и кодировали = 1, более высокий проспективный показатель кодировали = 0. Лица со стабильно низкими показателями КФ

(при базовом и повторном обследовании) были исключены из анализа. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0.05$ .

## Результаты

Дескриптивные характеристики изученной выборки из 3153 человек (62 % – женщины) представлены в табл. 1. Средний возраст участников выборки в период исходного и повторного обследования составил  $60,3 \pm 6,8$  и  $69,5 \pm 6,9$  года соответственно, период наблюдения 9,2 года (медиана – 9,3, SD – 0,7 года). Величина САД у мужчин и ИМТ, ОТ, концентрация ТГ и ГП у мужчин и женщин возрастали за период наблюдения от возраста 47–74 до 55–84 лет. САД у женщин, ДАД, содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, потребление алкоголя и табака у лиц обоего пола снижались. Показатели КФ в среднем уменьшались за период наблюдения. Лица, имевшие стабильно низкие показатели КФ в четырех исследованных тестах одновременно, составили 1,3 % у мужчин и 1,6 % у женщин и были исключены из анализа связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с уменьшением КФ за 9 лет.

Результаты линейного регрессионного анализа связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с динамическими изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения ( $\Delta$ КФ) в популяционной выборке исходного возраста 47–74 лет представлены в табл. 2. Уровень САД при базовом обследовании ассоциировался со снижением функции памяти за 9 лет. Обратная связь базового САД с изменением непосредственного воспроизведения у мужчин ( $p = 0,005$ ) не зависела от возраста, ИМТ, содержания ОХС, ГП, курения, потребления алкоголя, уровня образования, наличия СД 2 типа и ССЗ. 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. Базовая величина ДАД также обратно ассоциировалась с 9-летним изменением показателей памяти у мужчин (непосредственное воспроизведение,  $p = 0,018$ ; отсроченное воспроизведение,  $p = 0,021$ ), но была прямо связана с изменением семантической речевой активности у женщин ( $p = 0,038$ ) при учете возраста. Уровень исходного ДАД не включали в мультивариантные модели, так как ассоциация с САД была более сильной.

Базовая величина ИМТ прямо ассоциирована с динамическим изменением показателя отсроченного воспроизведения у мужчин ( $p = 0,011$ ) независимо от возраста, образования

Таблица 1  
 Дескриптивная характеристика ФР ССЗ и ХНИЗ и их динамическое изменение за 9 лет наблюдения в обследованной выборке (n = 3153)

Table 1  
 Descriptive characteristics of RF of CVD and NCD and their 9-year dynamics in the observed sample (n = 3153)

ФР	Мужчины (n = 1198)			Женщины (n = 1955)			p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>Δ</sub>	
	2006–2008 гг.		2015–2017 гг.	2006–2008 гг.		2015–2017 гг.				ΔФР
	2006–2008 гг.	2015–2017 гг.	ΔФР	2006–2008 гг.	2015–2017 гг.	ΔФР				
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	
Содержание 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	
Содержание 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	
Содержание 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	
Содержание 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 <sup>2</sup>	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	
Содержание 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	
Средняя разовая доза этанола, г	41,8 ± 25,1	32,5 ± 26,4	-9,35 ± 30,28	25,7 ± 15,0	16,1 ± 14,7	-9,65 ± 16,98	<0,001	<0,001	0,727	
Курение, n (%)	359 (30)	411 (35)	320 (27)	1744 (90)	1743 (90)	1694 (88)				
	364 (31)	454 (38)	541 (46)	80 (4)	113 (6)	157 (8)				
	469 (39)	326 (27)	324 (27)	125 (6)	79 (4)	78 (4)				

Примечание. p<sub>1</sub> – уровень значимости различий для средних показателей на базовом скрининге между мужчинами и женщинами; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий для средних показателей на повторном скрининге между мужчинами и женщинами; p<sub>Δ</sub> – уровень значимости различий средних показателей изменения факторов риска между мужчинами и женщинами; \* – лица, имевшие перерыв в курении и возобновившие его, включены в категорию «курящие».

Таблица 2

Ассоциации уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с динамическими изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения (ΔКФ) в популяционной выборке ( $n = 3153$ , исходный возраст 47–74 лет, проспективный возраст 55–84 лет)

Table 2

The associations between the baseline level of RF of CVD and NCD and dynamics of CF indicators during 9 years of follow-up (ΔCF) in the population sample ( $n = 3153$ , baseline age 47–74 years, prospective age 55–84 years)

Базовый ФР	Мужчины ( $n = 1198$ )			Женщины ( $n = 1955$ )				
	Модель 1		Модель 5		Модель 1		Модель 5	
	β, (SE)	p	β, (SE)	p	β, (SE)	p	β, (SE)	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Изменение непосредственного воспроизведения								
САД, мм рт. ст.	-0,004 (0,002)	<b>0,023</b>	-0,007 (0,002)	<b>0,005</b>	-0,001 (0,001)	0,250	-0,001 (0,001)	0,465
ДАД, мм рт. ст.	-0,007 (0,003)	<b>0,018</b>	—	—	-0,002 (0,002)	0,389	—	—
Содержание 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
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,093 (0,055)	0,089	—	—	0,030 (0,036)	0,402	—	—
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,009 (0,147)	0,949	—	—	0,167 (0,106)	0,118	—	—
Содержание ТГ, ммоль/л	0,057 (0,066)	0,387	—	—	-0,067 (0,046)	0,139	—	—
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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)	<b>0,031</b>	0,001 (0,003)	0,688
Возраст, лет	—	—	-0,041 (0,008)	<b>&lt;0,001</b>	—	—	-0,046 (0,006)	<b>&lt;0,001</b>
Изменение отсроченного воспроизведения								
САД, мм рт. ст.	-0,006 (0,003)	<b>0,017</b>	-0,007 (0,004)	0,057	-0,004 (0,002)	<b>0,031</b>	-0,003 (0,002)	0,129
ДАД, мм рт. ст.	-0,010 (0,005)	<b>0,021</b>	—	—	-0,005 (0,003)	0,081	—	—
Содержание 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
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,009 (0,084)	0,917	—	—	-0,006 (0,051)	0,909	—	—
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,056 (0,226)	0,805	—	—	0,023 (0,151)	0,881	—	—
Содержание ТГ, ммоль/л	-0,017 (0,101)	0,865	—	—	-0,028 (0,064)	0,667	—	—
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,022 (0,015)	0,137	0,049 (0,019)	<b>0,011</b>	-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)	<b>0,016</b>	-0,289 (0,098)	<b>0,003</b>	-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)	<b>&lt;0,001</b>	—	—	-0,061 (0,008)	<b>&lt;0,001</b>

