

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Никулина Ксения Владимировна

**Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной
функции у пациентов с церебральным атеросклерозом**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Воробьева Ольга Владимировна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Распространенность сосудистых когнитивных расстройств и значимость проблемы	15
1.2. Церебральный атеросклероз и другие факторы риска сосудистых когнитивных расстройств	17
1.3 Немодифицируемые факторы риска сосудистых когнитивных расстройств	22
1.4. Другие модифицируемые факторы риска сосудистых когнитивных расстройств.....	23
1.5. Роль оксидативного стресса в патогенезе различных заболеваний и состояний	26
1.5.1. Вклад оксидативного стресса в развитие и течение когнитивных нарушений	26
1.5.2. Оксидативный стресс и атеросклероз	26
1.5.3. Оксидативный стресс и старение	29
1.5.4. Оксидативный стресс и артериальная гипертензия.....	30
1.6. Клинико-лабораторные доказательства взаимосвязи оксидативного стресса и когнитивных нарушений	31
1.7. Стратегии терапии сосудистых когнитивных расстройств, связанные с коррекцией оксидативного стресса	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Пациенты.....	37
2.2. Дизайн исследования	39
2.3. Методы исследования.....	40
2.4. Методы лечения	43
2. 5. Статистический анализ.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1. Результаты базового обследования пациентов	46
3.1.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов I этапа исследования.....	46
3.1.2. Характеристика пациентов II этапа исследования.....	46
3.2. Влияние возраста и гендера на характеристики нарушения когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами СС риска.....	48
3.3. Анализ соотношения оксидативного стресса и когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами СС риска	53
3.4. Анализ влияния статинов на показатели окислительного статуса и когнитивные нарушения	58
3.5. Анализ влияния исходного значения индекса памяти на динамику окислительных и когнитивных нарушений	63

3.6. Оценка рисков прогрессии когнитивных и окислительных нарушений	65
3.7. Оценка безопасности терапии.....	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86
ПРИЛОЖЕНИЕ А	111
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ В	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Когнитивные нарушения (КН) называют «болезнью века» в связи с большой распространенностью и огромной социально-экономической значимостью [7, 44]. Их количество среди населения в целом неуклонно увеличивается из года в год. В западных странах деменция в среднем выявляется в 7,1% случаев среди населения старше 65 лет, в российской популяции частота выраженных КН (0 или 1 балл по Мини-Ког) достигает 19,9 % случаев, при этом доля пациентов с когнитивным дефицитом среди обследуемых старше 65 лет составляет 60,8% [64]. Зачастую КН впервые выявляются на этапе выраженных расстройств, достигающих степени деменции; в таком случае медицинское вмешательство может быть экономически затратным, и, в то же время, неспособным обратить вспять присущие заболеванию патологические изменения. Согласно оценкам 5-летней давности, количество пациентов с деменцией составляло около 50 миллионов человек в мире, а прогнозы на ближайшие 30 лет предсказывают трехкратный прирост таких пациентов [99]. Расходы на ведение и лечение этих пациентов ложатся тяжким финансовым бременем на системы здравоохранения государств, а также самих пациентов и их родственников. Государства с различным уровнем дохода тратят на пациентов с деменцией 0,2–1,4% ВВП, а согласно прогнозам, к 2030 году эти расходы в мире составят около 2 трлн долларов в год [27, 32, 41, 75]. По данным первичного источника информации о продажах (база IQVIA), затраты на препараты базисной терапии деменции в 2018 г. в России составили 2,6 млрд рублей, отмечен высокий темп роста розничных продаж препаратов для лечения деменции (на уровне 16–17% в год), а также показано, что основная часть используемых препаратов (более 80%) оплачивается населением самостоятельно [75]. Нерешенной задачей современной медицины является недостаток диагностики КН на ранних этапах, когда с помощью корректно подобранной терапии можно значительно замедлить прогрессирование когнитивного ухудшения и отсрочить на несколько лет развитие деменции и связанной с ней инвалидности [15].

Частота сосудистых когнитивных расстройств, второй по распространенности причины деменции, достигает 15–20% случаев среди населения и наиболее часто встречается у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), различная сосудистая патология, требующая хирургического вмешательства, а среди пациентов через 3 месяца после перенесенного инсульта достигает 30% [211, 270, 279].

Наиболее частой причиной возникновения сосудистых когнитивных расстройств (СКР) служит атеросклеротический процесс в сосудах головного мозга. Согласно клиническим рекомендациям «Хирургическое лечение стенозирующих поражений магистральных артерий головного мозга (МАГ) в условиях нейрохирургического стационара» [79], гемодинамически значимый стеноз определяется при сужении МАГ более 50 % (субкритический стеноз – 70–79 %, критический стеноз – 80–99 %), при этом хирургическое лечение в «холодном» периоде завершено инсульта может рассматриваться при стенозе сонных артерий более 70 % вне зависимости от наличия очаговой неврологической симптоматики. Кроме того, наличие нестабильных атеросклеротических бляшек даже при менее значимом сужении просвета сосудов зачастую является причиной тромбозов, кровоизлияний и эмболий. Широкая распространенность сосудистых когнитивных расстройств связана с возрастанием среди населения заболеваний и состояний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, старение и др., которые относят к факторам риска развития КН, а сочетание с атеросклерозом усугубляет их прогрессирование. Результаты недавно завершившегося Российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИП свидетельствуют о распространенности КН у 60% и более обследованных среди лиц старше 65 лет, а эта категория, по данным Росстата на 2021 год составила 15,8% от общей численности населения [20, 64]. Масштабные эпидемиологические исследования ЭПОХА-АГ и ЭССЕ-РФ-2, охватившие в общей сложности более 25 000 респондентов из различных регионов Российской Федерации, регистрируют распространенность повышенного артериального давления на уровне 43,3–44,2% среди населения старше 10 лет [63, 82]. Неуклонный рост сахарного диабета и ожирения отмечается как в нашей стране, так и за рубежом. Россия входит в пятерку стран, где ожирение встречается наиболее часто, а все случаи заболевания в этих пяти странах в совокупности составляют треть всех случаев ожирения в мире [2, 67]. По данным национального эпидемиологического исследования NATION, в которое вошло 26000 участников, распространенность сахарного диабета 2 типа среди возрастной категории 60–79 лет достигло 14,1% и 9,9% среди женщин и мужчин, соответственно, при этом раннее нарушение углеводного обмена (преддиабет) отмечалось в 19,3% случаев среди всего числа обследованных [31].