Окончание табл. 2  
End of Table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Изменение семантической речевой активности							
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)	<b>0,038</b>	-	-
Содержание 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
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,309 (0,344)	0,369	-	-	-0,140 (0,207)	0,500	-	-
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-1,041 (0,925)	0,261	-	-	-0,007 (0,612)	0,990	-	-
Содержание ТГ, ммоль/л	-0,001 (0,415)	0,998	-	-	0,430 (0,262)	0,101	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,001 (0,057)	0,996	-0,016 (0,082)	0,848	0,081 (0,030)	<b>0,008</b>	0,053 (0,040)	0,192
ОТ/ОБ	0,022 (0,081)	0,788	-	-	7,282 (2,995)	<b>0,014</b>	-	-
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)	<b>&lt;0,001</b>	0,062 (0,015)	<b>&lt;0,001</b>
Возраст, лет	-	-	0,033 (0,048)	0,489	-	-	-0,020 (0,032)	0,538
	Изменение концентрации внимания							
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	-	-
Содержание 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
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,024 (0,207)	0,909	-	-	0,049 (0,147)	0,737	-	-
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	0,511 (0,564)	0,365	-	-	-0,333 (0,432)	0,441	-	-
Содержание ТГ, ммоль/л	0,096 (0,245)	0,694	-	-	0,099 (0,181)	0,585	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-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)	<b>0,039</b>	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)	<b>0,005</b>	-0,556 (0,267)	<b>0,037</b>
Средняя разовая доза этанола, г	-0,010 (0,006)	0,100	-0,011 (0,008)	0,156	-0,027 (0,008)	<b>0,001</b>	-0,023 (0,011)	<b>0,027</b>
Возраст, лет	-	-	-0,039 (0,029)	0,182	-	-	-0,101 (0,022)	<b>&lt;0,001</b>

*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 типа, ССЗ. Здесь и в табл. 3 полужирным выделены статистически значимые  $p < 0,05$ .

и других ФР и с изменением семантической речевой активности у женщин ( $p = 0,008$ ) при учете возраста. Базовый уровень ОТ/ОБ положительно связан с изменением семантической речевой активности у женщин ( $p = 0,014$ ) только в условиях стандартизации по возрасту. Базовая концентрация ГП у мужчин негативно связана с показателем 9-летнего изменения отсроченного воспроизведения ( $p = 0,003$ ) независимо от возраста, образования и других ФР, ССЗ, СД2 и с изменением функции внимания ( $p = 0,039$ ) независимо только от возраста.

Статус курения на исходном обследовании был обратно ассоциирован с последующим динамическим изменением концентрации внимания у женщин, эта связь сохранялась в условиях мультивариантной стандартизации ( $p = 0,037$ ). Базовый уровень потребления алкоголя (по показателю средней разовой дозы) был разнонаправленно ассоциирован с 9-летней динамикой показателей КФ у женщин: негативно связан с изменением концентрации внимания ( $p = 0,027$ ) и не зависел от возраста, образования, других ФР, наличия СД2 и ССЗ. Ассоциация исходной средней разовой дозы потребления алкоголя с 9-летним изменением семантической речевой активности была положительной и сохранялась в условиях мультивариантной стандартизации ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в неселективной выборке за 9 лет наблюдения от возраста 47–74 до 55–84 лет у мужчин выявлена обратная ассоциация исходного уровня САД, ГП и прямая связь базового ИМТ с динамическим изменением показателей КФ; у женщин – обратная ассоциация базового статуса курения и разнонаправленные связи средней разовой дозы потребления алкоголя с изменением различных показателей КФ. Выявленные связи не зависели от возраста, других ФР, наличия ССЗ и СД2.

Ассоциации 9-летних изменений ФР ССЗ и ХНИЗ ( $\Delta$ ФР) с изменениями показателей КФ ( $\Delta$ КФ) в изучаемой выборке представлены в табл. 3. Изменение АД за 9 лет наблюдения было обратно связано с изменением семантической речевой активности ( $\Delta$ САД у женщин,  $p = 0,034$ ;  $\Delta$ ДАД,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,006$  у мужчин и женщин соответственно) независимо от возраста и базовых уровней АД. При мультивариантной стандартизации эти связи нивелировались.

Изменение уровня липидов крови было прямо ассоциировано с 9-летней динамикой показателей памяти и внимания.  $\Delta$ 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 СД2. Положительная связь  $\Delta$ ХС ЛПВП с изменением отсроченного воспроизведения ( $p = 0,030$ ) и  $\Delta$ ХС ЛПНП с изменением концентрации внимания ( $p = 0,023$ ) у женщин не зависела от возраста и базового уровня липидов в крови.

$\Delta$ 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) и с динамикой показателя концентрации внимания у женщин ( $p = 0,012$ ) независимо от возраста, образования, базовых уровней ФР, их динамического изменения СД2 и ССЗ.  $\Delta$ ОТ положительно связано с изменением непосредственного воспроизведения у лиц обоего пола ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,036$  у женщин и мужчин соответственно) и с изменением отсроченного воспроизведения у женщин ( $p = 0,015$ ) независимо от возраста и базового значения ОТ.

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

Изменение средней разовой дозы потребления алкоголя за 9 лет прямо ассоциировалось с изменением показателей памяти у женщин (непосредственное воспроизведение,  $p = 0,005$ ; отсроченное воспроизведение,  $p = 0,014$ ) и обратно – с изменением концентрации внимания у мужчин ( $p = 0,049$ ) в условиях мультивариантной стандартизации. Изменение статуса курения у мужчин обратно ассоциировалось с 9-летней динамикой семантической речевой активности ( $p = 0,032$ ), эта связь сохранялась при мультивариантной стандартизации.

Таким образом, в изучаемой выборке за 9 лет наблюдения от исходного возраста 47–74 года выявлена положительная связь изменения  $\Delta$ ОХС у мужчин,  $\Delta$ ИМТ у женщин и отрицательная связь изменения статуса курения у мужчин с изменением показателей КФ в динамике. Ассоциации изменения средней разовой дозы потребления алкоголя и  $\Delta$ ГП были разнонаправленными. Выявленные связи не зависели от возраста, образования, базовых уровней ФР, их динамического изменения СД2 и ССЗ.

Таблица 3

Ассоциации изменений ФР ССЗ и ХНИЗ за 9 лет наблюдения (ΔФР) с изменениями показателей КФ (ΔКФ) в популяционной выборке (n = 3153, исходный возраст 47–74 лет, проспективный возраст 55–84 лет)

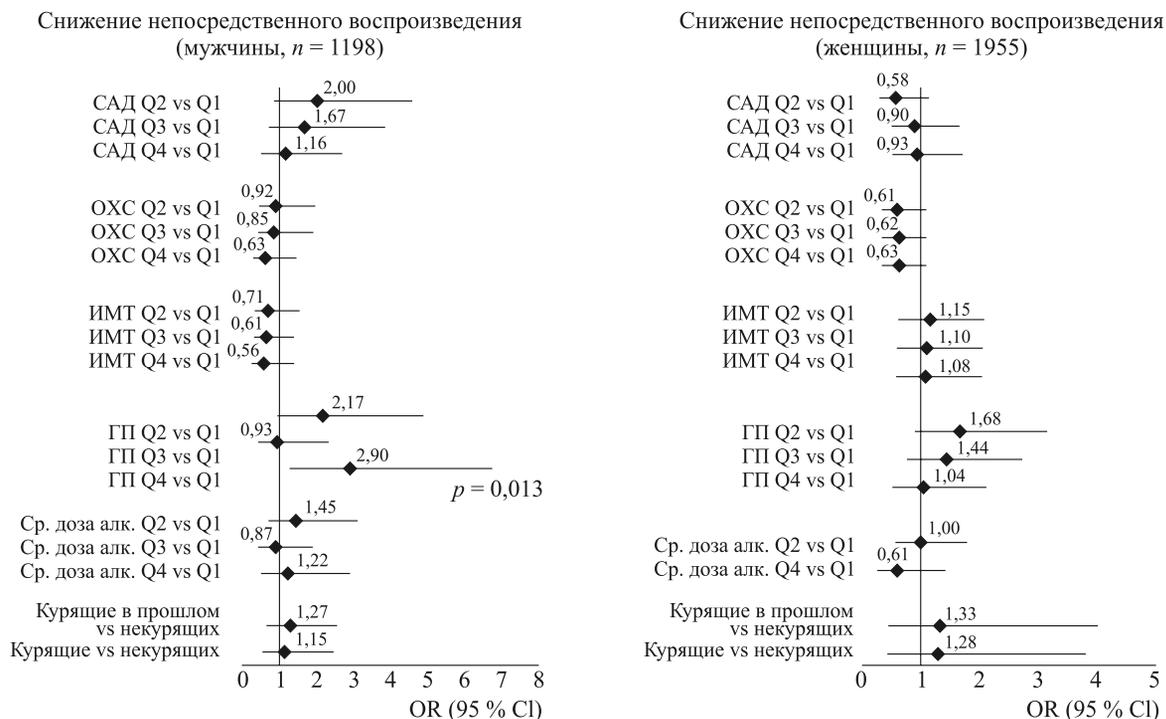
Table 3

The associations between 9-year dynamics of RF of CVD and NCD (ΔRF) and dynamics of CF indicators (ΔCF) in the population sample (n = 3153, baseline age 47–74 years, prospective age 55–84 years)

Изменение ФР	Мужчины (n = 1198)			Женщины (n = 1955)				
	Модель 1		Модель 5		Модель 5			
	β, (SE)	p	β, (SE)	p	β, (SE)	p		
Изменение непосредственного воспроизведения								
ΔСАД, 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
ΔДАД, мм рт. ст.	0,002 (0,004)	0,663	-	-	0,002 (0,003)	0,564	-	-
ΔОХС, ммоль/л	0,070 (0,051)	0,170	0,126 (0,057)	<b>0,027</b>	0,025 (0,034)	0,458	0,003 (0,036)	0,936
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	0,038 (0,057)	0,502	-	-	0,026 (0,036)	0,463	-	-
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	0,289 (0,162)	0,075	-	-	0,046 (0,121)	0,703	-	-
ΔТГ, ммоль/л	0,040 (0,069)	0,562	-	-	-0,023 (0,052)	0,664	-	-
ΔИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,037 (0,017)	<b>0,031</b>	-0,001 (0,024)	0,956	0,030 (0,010)	<b>0,003</b>	0,027 (0,012)	<b>0,024</b>
ΔОТ/ОБ	0,792 (0,580)	0,172	-	-	0,084 (0,640)	0,895	-	-
ΔОТ, см	0,012 (0,006)	<b>0,036</b>	-	-	0,013 (0,005)	<b>0,005</b>	-	-
ΔГП, ммоль/л	0,024 (0,037)	0,510	0,002 (0,044)	0,960	0,051 (0,026)	<b>0,049</b>	0,058 (0,027)	<b>0,030</b>
ΔСтатуса 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
ΔСредней разовой дозы этанола, г	0,003 (0,002)	0,052	0,002 (0,002)	0,352	0,007 (0,002)	<b>0,001</b>	0,007 (0,003)	<b>0,005</b>
ΔВозраста, лет	-0,200 (0,052)	<b>&lt;0,001</b>	-0,105 (0,064)	0,105	-0,186 (0,042)	<b>&lt;0,001</b>	-0,063 (0,048)	0,187
Изменение отсроченного воспроизведения								
ΔСАД, 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
ΔДАД, мм рт. ст.	0,005 (0,006)	0,365	-	-	-0,002 (0,004)	0,599	-	-
ΔОХС, 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
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	0,036 (0,088)	0,681	-	-	0,058 (0,051)	0,256	-	-
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	0,302 (0,249)	0,225	-	-	0,372 (0,171)	<b>0,030</b>	-	-
ΔТГ, ммоль/л	0,055 (0,106)	0,600	-	-	-0,052 (0,074)	0,485	-	-
ΔИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,047 (0,025)	0,061	0,018 (0,036)	0,617	0,024 (0,014)	0,094	0,018 (0,017)	0,292
ΔОТ/ОБ	-0,017 (0,867)	0,984	-	-	0,938 (0,913)	0,305	-	-
ΔОТ, см	0,012 (0,009)	0,157	-	-	0,016 (0,007)	<b>0,015</b>	-	-
ΔГП, ммоль/л	0,112 (0,056)	<b>0,048</b>	0,053 (0,068)	0,433	-0,014 (0,037)	0,694	-0,003 (0,038)	0,935
ΔСтатуса 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
ΔСредней разовой дозы этанола, г	0,003 (0,002)	0,156	0,003 (0,003)	0,332	0,012 (0,003)	<b>&lt;0,001</b>	0,009 (0,004)	<b>0,014</b>
ΔВозраста, лет	-0,310 (0,076)	<b>&lt;0,001</b>	-0,174 (0,098)	0,077	-0,125 (0,058)	<b>0,031</b>	0,066 (0,068)	0,335

Изменение семантической речевой активности										
ΔСАД, мм рт. ст.	-0,019 (0,012)	0,115	-0,021 (0,019)	0,267	-0,018 (0,009)	<b>0,034</b>	-0,019 (0,011)	0,100		
ΔДАД, мм рт. ст.	-0,046 (0,021)	<b>0,031</b>	-	-	-0,045 (0,016)	<b>0,006</b>	-	-		
ΔОХС, 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		
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	-0,099 (0,360)	0,784	-	-	-0,038 (0,207)	0,854	-	-		
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	1,929 (1,018)	0,058	-	-	0,532 (0,696)	0,445	-	-		
ΔТГ, ммоль/л	-0,582 (0,432)	0,178	-	-	-0,057 (0,301)	0,850	-	-		
ΔИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,008 (0,098)	0,934	0,185 (0,152)	0,223	0,066 (0,056)	0,238	0,104 (0,070)	0,138		
ΔОГ/ОБ	-2,321 (3,536)	0,512	-	-	0,982 (0,666)	0,789	-	-		
ΔОГ, см	0,020 (0,037)	0,581	-	-	0,026 (0,027)	0,341	-	-		
ΔГП, ммоль/л	-0,241 (0,232)	0,300	-0,139 (0,284)	0,450	-0,254 (0,149)	0,089	-0,308 (0,156)	<b>0,049</b>		
ΔСтатуса курения	-1,467 (0,703)	<b>0,037</b>	-2,309 (1,075)	<b>0,032</b>	0,243 (1,082)	0,822	-0,317 (1,397)	0,821		
ΔСредней 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		
ΔВозраста, лет	1,131 (0,280)	<b>&lt;0,001</b>	1,582 (0,412)	<b>&lt;0,001</b>	0,850 (0,218)	<b>&lt;0,001</b>	0,840 (0,277)	<b>0,002</b>		
Изменение концентрации внимания										
ΔСАД, 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		
ΔДАД, мм рт. ст.	0,015 (0,015)	0,295	-	-	-0,007 (0,013)	0,567	-	-		
ΔОХС, 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		
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	0,042 (0,218)	0,847	-	-	0,329 (0,144)	<b>0,023</b>	-	-		
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	-0,221 (0,626)	0,724	-	-	-0,703 (0,491)	0,152	-	-		
ΔТГ, ммоль/л	-0,067 (0,265)	0,800	-	-	0,024 (0,212)	0,911	-	-		
ΔИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,064 (0,066)	0,328	-0,104 (0,094)	0,269	0,091 (0,044)	<b>0,037</b>	0,121 (0,048)	<b>0,012</b>		
ΔОГ/ОБ	-3,177 (2,180)	0,145	-	-	1,674 (2,812)	0,552	-	-		
ΔОГ, см	0,010 (0,022)	0,658	-	-	0,033 (0,021)	0,112	-	-		
ΔГП, 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		
ΔСтатуса 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		
ΔСредней разовой дозы этанола, г	-0,004 (0,006)	0,484	-0,016 (0,008)	<b>0,049</b>	0,011 (0,009)	0,256	0,016 (0,011)	0,136		
ΔВозраста, лет	-0,381 (0,193)	<b>0,048</b>	-0,239 (0,239)	0,318	-0,445 (0,180)	<b>0,013</b>	-0,180 (0,193)	0,352		