Таким образом, высокая распространенность и неуклонный рост числа людей с факторами риска сосудистых когнитивных расстройств обуславливают их широкую представленность в популяции и, соответственно, потребность в своевременной и оптимальной коррекции.

Степень разработанности темы исследования

Интерес научного мира к изучению познавательной деятельности мозга активно проявился в конце XX столетия, именно тогда термином «когнитивный» (от англ. cognition – познание) стали определять не только высшие познавательные процессы, но также восприятие, моторику, мотивации и эмоции [47]. «Всплеск» научных работ, посвященных изучению КН отмечается с начала 90-х годов прошлого столетия, и с тех пор наблюдается параболический рост публикаций на эту тему. На ресурсе Национального центра биотехнологической информации PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), включающем данные медицинских библиотек MEDLINE, PreMEDLINE, NLM начиная с 1960 года, можно найти более 135000 публикаций по ключевому слову «когнитивные нарушения/cognitive impairment», из которых более 64000 статей вышли в течение пяти прошедших лет (с 2018 по 2023 г). За последнее десятилетие было опубликовано почти 4000 систематических обзоров и метаанализов, представлены результаты более чем 4000 испытаний и около 200 монографий, учебных пособий и клинических руководств, посвященных изучению КН [65]. По данным Национальной медицинской библиотеки США ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) зарегистрировано более 3000 исследований по теме КН, из которых около 1200 имеют статус «текущие», а 23 исследования зарегистрированы в РФ, 8 из них проходят в настоящее время [72].

Накопленный пул исследований предьявляет неоспоримые доказательства роли атеросклероза, старения, артериальной гипертензии в среднем возрасте, ожирения, сахарного диабета, курения, перенесенного инсульта и др. в развитии КН, однако неиссякаемый интерес ученых всего мира к этой проблеме является свидетельством того, что многие аспекты патогенеза и лечения КН еще не раскрыты. В частности, еще в обзорах 10-летней давности выделяли механизмы патогенеза сосудистых КН при артериальной гипертензии, такие как: нарушение структурной и функциональной целостности церебральной микроциркуляции, разрежение капиллярной сети, цереброваскулярную эндотелиальную дисфункцию и нарушение работы нейроваскулярной единицы, однако влияние каждого из этих процессов на когнитивные функции остается недостаточно изученным [162, 163]. Клинические испытания последних нескольких лет проводятся с целью более глубокого изучения механизмов, лежащих в основе патогенеза заболеваний и состояний, сопровождающих КН, подтверждения и уточнения диагностических критериев, а также оценки различных терапевтических вмешательств для их лечения [273].

Общим механизмом в патогенезе большинства заболеваний и состояний, относящихся к факторам риска СКР, выступает оксидативный (окислительный) стресс (ОС). Согласно данным метаанализа, опубликованном в 2022 г., у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

(УКН) достоверно чаще, чем у здоровых людей отмечаются признаки повышенного перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарастания активности ферментов, участвующих в генерации свободных радикалов и снижения активности участников антиоксидантной системы, которые служат триггерами как для инициации, так и дальнейшего прогрессирования атерогенеза [204]. Более выраженные проявления ОС сопровождаются повышением риска перехода УКН в деменцию [136, 208, 230].

Показана тесная связь ОС и воспаления – ключевых процессов, лежащих в основе атеросклероза и сердечно-сосудистых событий; отмечается, что эти два процесса могут протекать синхронно, а также стимулировать развитие друг друга [80, 163].

Продолжают накапливаться данные о роли ферментов (малонового альдегида, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазы, ксантиноксидазы, липоксигеназы, миелопероксидазы, разобщенной эндотелиальной NO-синтазы, митохондриального супероксида) – основных продуцентах активных форм кислорода [172, 197, 205, 208, 274], а также активации матриксных металлопротеиназ в развитии и течении КН [91]. Изучаются ферменты, участвующие в подавлении активных форм кислорода (параоксоназа, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, тиоредоксин и NO), а также жирорастворимые витамины α -токоферол и ретинол, недостаточность или низкая активность которых может обуславливать предрасположенность к сосудистой деменции [87, 172, 230].

Активно исследуется терапевтическая эффективность различных лекарственных средств, относящихся к группе «антиоксиданты» или обладающих антиоксидантным действием, применение которых у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами приводило к положительным изменениям когнитивных функций наряду с улучшениями показателей окислительного статуса [15, 46, 159, 262].

Влияние статинов на когнитивные функции, а именно их воздействие на внимание, рабочую память и общую умственную работоспособность, по мнению различных исследователей, неоднозначно [141, 148, 207, 217, 251]. Статины снижают концентрацию холестерина и применяются с целью снижения сосудистых рисков у пациентов с коронарными заболеваниями и перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт [57, 229]. Кроме того, статины обладают рядом плеiotропных эффектов (противовоспалительным, антиоксидантным, эндотелийпротективным действием) [17]. Результаты ранее проведенных исследований на сегодняшний день не могут предоставить однозначный ответ относительно влияния статинов на когнитивные функции в связи с тем, что имеются убедительные доказательства как позитивного, так и негативного влияния статинов на функции памяти, внимания и общей умственной работоспособности [94, 96, 104, 141, 148, 207, 217, 229, 234, 251]. Учитывая высокую частоту применения этой группы препаратов (согласно неинтервенционным

исследованиям, более 70% пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца нуждаются в назначении статинов [13]), тщательное изучение их воздействия на организм является обоснованным и актуальным. В частности, изучение потенциальных механизмов статинов и их плеiotропных эффектов, например, возможного нейропротективного действия, может помочь в дальнейшем оптимизировать применение статинов в клинической практике.

На сегодняшний день имеется недостаток убедительных данных положительного или отрицательного влияния гипотензивной терапии на когнитивные функции [5]. Так, пятилетнее наблюдение за пациентами старше 65 лет, принимавших антигипертензивные препараты, свидетельствовало о значительном снижении когнитивных функций на фоне приема блокаторов кальциевых каналов (преимущественно за счет недигидропиридиновых) [180]. Проведенные позднее метаанализы и систематические обзоры показали различные результаты: совокупные данные метаанализа 14 наблюдательных исследований демонстрировали снижение риска развития сосудистой деменции на фоне продолжительного приема антигипертензивных препаратов (ОР=0,67, 95% ДИ – 0,52–0,87) [255]; а объединенные данные трех исследований, приведенные учеными Кокрановского союза, не показали значимого влияния антигипертензивной терапии на риск развития деменции [244, 257].

Продолжается поиск потенциальных мишеней для лечения КН, которые могут быть задействованы в подавлении чрезмерного количества активных форм кислорода и нейровоспаления в гиппокампе, таких как: рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PGC-1 α), ингибиторы НАДФН-оксидазы [197, 274], микрорибонуклеиновые кислоты (микро-РНК) [81]; митохондриально-направленные антиоксиданты [134].

Отмечается клинический интерес к определению биомаркеров фармакодинамического ответа при терапии КН, например, нейрофиламента, предшественника β -амилоида [199], циркулирующих микро-РНК [101].

Идентифицированы гены, конечные продукты которых вовлечены в развитие ОС, например, ответственные за образование антиоксидантных ферментов с более низкой активностью [59, 62, 154].

Долгое время ОС рассматривался только в качестве повреждающего фактора и патогенетического звена в развитии той или иной патологии. На сегодняшний день становится очевидно, что роль ОС не столь однозначна [69, 70]. Так, имеются данные о вовлечении продуктов ОС (например, при карбонилировании белков) в клеточной сигнальной системе, регуляции апоптоза и клеточной адаптации, что значительно осложняет понимание роли активных форм кислорода в развитии заболевания [19, 48]. Противоположные результаты исследований относительно влияния активности антиоксидантных ферментов (например, параоксаназы) на когнитивные функции наводят на мысль о значительной роли данных

ферментов не только в отношении окислительно-восстановительных процессов, но и в других процессах, в частности, регуляции экспрессии белков, поддерживающих гомеостаз мозга [126, 206]. Кроме того, имеются данные, что редокс-система глутатиона не уравновешена с цистиин / цистиновой системой, а баланс окислителей и антиоксидантов нельзя рассматривать в качестве единой системы [5]. Таким образом, предполагается, что ОС может быть задействован в процессе регуляции окислительно-восстановительной сигнализации и контроля [5].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, отмечается недостаток данных о взаимосвязи процессов старения и когнитивного дефицита на фоне имеющегося церебрального атеросклероза и других факторов сердечно-сосудистого риска у мужчин и женщин разных возрастных категорий. Недостаточно изучена взаимосвязь между уровнем ОС и выраженностью отдельных когнитивных функций у таких пациентов и возможности терапии. Кроме того, остаются неясными специфические возрастные механизмы, задействованные при формировании КН на фоне артериальной гипертензии.

Таким образом, отмечается недостаток исследований, данные которых могут сформировать четкое понимание и определение возрастных патофизиологических механизмов, лежащих в основе сосудистых когнитивных расстройств и их связи с атеросклерозом, в связи с чем наше исследование является актуальным.

Цели и задачи исследования

Целью исследования является оценка влияния оксидативного стресса на когнитивные функции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования:

1. Проанализировать фенотип УКН на широкой выборке больных с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистого риска.
2. Провести оценку когнитивных показателей (с помощью MoCA-теста) и выраженность оксидативного стресса с помощью Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) исходно и через 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию наиболее значимых сосудистых рисков.
3. Сопоставить клиничко-лабораторные характеристики в группах с индивидуальной позитивной и негативной динамикой оксидативного стресса после 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию наиболее значимых сосудистых рисков.
4. Проанализировать взаимосвязь между КФ и лабораторными характеристиками, оценивающими потенциал эндогенной антиоксидантной системы у пациентов

с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистого риска на фоне 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию наиболее значимых сосудистых рисков.

5. Оценить вероятность прогрессии когнитивных и окислительных нарушений у пациентов, входящих в группу риска перехода в деменцию.

Научная новизна

Впервые на широкой выборке пациентов (N=1651) с ЦА и другими факторами СС риска, проживающих в Российской Федерации, с помощью индексов MoCA определен фенотип когнитивных нарушений, который характеризовался мультифокальностью и доминированием дефицита исполнительных функций и внимания.

Впервые у пациентов с УКН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска выявлена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ОС и выраженностью когнитивных нарушений, которая дополнительно подтверждалась улучшением когнитивной функции на фоне нормализации показателя «резистентность ЛП к ПОЛ». В частности, улучшение показателя исполнительных функций, внимания и памяти отмечено только в группе пациентов с индивидуальной позитивной динамикой снижения оксидативного стресса после 12 недель стабильной терапии, направленной на коррекцию 4-х наиболее значимых сосудистых рисков.