*Примечание.* Модели линейной регрессии; модель 1 – стандартизация по возрасту, модель 5 – стандартизация базовому возрасту, базовым факторам риска, СД 2 типа, ССЗ, уровню образования, Δвозраста, ΔСАД, ΔОХС, ΔИМТ, ΔГП, Δстатуса курения, Δсредней разовой дозы потребления алкоголя.



**Рис. 1.** Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем непосредственного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет). Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2 типа, ССЗ. Низкий уровень непосредственного воспроизведения <Q1 (квартили 1)

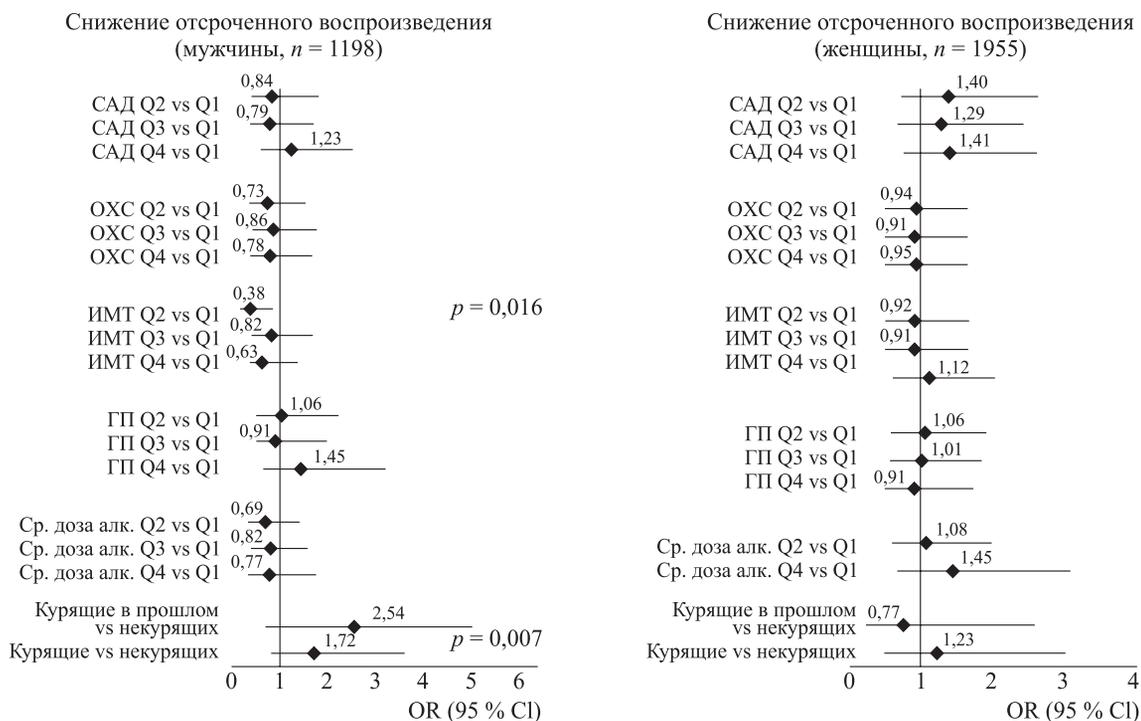
**Fig. 1.** The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of immediate recall in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

На третьем этапе анализа результаты оценки связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с дихотомизированными показателями КФ (снижением) в течение 9 лет наблюдения представлены на рисунках. Более высокий базовый уровень ГП (4-й квартиль; > 5,95 ммоль/л) у мужчин увеличивал шанс значимого снижения непосредственного воспроизведения, отношение шансов (OR) = 2,9 (95%-й доверительный интервал (95 % CI) 1,25–6,73; *p* = 0,013) и семантической речевой активности, OR = 2,1 (95 % CI 1,02–4,32; *p* = 0,044) по сравнению с 1-м квартилем (≤ 5,18 ммоль/л) независимо от других факторов (рис. 1, 3). Курение в прошлом у мужчин независимо положительно ассоциировалось с шансом снижения показателя отсроченного воспроизведения, OR = 2,54 (95 % CI 1,3–4,98; *p* = 0,007) по сравнению с некурящими (рис. 2). Близкий к нормальному ИМТ квартиль 2 (>24,2–26,8 кг/м<sup>2</sup>) против квартиля 1 (≤24,2 кг/м<sup>2</sup>) у мужчин отрицательно связан с шансом снижения показателя отсроченного воспроизведения, OR = 0,38 (95 % CI 0,17–0,84; *p* = 0,016), и концентра-

ции внимания, OR = 0,39 (95 % CI 0,18–0,88; *p* = 0,023), полученные ассоциации не зависели от других ФР (рис. 2, 4). Умеренное потребление алкоголя у женщин при базовом обследовании отрицательно ассоциировалось с шансом снижения семантической речевой активности за 9 лет: у участниц с базовой средней разовой дозой этанола из квартилей 2–3 (>0–25 г) по сравнению с квартилем 1 (непьющих) шанс снижения семантической речевой активности OR = 0,52 (95 % CI 0,33–0,82; *p* = 0,005), из квартиля 4 (>25–90 г) – OR = 0,37 (95 % CI 0,19–0,73; *p* = 0,004) (см. рис. 3).

### Обсуждение

По данным нашего проспективного исследования выявлен негативный эффект более высокого базового уровня САД (у мужчин) и прироста САД (у женщин) и ДАД (у лиц обоего пола) на 9-летний регресс показателей КФ. Полученные результаты в отношении зависимости между АД и КФ согласуются с результатами, полученными нами ранее в кросс-секционном



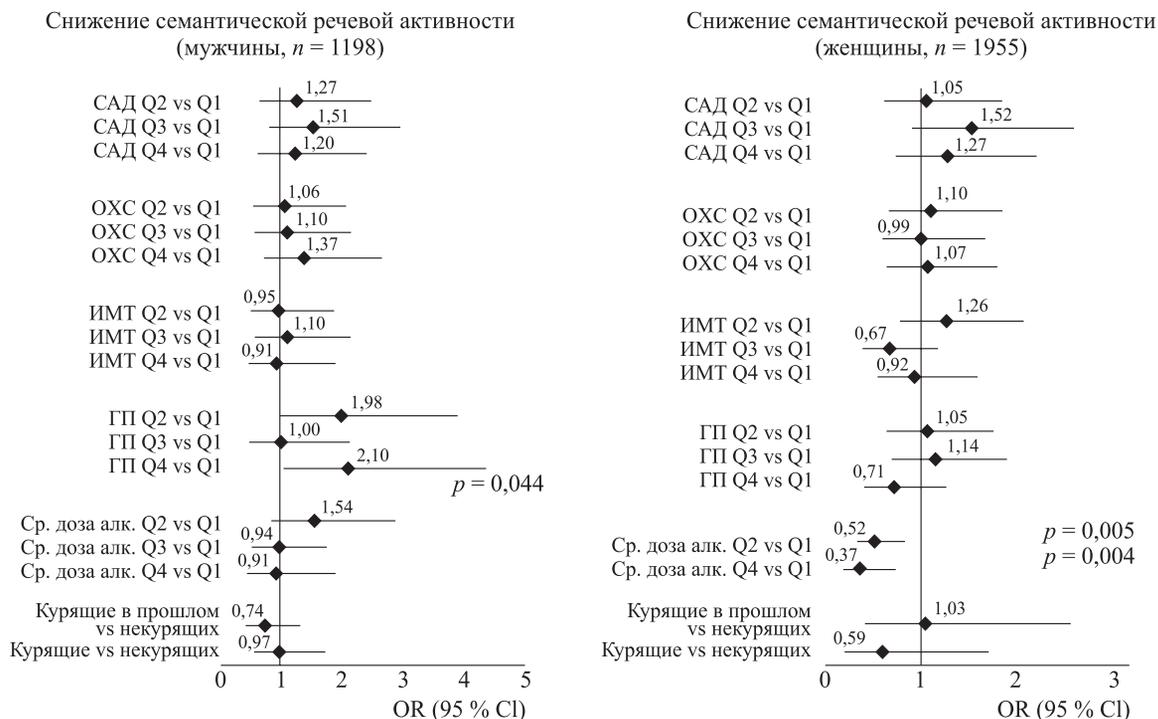
**Рис. 2.** Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем отсроченного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет). Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД2, ССЗ. Низкий уровень отсроченного воспроизведения <Q1

**Fig. 2.** The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of delayed recall in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

подходе, а также с литературными данными [13–15]. Например, в проспективном национальном исследовании США (22 164 участника в возрасте  $\geq 45$  лет, медиана наблюдения 8,1 года) выявлена связь ускоренного возрастного снижения общей КФ за 8 лет с более высоким САД, более низким ДАД и более высоким пульсовым давлением при базовом измерении ( $p < 0,001$ ). У мужчин по сравнению с женщинами наблюдалась связь увеличения САД с ускорением регресса функции обучения ( $p = 0,04$ ). Ассоциаций АД с ухудшением вербальной памяти и исполнительной функции после учета влияния возраста не обнаружено [16]. В проспективном исследовании ELSA в Англии изучали связи между сердечно-сосудистым риском и снижением КФ в выборке 8780 участников в возрасте 50 лет и старше (средний возраст на момент базового обследования – 62,5 года (55 % – женщины)). Выявлена независимая ассоциация высокого уровня САД и ДАД с более низкими показателями общей КФ и памяти за 8 лет наблюдения. САД  $\geq 160$  мм рт. ст. было связано с более низкой общей КФ ( $b = -1,26$ ,

$p < 0,05$ ) и памятью ( $b = -1,16$ ,  $p < 0,05$ ) за 8 лет наблюдения [17].

В нашем исследовании обнаружено, что курение при базовом обследовании и сохранение статуса курящего в динамике были независимо ассоциированы 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. Полученные нами данные о негативном влиянии курения на КФ согласуются с литературными данными [18–21]. В проспективном исследовании когорты из Норвегии ( $n = 5033$ ) курение было независимо связано с более низкими показателями когнитивных тестов за 7 лет наблюдения [14]. Согласно результатам 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 курением



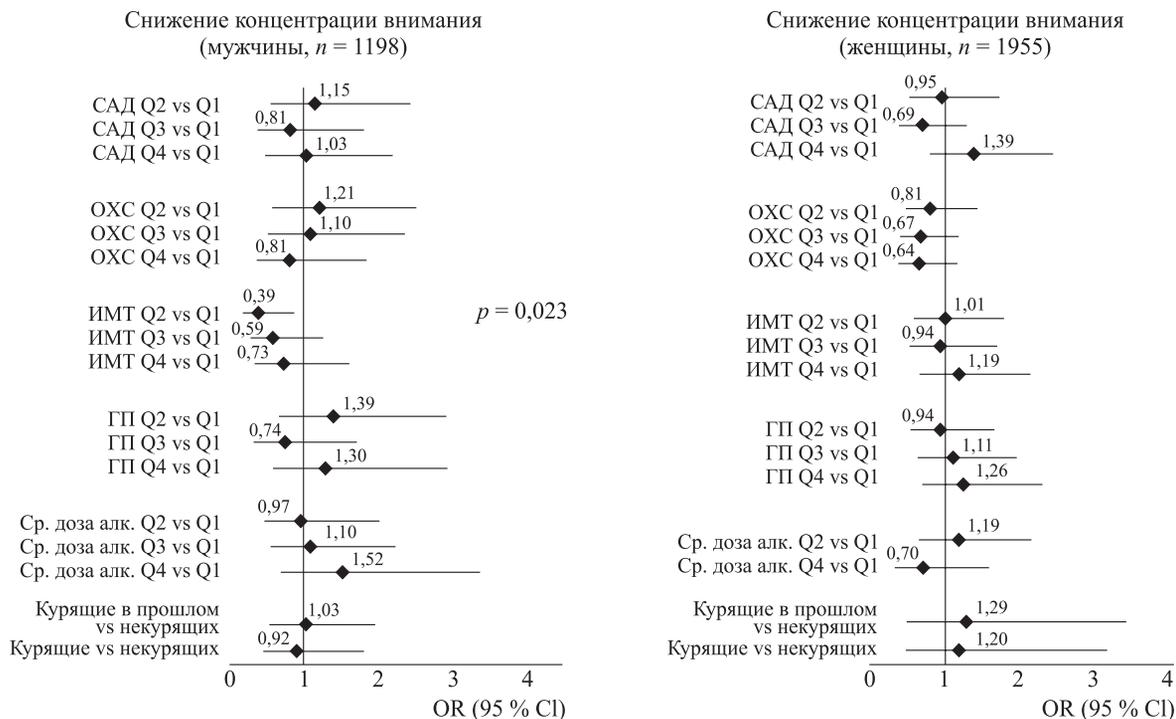
**Рис. 3.** Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем семантической речевой активности через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет). Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД2, ССЗ. Низкий уровень семантической речевой активности <Q1

**Fig. 3.** The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of semantic verbal fluency in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

в прошлом (соответственно 17 против 1 %) [22]. S. Sabia et al. при анализе данных Whitehall II Cohort Study (7236 участников, исходный возраст 44–69 лет), включавшем шесть оценок статуса курения за 25 лет и три 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 уменьшении общей КФ = -0,09, 95 % CI -0,15; -0,03, и исполнительской 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 падения КФ, особенно исполнительской функции (-0,08 [95 % CI -0,14; -0,02]). 10-летнее снижение КФ у бывших курильщиков в прошлом в течение длительного времени ( $\geq 10$  лет) не отличалось от возрастного регресса КФ у никогда не куривших. У женщин ухудшение КФ не зависело от статуса курения [23].