Впервые показано, что у пациентов с исходным индексом памяти MoCA менее 7 баллов шансы нарастания ОС возрастали в 16 раз по сравнению с пациентами с более высоким исходным показателем памяти, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов сосудистого риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрированная прямая связь между когнитивными нарушениями и оксидативным стрессом у пациентов с УКН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска, указывает на необходимость своевременной диагностики и профилактики этих нарушений. Оптимальный возраст для инициации стратегий вторичной профилактики составляет 55 лет, когда еще в течение еще 5-10 лет наблюдаются относительно стабильные показатели КФ.

Показанное положительное влияние статинов на динамику окислительных показателей и когнитивную функцию подтверждает безопасность их применения в соответствии

с инструкциями у конкретных пациентов с целью оптимизации и повышения качества медицинской помощи.

Продемонстрированный в исследовании неоптимальный ответ различных индексов МоСА-теста у пациентов с исходным индексом памяти МоСА менее 7 баллов на стабильную 12-недельную терапию, направленную на коррекцию СС рисков, предполагает необходимость дальнейших исследований в этом направлении, в частности, изучения эффективности применения терапевтических стратегий, направленных на устранение оксидативного стресса.

Методология и методы исследования

Исследование включало два этапа: I этап – поперечное исследование, II этап – проспективное когортное исследование.

В поперечное исследование включались данные пациентов, полученные при анализе медицинской документации. Проанализированы данные 1651 пациента обоего пола старше 45 лет с наличием факторов СС риска: атеросклероза, перенесенного инфаркта миокарда, ИБС, стенокардии, артериальной гипертензии (с поражением почек, сердца, сетчатки, мозга), гиперхолестеринемии, сахарного диабета и др. Предметом исследования была оценка когнитивного фенотипа пациентов с учетом возраста (проведена разбивка по возрасту с шагом в 5 лет) и пола, которая осуществлялась с помощью МоСА-теста.

В проспективное когортное исследование включены пациенты (N=106) с наличием умеренных когнитивных нарушений (18-25 баллов по шкале МоСА), церебральным атеросклерозом, установленным на основании медицинской документации и признаков атеросклеротического поражения сонных артерий по данным ультразвуковой доплерографии, признаков морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации и другими факторами СС риска. Проводилась оценка оксидативного стресса и фенотипа умеренных когнитивных нарушений, оценка влияния стабильной 12-недельной сосудистой терапии на окислительные и когнитивные показатели с проведением корреляционного анализа между окислительными и когнитивными показателями, сравнительный анализ когнитивных показателей в подгруппах пациентов с индивидуальной позитивной и негативной динамикой ОС, в подгруппах пациентов, получавших и не получавших статины, а также сравнительный анализ динамики когнитивных и окислительных показателей у пациентов с исходным индексом памяти < 7 баллов и ≥ 7 баллов по МоСА-тесту.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с церебральным атеросклерозом и другими сосудистыми факторами риска характерно мультифокальное расстройство когнитивных функций, включающее нарушения исполнительных функций и внимания, которое ассоциировано с оксидативным стрессом. Недостаточность эндогенного антиоксидантного потенциала сосудов в виде снижения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов связано с ухудшением показателей внимания, исполнительных функций и памяти.

2. У 55% пациентов с церебральным атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми факторами риска 12-недельная стабильная терапия, направленная на коррекцию основных 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, приводит к нормализации показателя резистентности липопротеинов к окислению и улучшению когнитивных показателей: индексов исполнительных функций, внимания и памяти. В то же время почти половина пациентов нуждается в дополнительных терапевтических стратегиях для целенаправленной коррекции оксидативного стресса и когнитивных нарушений.

3. Показатель индекс памяти по МоСА менее 7 баллов является предиктором негативной динамики когнитивных нарушений и нарастания оксидативного стресса у больных несмотря на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 недельной стабильной терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно: 3, 20 пунктам паспорта научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность и обоснованность результатов настоящего исследования базируется на большом количестве пациентов, однородности исследуемой когорты, применении современных методов исследования пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска,

использовании поперечного и продольного дизайна, применении современных количественных методов исследования, а также обработке информации с помощью профессиональных программ статистического анализа.

Была проведена проверка достоверности первичной документации, включая копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, базу данных, протоколы лабораторного и нейропсихологического (MoCA-тест) исследований. Апробация диссертации состоялась 08 июня 2023 г. на научно-методическом заседании кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в учебном процессе на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), в работе ООО «Медико-оздоровительный центр Южный» г. Москвы.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах – от разработки плана исследования до публикации результатов исследования. Автором самостоятельно была разработана гипотеза исследования и дизайн исследования, включая подбор необходимых шкал и оптимальных методов исследования, сформулированы задачи и конечные точки исследования. Автор принимал непосредственное участие в обследовании пациентов и заполнении первичной документации, проведении нейропсихологического тестирования, формировании базы данных и их статистической обработки. Автором самостоятельно проведена работа по описанию результатов клинических и лабораторных исследований, а также формулирование выводов, на основании которых были подготовлены и опубликованы результаты исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, в которых отражены основные результаты диссертации, а именно: 1 публикация в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 2 публикации в журналах, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, SCOPUS).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 115 машинописных страницах, состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы (282 источника, в том числе 83 отечественных и 199 иностранных) списка сокращений и условных обозначений, приложений. Работа содержит 21 таблицу и 15 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность сосудистых когнитивных расстройств и значимость проблемы

По данным ВОЗ, около 50 миллионов человек во всем мире страдают деменцией, и это число ежегодно увеличивается [27, 32, 147]. В среднем, частота выявления деменции среди людей 60 лет и старше, составляет 5–8% [27, 32, 99, 157, 212]. Лечение пациентов с деменцией требует колоссальных расходов: в 2015 году в Евросоюзе было потрачено 281 млрд долл., в США – 818 млрд долл., а в 2050 году – прогнозируются расходы в размере 766 млрд долл. в Евросоюзе и около 2 триллионов долл. в США [41, 99]. По данным базы IQVIA, в России в 2018 году общий объем потребления препаратов базисной терапии различных типов деменции составил более 2,6 млрд рублей, из которых 80% оплачивалось населением самостоятельно [75].