По результатам нашего исследования более низкий базовый уровень ИМТ у мужчин

и уменьшение  $\Delta$ ИМТ за 9 лет у женщин связаны с ускоренным регрессом показателей КФ независимо от возраста, образования и других факторов. Низкое значение базового уровня ИМТ первого квартиля ( $\leq 24,2$  кг/м<sup>2</sup>) у мужчин ассоциировано с увеличением шанса значимого 9-летнего уменьшения показателей отсроченного воспроизведения и концентрации внимания в 2,6 раза по сравнению с мужчинами с базовым ИМТ второго квартиля ( $>24,2$ – $26,8$  кг/м<sup>2</sup>). Схожие с нашими результаты о протективной роли более высокого ИМТ в отношении КФ у пожилых лиц получены в ряде исследований [24–26]. Например, в проспективном исследовании в США на материале когорт Minority Aging Research Study и Rush Memory and Aging Project (2134 участника в возрасте  $\geq 53$  лет (средний возраст 77,9 года), 6 (SD = 4) лет наблюдения) более низкий исходный ИМТ был связан с более быстрым темпом снижения за 6 лет общей КФ ( $p = 0,002$ ), семантической ( $p < 0,001$ ) и эпизодической ( $p = 0,002$ ) памяти, но не рабочей памяти, скорости восприятия или зрительно-пространственных функций (все  $p > 0,08$ ) [27]. По



**Рис. 4.** Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем концентрации внимания через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет).

Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД2, ССЗ. Низкий уровень концентрации внимания <Q1

**Fig. 4.** The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of the letter cancellation test in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

данным ретроспективного когортного исследования в Великобритании (1 958 191 человек из United Kingdom Clinical Practice Datalink (CPRD) в возрасте  $\geq 40$  лет, средний возраст на исходном обследовании 55 лет, медиана последующего наблюдения 9,1 года), лица с ИМТ  $< 20$  кг/м<sup>2</sup> имели на 34 % больше риск развития деменции по сравнению с людьми с нормальным ИМТ. Риск развития деменции снижался для каждой возрастающей категории ИМТ, при этом у людей с ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> он был на 29 % меньше, 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 [28].

По результатам нашего анализа связей исследованных КФ с базовым уровнем ОХС в изучаемой выборке не выявлено, а снижение  $\Delta$ ОХС за 9 лет от среднего возраста 60,0 года у мужчин было связано с более высоким темпом возрастного уменьшения показателя непосредственного воспроизведения. Наши результаты о возможном негативном эффекте

долгосрочного снижения содержания ОХС на динамику КФ при старении согласуются с данными других исследований [29, 30]. В проспективном исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam ( $N = 1181$ , возраст  $\geq 65$  лет) низкий уровень холестерина на исходном обследовании отрицательно ассоциировался с общей КФ ( $p = 0,012$ ) и со скоростью обработки информации ( $p = 0,045$ ) за 6 лет наблюдения. Авторы предлагают рассматривать более низкий уровень ОХС или снижение концентрации ОХС у пожилых людей как маркер старческой астении, предсказывающий ухудшение КФ [31]. В продольном исследовании в Финляндии изучали изменение содержания ОХС в течение 21 года (в когорте  $n = 1449$ , от среднего возраста  $50,4 \pm 6,0$  до  $71,3 \pm 4,0$  года) и его связь с КФ в пожилом возрасте. Высокий уровень ОХС в среднем возрасте был фактором риска более тяжелых когнитивных нарушений в позднем возрасте. При проспективном измерении лица с когнитивными нарушениями и без них значимо не различались по концентрации ОХС. Умеренное снижение содержания 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 уровня ОХС, изменения ИМТ, генотипа АРОЕ  $\epsilon$ 4, инфаркта миокарда/инсульта/СД2 и гиполипидемической терапии [32].

По данным нашего исследования, более высокий базовый уровень ГП у мужчин имел негативный эффект на 9-летнюю динамику отсроченного воспроизведения. Исходное содержание ГП 4-го квартиля ( $>5,95$  ммоль/л) по сравнению с 1-м квартилем ( $\leq 5,18$  ммоль/л) у мужчин было ассоциировано с увеличением шанса значимого 9-летнего снижения показателей отсроченного воспроизведения и семантической речевой активности соответственно в 2,9 и 2,1 раза. Динамическое повышение  $\Delta$ ГП за 9 лет наблюдения у женщин ассоциировалось с ускорением возрастного уменьшения семантической речевой активности, но с замедлением возрастного снижения непосредственного воспроизведения. В целом, наши результаты о неблагоприятном влиянии более высокого уровня ГП на КФ согласуются с литературными данными [33–35]. В English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) изучали связи между концентрацией HbA1c, диабетическим статусом и последующим снижением КФ в течение 10-летнего периода наблюдения. В исследовании приняли участие 5189 человек (55,1 % женщин, возраст  $65,6 \pm 9,4$  года), продолжительность наблюдения  $8,1 \pm 2,8$  года. Увеличение содержания HbA1c на 1 ммоль/моль было связано с повышенной скоростью ухудшения 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 СД2 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 (для тренда  $p < 0,001$ ) по сравнению с участниками с нормогликемией. У участников с СД2 типа выявлено повышение скорости ухудшения показателей памяти, исполнительной функции и ориентации [36].

В нашем анализе низкие средние разовые дозы этанола на базовом обследовании у женщин оказывали негативный эффект на возрастное уменьшение семантической речевой активности и благоприятный – на сохранение концентрации внимания. У женщин, не пьющих алкоголь по данным исходного обследования (1-й квартиль), шанс значимого 9-летнего сни-

жения семантической речевой активности был в 1,9 раза больше, чем у женщин, потреблявших в среднем до 25 г этанола (2-й и 3-й квартили,  $> 0-25$  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, а у мужчин, напротив, замедляло возрастное снижение концентрации внимания независимо от возраста, образования и других факторов. Исследования, изучающие связь употребления алкоголя в малых и умеренных количествах с КФ представляют противоречивые результаты. В некоторых из них так же, как и в нашем, показана прямая зависимость между потреблением умеренных доз алкоголя и протективным эффектом на возрастную динамику КФ [37, 38]. Например, в проспективном когортном исследовании Health and Retirement Study (HRS) США (19 887 участников, возраст  $61,8 \pm 10,2$  года, период наблюдения  $9,1 \pm 3,1$  года) выявлено, что потребление алкоголя в низких и умеренных дозах ( $< 8$  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 меньшей скоростью снижения КФ в год ( $p = 0,002$  для общей КФ и ментального статуса,  $p = 0,01$  для вербальной памяти) по сравнению с непьющими [39]. Однако по данным долгосрочного наблюдения Whitehall II (550 участников, наблюдение более 30 лет), даже умеренное потребление алкоголя связано с ускоренным снижением фонетической, но не семантической речевой активности или вербальной памяти [40]. Кроме того, в реализации отрицательной связи потребления алкоголя со снижением КФ может играть роль обратная причинность (reverse causality), когда ухудшение здоровья, включая когнитивное, вызывает уменьшение приема алкоголя [41]. По заключению крупных систематических обзоров, данных для подтверждения защитного действия умеренного потребления алкоголя в отношении развития когнитивных нарушений недостаточно [42, 43].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Наличие в выборке соматической патологии, а также существенных нейродегенеративных изменений могло оказать влияние на динамику КФ помимо ФР. Для минимизации подобного эффекта в мультивариантных моделях линейной и логистической регрессии мы учитывали вклад ССЗ и СД2 в связь ФР с изменением КФ. В объеме скринингового обследова-

дования мы не располагали данными о нейродегенеративной патологии и информацией для клинического суждения о наличии синдрома деменции. Чтобы преодолеть это ограничение и исключить влияние уже имеющихся когнитивных нарушений, из анализа были исключены лица со стабильно низкими показателями КФ (нижний квартиль при базовом и повторном обследовании). Этот показатель, по нашему мнению, может служить суррогатным индикатором синдрома деменции. Исследование популяции Новосибирска (от 47–74 лет исходно до 55–84 лет) ограничивает генерализацию результатов для других регионов и иного возраста. Однако, учитывая типичность изучаемой популяции для крупных городов РФ, близкие к общероссийским уровни общей и сердечно-сосудистой смертности в Новосибирске и исследование возрастных групп, подверженных снижению КФ, результаты нашего анализа информативно отражают связи факторов риска ССЗ и ХНИЗ с динамикой КФ в городской российской популяции при старении.

### Заключение

Таким образом, по результатам 9-летнего проспективного наблюдения в популяционной выборке Новосибирска высокий базовый уровень САД и ГП, низкий ИМТ у мужчин и курение у женщин в возрасте 47–74 лет; уменьшение содержания ОХС, сохранение статуса курящего у мужчин, снижение ИМТ за 9 лет у женщин; уменьшение средней разовой дозы алкоголя в динамике за 9 лет у женщин и увеличение разовой дозы алкоголя у мужчин являлись независимыми детерминантами регресса показателей КФ. Независимыми предикторами низких показателей КФ в возрасте 55–84 лет через 9 лет наблюдения служили базовое содержание ГП более 5,95 ммоль/л, ИМТ 24,2 кг/м<sup>2</sup> и менее, курение в прошлом у мужчин и статус непьющих у женщин. Понимание связи уровня основных модифицируемых ФР ССЗ и ХНИЗ в среднем возрасте с динамическими изменениями показателей КФ при старении может быть использовано для замедления когнитивного регресса и профилактики когнитивных нарушений.

### Литература

1. 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. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
2. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mentz A., Hystad P., Brauer M., Kutty V.R., Gupta R., Wielgosz A., AlHabib K.F., Dans A., Lopez-Jaramillo P., Avezum A., Lanus F., Oguz A., Kruger I.M., Diaz R., Yusoff K., Mony P., Chifamba J., Yeates K., Kelishadi R., Yusufali A., Khatib R., Rahman O., Zatonka K., Iqbal R., Wei L., Bo H., Rosengren A., Kaur M., Mohan V., Lear S.A., Teo K.K., Leong D., O'Donnell M., McKee M., Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395 (10226): 795–808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
3. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf?ua=1> (13.02.2022).
4. Orgeta V., Mukadam N., Sommerlad A., Livingston G. The Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care: a call for action. *Ir. J. Psychol. Med.*, 2019; 36 (2): 85–88. doi: 10.1017/ipm.2018.4
5. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
6. Rehm J. Measuring quantity, frequency, and volume of drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998; 22 (2 Suppl): 4S–14S. doi: 10.1097/0000374-199802001-00002
7. Bobak M., Richards M., Malyutina S., Kubinova R., Peasey A., Pikhart H., Shishkin S., Nikitin Y., Marmot M. Association between Year of Birth and Cognitive Functions in Russia and the Czech Republic: Cross-Sectional Results of the HAPIEE Study. *Neuroepidemiology*, 2009; 33 (3): 231–239. doi: 10.1159/000229777
8. Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Hubacek J., Bobak M., Malyutina S.K. The relationship between dynamics of indicators of cognitive functions and status of economic activity in population with aging. *Профилактическая медицина*, 2020; 23 (3): 27–34. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20202303127. Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Hubacek J., Bobak M., Малютина С.К. Связь динамики показателей когнитивных функций со статусом экономической активности в популяции при старении. *Профилактическая медицина*, 2020; 23 (3): 27–34.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. The Task Force for the management of arte-