Второй по распространенности причиной деменции (после болезни Альцгеймера) являются сосудистые когнитивные расстройства, на долю которых приходится 15–20% случаев КН [224, 279]. СКР включают в себя все типы КН (от легкого когнитивного нарушения до деменции), связанных с сосудистыми заболеваниями. Данный термин, а также диагностические критерии для некоторых подтипов сосудистого когнитивного расстройства были предложены для использования в клинической практике Д. Т. О'Брайеном из университета Ньюкасла (Великобритания) в 2003 г. [273] и с тех пор активно проводятся клинические испытания с целью подтверждения и уточнения как диагностических критериев, так и различных терапевтических вмешательств для лечения этого заболевания [40].

В недавнем систематическом обзоре, включающем результаты 24 исследований с участием более 2500 пациентов показано, что распространенность сосудистых КН различной степени выраженности у пациентов с ишемической болезнью сердца может достигать 76% случаев, у пациентов с различной сосудистой патологией, требующей хирургического вмешательства – 69% случаев, у пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей – 36% случаев [211]. Известно, что постинсультные сосудистые когнитивные расстройства отмечаются у 15–30% пациентов через 3 месяца после инсульта [222, 270].

Данные метаанализов показывают, что распространенность КН увеличивается с возрастом [222], а у людей, достигших 100 лет, экспоненциальный рост деменции составляет 40% в год [27, 32, 64]. У жителей Западной и Восточной Европы деменция среди лиц старше 65 лет выявляется в 7,1% случаев, а распространенность всех недементных КН у людей старше 80 лет, по данным отечественных авторов, достигает 40% и выше [32, 41, 213].

Результаты недавно завершившегося Российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИП демонстрируют еще большую распространенность КН, которые были выявлены у 60,8 % обследуемых старше 65 лет, при этом выраженные КН (0 или 1 балл по Мини-Ког) выявлены в 19,9 % случаев [64]. Проведенный однофакторный регрессионный анализ свидетельствует о повышении риска КН на 10% с увеличением возраста на каждый год жизни [64].

Среди сосудистых когнитивных расстройств выделяют несколько типов деменций: мультиинфарктную (корковую), при заболевании мелких сосудов, в результате инфаркта в стратегически важной зоне мозга, при гипоперфузии, геморрагическую, наследственную сосудистую деменцию, смешанную деменцию (развитие нейродегенерации и сосудистых повреждений) [10, 273].

Особую значимость проблема сосудистых когнитивных расстройств представляет для лиц пожилого и старческого возраста. В этой популяции распространенность умеренных когнитивных нарушений достигает 11-17%, а длительные наблюдения показывают, что в 10-15% случаев КН трансформируются в деменцию в течение года, при этом риск развития деменции по сравнению с общей популяцией пожилых лиц возрастает в 5-10 раз [30, 189]. Наибольшей распространенности КН достигают у пациентов с хронической ишемией головного мозга – по данным Яхно Н.Н., КН выявлялись у более чем 80 % обследованных [83].

Одной из нерешенных проблем современной медицины является слишком поздняя диагностика КН, они часто диагностируются уже на стадии деменции, когда возможность помощи минимальна и заболевание приводит к инвалидизации пациента.

Когнитивные расстройства появляются уже на ранних стадиях сосудистого заболевания головного мозга и прогрессируют параллельно с ним [56, 275]. Умеренные когнитивные нарушения, как преддементная форма сосудистой деменции, представляют наибольший клинический интерес в связи с возможностью существенного улучшения прогноза при своевременной диагностике и адекватной терапии.

Общепринятым подходом к фармакотерапии сосудистых когнитивных расстройств является применение профилактической стратегии за счет снижения факторов риска, что рассматривается в качестве возможного способа сокращения медицинских расходов и улучшения прогноза. В частности, отмечено положительное влияние профилактических мер, способствующих замедлению развития деменции: если «отложить» развитие деменции на один год, ее частота снизится на 7–10 %, если «отложить» на пять лет – снизится на 40–50 % [221].

1.2. Церебральный атеросклероз и другие факторы риска сосудистых когнитивных расстройств

Атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, являющиеся причиной сужения просвета артерий и снижения кровоснабжения мозга, являются одной из ведущих причин развития КН [113]. При длительно протекающей артериальной гипертензии также отмечаются изменения функции сосудов (в виде мышечно-эластических утолщений, признаков склероза и обызвествления оболочек артерий), которые, как и при атеросклерозе, снижают перфузию головного мозга, способствуя возникновению и прогрессированию сосудистых КН. При этом, для церебрального атеросклероза характерно поражение крупных артерий, а для артериальной гипертензии – более мелких церебральных артерий. Среди других факторов риска развития сосудистых КН выделяют старение, сахарный диабет, генетическую предрасположенность, женский пол, низкий уровень образования, курение, гиподинамию, ожирение в среднем возрасте, депрессию, фибрилляцию предсердий, повышение содержания холестерина в крови, хроническую почечную недостаточность и др. [56, 150, 181, 185].

Заболевания, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов, а сочетание атеросклероза (особенно гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головы) с другими факторами риска значительно повышает сердечно-сосудистые риски [36]. С практической точки зрения имеет значение возможность влияния на факторы риска, в связи с чем их принято подразделять на модифицируемые и немодифицируемые [186].

Научный интерес к проблеме атеросклероза насчитывает более 250 лет. В качестве терминов, использовавшихся для обозначения атеросклеротического поражения стенок артерий можно выделить «атерому» (А. Haller, 1755 г.), «артериосклероз» (J. Lobstein, 1833 г.) и, наконец, «атеросклероз» (греч. *athere* – каша; *sklerosis* – уплотнение), предложенный F. Marchand в 1904 г. [12, 16].

В качестве теорий, объясняющих патогенез атеросклероза, следует отметить теорию дискразии (К. Rokitansky, 1850 г.), «воспалительную» теорию / триада Вирхова (R. Virchow, 1856 г.), «холестериновую» теорию (Н.Н. Аничков, С.С. Халатов, 1913 г.), теорию повреждения эндотелиальной выстилки артерий (R. Ros J., Glomset). В дальнейшем, череда научных открытий позволила отнести атеросклероз к заболеванию, в основе которого лежат различные факторы, приводящие к нарушению липидного обмена, повреждению эндотелия и иммунного ответа [12, 58].

На сегодняшний день атеросклероз рассматривается как «хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток» [50].

Фундаментальной научной базой для изучения атеросклероза послужило Фрамингемское исследование, начавшееся в 1948 г., в ходе которого были определены факторы сердечно-сосудистого риска, а именно гиперхолестеринемия, повышенное артериальное давление и курение [112]. Впоследствии были выявлены и другие проатерогенные факторы: уровни триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, липопротеид (а), апопротеид Е; к повреждающим факторам были отнесены бактерии и вирусы (хламидии, цитомегаловирус) [12]. К важнейшим открытиям, позволяющим раскрыть природу атеросклероза и роль факторов атерогенеза, следует отнести открытие рецепторов к липопротеинам низкой плотности (M. S. Brown, J. L. Goldstein), механизм связывания холестерина липопротеинов низкой плотности с этими рецепторами, открытие фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы – основного регулятора биосинтеза холестерина, которое привело к созданию статинов (японский биолог А. Endo), а также генетические исследования, определившие наследственные причины дислипидемий [37, 73].

Атеросклеротический процесс характеризуется стадийностью, атеросклеротическая бляшка формируется на основе жировых полосок и пятен, впоследствии происходит утолщение покрышки бляшки и атерокальциноз.

Жировые пятна и полоски образуются в результате роста соединительной ткани в районе атеросклеротического поражения с формированием покрышки. Дальнейший рост атеросклеротической бляшки (АСБ) приводит к нарушению кровотока в сосуде. При прогрессировании атероматозных изменений происходит распад содержимого бляшки, деструкция ее покрышки, формируются тромботические наложения, повышающие риск тромбоза, эмболии сосудов и других осложнений. Завершающей стадией атеросклероза является атерокальциноз, вызывающий увеличение плотности АСБ.

ОС рассматривается в качестве раннего триггера атерогенеза. Окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) проникают в субинтимальное пространство артерий с поврежденным эндотелием, а дальнейшее воздействие активных форм кислорода (АФК) приводит к ряду последовательных событий: активация эндотелиальных клеток → продукция молекул клеточной адгезии и хемокинов → адгезия лейкоцитов → фагоцитоз окисленных ЛПНП → воспаление в сосудистой стенке → превращение макрофагов в пенистые клетки → формирование липидных пятен и полосок (стадия липоидоза), что в конечном итоге приводит к формированию

будущей АСБ. Подробнее влияние ОС на атеросклеротический процесс изложено в разделе 1.5.2 (Оксидативный стресс и атеросклероз).

Дислипидемия, как основа для развития атеросклероза чаще всего представлена в виде комбинированной гиперлипидемии (повышение ЛПНП – холестерина и липопротеинов очень низкой плотности – триглицеридов плазмы). Считается, что наиболее атерогенными являются II а, II б и III типы гиперлипидемий (преимущественно за счет гиперхолестеринемии [39]).

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что сосудистые КН, возникающие на фоне длительной и медленно развивающейся ишемии головного мозга, выявляются при различной локализации атеросклеротического процесса: при поражении сонных, позвоночных артерий, артерий виллизиева круга, больших полушарий мозга, мозжечка, ствола мозга, внекраниальных сосудов, начальных отделов пенетрирующих артерий, идущих вглубь мозга и церебральных артериол [26, 43, 112, 245].

Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга приводит к повреждению проводящих путей, связывающих корковые и подкорковые структуры, инициируя развитие комплекса двигательных, вегетативных и когнитивных проявлений [43]. По данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ», одним из самых ранних клинических проявлений у пациентов с церебральным атеросклерозом и гипертонической болезнью являются нарушения сложно организованных функций, таких как познавательная деятельность, формирование эмоций и регуляторных управляющих функций [45]. Это происходит за счет разобщения корково-корковых и корково-подкорковых структур, обусловленных повреждением подкоркового белого вещества, которое в первую очередь страдает от недостатка кровообращения [45]. С этим же связаны нарушения произвольного внимания, повышенная импульсивность и отвлекаемость, замедленность мышления, но не первичные нарушения памяти. При сосудистых когнитивных расстройствах чаще отмечаются нарушения оперативной памяти, задействованной для удержания большого объема информации и переключения с одной информации на другую (например, при изучении новых языков) [74]. По мере прогрессирования заболевания происходит нарастание когнитивного дефицита, при этом чаще отмечаются нарушения памяти, беглости речи и исполнительных функций [170].