- rial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. Cardiovascular Survey Methods, 2nd ed.; WHO: Geneva, 1984. 223 p.
  11. World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006. World Health Organization. ISBN 9241594934. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588> (13.02.2022).
  12. SPSS 13.0 Base User's Guide. Chicago, IL: SPSS Inc. 2004. ISBN 0-13-185 723-1
  13. Köhler S., Baars M.A., Spauwen P., Schievink S., Verhey F.R., van Boxtel M.J. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: Prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*, 2014; 63 (2): 245–251. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096
  14. Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study. *Eur. J. Neurol.*, 2011; 18 (5): 737–743. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03263.x
  15. Forte G., Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review. *Brain Sci.*, 2020; 10 (12): 919. doi: 10.3390/brainsci10120919
  16. Levine D.A., Galecki A.T., Langa K.M., Unverzagt F.W., Kaboto M.U., Giordani B., Cushman M., McClure L.A., Safford M.M., Wadley V.G. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*, 2019; 73 (2): 310–318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062
  17. Dregan A., Stewart R., Gulliford M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*, 2013; 42 (3): 338–345. doi: 10.1093/ageing/afs166
  18. Anstey K.J., von Sanden C., Salim A., O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Am. J. Epidemiol.*, 2007; 166 (4): 367–378. doi: 10.1093/aje/kwm116
  19. Nooyens A.C., van Gelder B.M., Verschuren W.M. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am. J. Public Health.*, 2008; 98 (12): 2244–2250. doi: 10.2105/AJPH.2007.130294
  20. Hill R.D., Nilsson L.G., Nyberg L., Backman L. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age Ageing*, 2003; 32 (5): 548–550. doi: 10.1093/ageing/afg067
  21. Richards M., Jarvis M.J., Thompson N., Wadsworth M.E. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am. J. Public Health.*, 2003; 93 (6): 994–998. doi: 10.2105/ajph.93.6.994
  22. Amini R., Sahli M., Ganai S. Cigarette smoking and cognitive function among older adults living in the community. *Neuropsychol Dev. Cogn. B. Aging. Neuropsychol. Cogn.*, 2021; 28 (4): 616–631. doi: 10.1080/13825585.2020.1806199
  23. Sabia S., Elbaz A., Dugravot A., Head J., Shipley M., Hagger-Johnson G., Kivimaki M., Singh-Manoux A. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 2012; 69 (6): 627–635. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2016
  24. Zhou Y., Zhang T., Lee D., Yang L., Li S. Body mass index across adult life and cognitive function in the American elderly. *Aging (Albany NY)*, 2020; 12 (10): 9344–9353. doi: 10.18632/aging.103209
  25. Kim G., Choi S., Lyu J. Body mass index and trajectories of cognitive decline among older Korean adults. *Aging Ment Health.*, 2020; 24 (5): 758–764. doi: 10.1080/13607863.2018.1550628
  26. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L., Diehr P., O'Meara E.S., Longstreth W.T.Jr., Luchsinger J.A. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia: Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol.*, 2009; 66 (3): 336–342. doi: 10.1001/archneurol.2008.582
  27. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Bennett D.A., Barnes L.L. Body Mass Index and Decline in Cognitive Function in Older Black and White Persons. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2018; 73 (2): 198–203. doi: 10.1093/gerona/glx152
  28. Qizilbash N., Gregson J., Johnson M.E., Pearce N., Douglas L., Wing K., Evans S.J.W., Pocock S.J. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2015; 3 (6): 431–436. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00033-9
  29. Liu H., Zou L., Zhou R., Zhang M., Gu S., Zheng J., Hukportie D.N., Wu K., Huang Z., Yuan Z., Wu X. Long-Term Increase in Cholesterol Is Associated With Better Cognitive Function: Evidence From a Longitudinal Study. *Front. Aging Neurosci.*, 2021; 13: 691423. doi: 10.3389/fnagi.2021.691423
  30. van Vliet P. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J. Alzheimers Dis.*, 2012; 30 (Suppl 2): S147–S162. doi: 10.3233/JAD-2011-111028
  31. van den Kommer T.N., Dik M.G., Comijs H.C., Fassbender K., Lütjohann D., Jonker C. Total cholesterol and oxysterols: early markers for cognitive decline in elderly? *Neurobiol Aging.*, 2009; 30 (4): 534–545. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.005
  32. Solomon A., Kåreholt I., Ngandu T., Winblad B., Nissinen A., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology.*, 2007; 68 (10): 751–756. doi: 10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7
  33. Kerti L., Witte A.V., Winkler A., Grittner U., Rujescu D., Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology.*, 2013; 81 (20): 1746–1752. doi: 10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee
  34. Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A., Li G., Nathan D.M., Zheng H., Haneuse S., Craft S., Montine T.J., Kahn S.E., McCormick W., McCurry S.M., Bowen J.D., Larson E.B. Glucose levels and risk of dementia. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369 (6): 540–548. doi: 10.1056/NEJMoa1215740

35. Wang F., Luo J., Ding D., Zhao Q., Guo Q., Liang X., Zhou F., Deng W., Hong Z. Elevated Fasting Blood Glucose Level Increases the Risk of Cognitive Decline Among Older Adults with Diabetes Mellitus: The Shanghai Aging Study. *J. Alzheimers Dis.*, 2019; 67 (4): 1255–1265. doi: 10.3233/JAD-180662
36. Zheng F., Yan L., Yang Z., Zhong B., Xie W. HbA<sub>1c</sub>, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*, 2018; 61 (4): 839–848. doi: 10.1007/s00125-017-4541-7
37. Stampfer M.J., Kang J.H., Chen J., Cherry R., Grodstein F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352 (3): 245–253. doi: 10.1056/NEJMoa041152
38. Horvat P., Richards M., Kubinova R., Pajak A., Malyutina S., Shishkin S., Pikhart H., Peasey A., Marmot M.G., Singh-Manoux A., Bobak M. Alcohol consumption, drinking patterns, and cognitive function in older Eastern European adults. *Neurology*, 2015; 84 (3): 287–295. doi: 10.1212/WNL.0000000000001164
39. Zhang R., Shen L., Miles T., Shen Y., Cordero J., Qi Y., Liang L., Li C. Association of Low to Moderate Alcohol Drinking With Cognitive Functions From Middle to Older Age Among US Adults. *JAMA Netw Open.*, 2020; 3 (6): e207922. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7922
40. Topiwala A., Allan C.L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C.E., Kivimäki M., Ebmeier K.P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2017; 357: j2353. doi: 10.1136/bmj.j2353
41. Kumari M., Holmes M.V., Dale C.E., Hubacek J.A., Palmer T.M., Pikhart H., Peasey A., Britton A., Horvat P., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Shankar A., Singh-Manoux A., Voevoda M., Kivimäki M., Hingorani A.D., Marmot M.G., Casas J.P., Bobak M. Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study. *Addiction*, 2014; 109 (9): 1462–1471. doi: 10.1111/add.12568
42. Wiegmann C., Mick I., Brandl E.J., Heinz A., Gutwinski S. Alcohol and Dementia – What is the Link? A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis. Treat.*, 2020; 16: 87–99. Published 2020 Jan 9. doi: 10.2147/NDT.S198772
43. Brennan S.E., McDonald S., Page M.J., Reid J., Ward S., Forbes A.B., McKenzie J.E. Long-term effects of alcohol consumption on cognitive function: a systematic review and dose-response analysis of evidence published between 2007 and 2018. *Syst Rev.*, 2020; 9 (1): 33. doi: 10.1186/s13643-019-1220-4

**Сведения об авторах:**

**Софья Константиновна Малютина**, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

**Анастасия Викторовна Титаренко**, аспирант, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-2631-8485, e-mail: titav@inbox.ru

**Сергей Владимирович Шишкин**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0511-1290, e-mail: shishkin.s@ngs.ru

**Лилия Валерьевна Щербакова**, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Екатерина Викторовна Маздорова**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0003-0415-6478, e-mail: mazdorova@mail.ru

**Диана Вахтанговна Денисова**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Jaroslav Alois Hubacek**, доктор философии, Центр экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-6537-1353, e-mail: jahb@ikem.cz

**Martin Bobak**, доктор философии, проф., ORCID: 0000-0002-2633-6851, e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

**Information about the authors:**

**Sofia K. Malyutina**, doctor of medical sciences, professor, laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

**Anastasiia V. Titarenko**, graduate student, researcher, laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0002-2631-8485, e-mail: titav@inbox.ru

**Sergei V. Shishkin**, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, ORCID: 0000-0002-0511-1290; e-mail: shishkin.s@ngs.ru

**Lilia V. Shcherbakova**, senior researcher, laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Ekaterina V. Mazdorova**, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0003-0415-6478, e-mail: mazdorova@mail.ru

**Diana V. Denisova**, doctor of medical sciences, leading researcher, laboratory of preventive medicine, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Jaroslav A. Hubacek**, MD, PhD, Experimental Medicine Centre, ORCID: 0000-0001-6537-135, e-mail: jahb@ikem.cz

**Martin Bobak**, MD, PhD, professor, Institute of Epidemiology and Health Care, ORCID: 0000-0002-2633-6851, e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

*Статья поступила* 14.02.2022

*После доработки* 26.02.2022

*Принята к печати* 02.03.2022

*Received* 14.02.2022

*Revision received* 26.02.2022

*Accepted* 02.03.2022