Учитывая, что формирование атеросклеротических бляшек занимает длительное время, для пациентов с церебральным атеросклерозом характерен долгий бессимптомный период, который переходит в «симптомный» в случае клинических проявлений нарушений мозгового кровообращения, что зачастую сочетается уже с выраженными структурными изменениями сосудистой стенки.

Для диагностики церебрального атеросклероза необходимо выявить наличие атеросклеротической бляшки в МАГ с помощью ультразвука, верификация цереброваскулярного

заболевания производится с применением нейровизуализационных критериев STRIVE [200]. В последние годы проводится активный поиск биомаркеров, которые могли бы с высокой степенью чувствительности и специфичности не только определить вероятность развития церебрального атеросклероза у конкретного пациента, но и прогнозировать риск дестабилизации АСБ и развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В частности, были предложены: адипонектин (нарушение липидного обмена), ингибитор активатора плазминогена-1, тканевой активатор плазминогена (патология гемореологии и гемостаза), оксид азота, асимметричный диметиларгинин (эндотелиальная дисфункция), липопротеидассоциированная фосфолипаза А2, неоптерин, фактор некроза опухоли альфа (воспалительная реакция) и др. [6].

Согласно Европейским и Российским клиническим рекомендациям последних лет, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий является эффективным неинвазивным, хорошо воспроизводимым методом, позволяющим с большой точностью определять как функциональные, так и структурные нарушения артериальной стенки, идентифицировать АСБ, включая внешний вид и возможные осложнения, оценивать выраженность атеросклеротических изменений. Эти характеристики позволяют использовать данный метод с целью стратификации СС риска у разных категорий пациентов. В рутинной клинической практике применяются различные протоколы ультразвукового исследования (стандартные и сокращенные). Стандартный протокол, занимающий около 45 минут, позволяет определить наличие, степень выраженности атеросклероза, оценить структуру, поверхность АСБ МАГ и характеристики кровотока, в то время как сокращенные проколы менее затратны и могут оценить выраженность и структуру АСБ в полном объеме, либо оценить только факт наличия или отсутствия АСБ в сонных артериях.

Степень стеноза МАГ согласно классификации количественных и качественных показателей доплерографии, определяется как: гемодинамически незначимый стеноз до 50 %, выраженный стеноз от 50 % до 69 %, критический стеноз от 70 % до 99 %, окклюзия – 100 %. Однако, с клинической точки зрения остается дискуссионным вопрос о минимальной степени выраженности одиночного и множественного атеросклеротического стеноза (атеростеноза) церебральных артерий, при которой развиваются нарушения мозгового кровообращения.

У пациентов без ОНМК в анамнезе и отсутствии хронической дисциркуляторной энцефалопатии может быть «асимптомное» течение атеросклероза [6, 39, 61]. Возникновение нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ЦА может протекать по атеротромботическому типу (34 % случаев) или гемодинамическому типу (15 % случаев) инсульта [61] на фоне 60–70 % и более сужения просвета артерии, что зависит не только от величины, локализации и распространенности стеноза, но и индивидуальных особенностей,

включая анатомию и функционирование артериальной системы, энергетических потребностей мозга и др. факторов.

При выборе тактики лечения церебрального атеросклероза учитывают неврологическую симптоматику и степень стеноза сонных артерий. Хирургическое лечение рассматривается прежде всего у симптомных пациентов со стенозами более 60 %, а также в случае нестабильных (эмбологенных) атеросклеротических бляшек [79].

При стенозе брахиоцефальных артерий до 50 %, или бессимптомном стенозе брахиоцефальных артерий 50-69 % тактика ведения пациентов заключается в контроле липидного спектра крови и цветового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий 1-2 раза в год, а также назначении и коррекции терапии для профилактики факторов сердечно-сосудистого риска.

Точные патофизиологические механизмы КН, вызванных атеросклерозом, еще не установлены, что не исключает возможности обратной причинно-следственной связи или параллельного развития атеросклероза и КН [125, 135, 275]. Существуют предположения о возможной конвергенции сосудистых и нейродегенеративных процессов. Так, поражение мелких сосудов, дисфункция эндотелия, бессимптомная ишемия и снижение мозгового кровотока предвещают нейродегенерацию и накопление амилоида [277, 282]. Отмечено также, что риск развития болезни Альцгеймера у пациентов с периферическим атеросклерозом превышает таковой у пациентов с ишемической болезнью сердца (57,4 против 23,7 на 100 человеко-лет, скорректированное отношение рисков = 2,4, 95% ДИ = 1,4–4,2) [137].

В нескольких кросс-секционных и продольных когортных исследованиях с участием в общей сложности более 7000 человек была показана независимая связь между атеросклерозом (преимущественно крупных и средних артерий, а также участков с нарушением ламинарного кровотока) и повышенным риском КН среди пациентов без ОНМК в анамнезе [129, 131, 138].

В качестве маркера для выявления лиц из групп риска дальнейшего прогрессирования атеросклероза и КН рассматривается оценка субклинического атеросклероза сонных артерий, включая толщину интима-медиа (ТИМ), каротидные бляшки и уровень стеноза [111, 112, 115, 119, 120, 125, 131, 246].

Несмотря на наличие свидетельств о связи бессимптомного (субклинического) атеросклероза с КН, эти доказательства не считаются убедительными, т.к. исследования, показавшие их, не имеют идеального методологического дизайна и относятся преимущественно к популяционным и наблюдательным испытаниям. Кроме того, выводы, представленные в проведенных исследованиях, зачастую являются противоречивыми. Так, например, в девяти исследованиях, включающих в общей сложности 23 000 пациентов, между высокими значениями толщины комплекса интима-медиа и КН, прогрессирующими с течением времени, определялась

зависимость [102, 114, 116, 117, 118, 121, 138; 183, 269], а в пяти исследованиях, включающих в общей сложности 27 000 пациентов, связи между уровнем толщины комплекса интима-медиа и КН не было обнаружено [110,112, 115, 120, 131].

До сих пор неясно, имеет ли значение локализация атеросклероза. Во Фрамингемском исследовании было обнаружено, что КН ассоциировались с большей степени с поражениями внутренней сонной артерии, но не общей сонной артерии [112] а в других исследованиях продемонстрирована роль атеросклероза внекраниальных сосудов в развитии когнитивного дефицита, что согласуется с представлениями атеросклероза как системного заболевания сосудистого русла [245]. С прогностической точки зрения неблагоприятными считаются атеросклеротические поражения начальных отделов пенетрирующих артерий, идущих вглубь мозга и рассеянное поражение церебральных артериол – предвестников множественных лакунарных инсультов [26, 43].

Очевидно, что атеросклеротическое поражение сосудов сопровождается разнообразными патобиохимическими процессами, четкое и последовательное определение которых поможет таргетно воздействовать на них и сохранить пациентам здоровье мозга.

1.3 Немодифицируемые факторы риска сосудистых когнитивных расстройств

Влияние возраста и пола на развитие когнитивных нарушений

Известно, что гены, определяющие пол, вместе с половыми гормонами вносят основополагающий вклад в половые различия в развитии, нейромедиации и функциях мозга. Эти гендерные особенности определяют различия в формировании, возникновении и распространенности неврологических заболеваний [35, 78, 209]. Известно, что риск развития болезни Альцгеймера и связанной с ним деменции у женщин выше, чем у мужчин, у которых чаще выявляются сосудистые когнитивные нарушения [1, 14]. По данным масштабного Фрамингемского исследования, в ходе 20-летнего наблюдения за участниками, риск развития болезни Альцгеймера для 65-летнего мужчины составил 6,3 %, а для 65-летней женщины – был почти в 2 раза выше и составил 12 % [173]. Если ранее высказывались предположения о связи более высокой распространенности болезни Альцгеймера у женщин с большей продолжительностью жизни [127, 209], то недавние результаты исследований демонстрируют нейробиологическую уязвимость женщин, связанную с половыми гормонами и генотипом аполипопротеина Е [127, 190, 209]. Вместе с тем, непропорционально тяжелое бремя болезни

Альцгеймера, которое несут женщины по сравнению с мужчинами, может быть обусловлено половыми различиями при ответе на терапию, что требует дополнительных исследований [132].

Свидетельства о том, что мужчины подвергаются большему риску развития легких и умеренных когнитивных нарушений [8, 11, 259] основаны на превалировании сосудистых факторов риска у мужчин, а также более частым сочетанием артериальной гипертензии и ИБС [28]. Вместе с тем, на фоне заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы происходит развитие когнитивного снижения как у мужчин, так и у женщин. В недавнем исследовании была показана связь КН и ИБС у женщин, а застойной сердечной недостаточности с КН (преимущественного речевых функций) у мужчин [231].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявляемые в среднем возрасте, формируют базу для развития когнитивных нарушений в дальнейшем, которые, в свою очередь, по-разному прогрессируют у мужчин и женщин. При этом, в проведенных исследованиях отмечается некоторая противоречивость, т.к. полученные выводы диаметрально противоположны. Так, было отмечено, что у лиц с избыточным весом, ожирением и сахарным диабетом в возрасте 45–76 лет распространенность умеренных когнитивных нарушений была на 41 % выше среди мужчин, чем среди женщин [232]. В другом исследовании показано, что повышенный риск когнитивных нарушений, связанных с диабетом, у мужчин несколько ниже, чем у женщин [140].

Тем не менее, неоспоримым является факт, что гендерные факторы взаимодействуют с возрастом в процессе развития КН, изменяя риск развития деменции. В совокупности анализ данных литературы демонстрирует, что в отличие от БА, гендерные факторы риска сосудистых когнитивных расстройств широко не изучались, а данные некоторых отдельных исследований оказались противоречивыми.

1.4. Другие модифицируемые факторы риска сосудистых когнитивных расстройств

Артериальная гипертензия как причина развития когнитивных нарушений

Артериальная гипертензия, поражающая две трети людей в возрасте 60 лет и старше, приводит к развитию как сосудистых КН, так и БА, а также вызывает преждевременное старение сосудистой стенки. Отмечено, что изменения артерий у молодых людей с повышенным артериальным давлением сходны с картиной, наблюдаемой у пожилых людей с нормальным артериальным давлением. Протекающая в течение нескольких лет, артериальная гипертензия

приводит к ряду последовательных событий, таких как нарушение структурной и функциональной целостности церебральной микроциркуляции, разрежению капиллярной сети, цереброваскулярной эндотелиальной дисфункции и нарушению работы нейроваскулярной единицы, что ухудшает кровоснабжение головного мозга. Одновременно с этим, артериальная гипертензия способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, нейровоспалению и обострению амилоидных патологий [162]. Однако относительное влияние каждого из этих процессов на когнитивные функции недостаточно изучено [163].

Первые научные доказательства о связи артериальной гипертензии и КН были представлены еще в клинических наблюдениях 60-70-гг прошлого столетия [239, 278] и впоследствии были подтверждены результатами многочисленных популяционных исследований [100, 163, 184, 186]. Так, повышенное (более 140 мм рт. ст.) систолическое артериальное давление в среднем возрасте приводит к почти к 2-кратному повышению риска деменции в возрасте 71–93 лет [184], а у пациентов с предгипертензией (систолическое артериальное давление (САД) <140 мм рт. ст.), риск деменции возрастает на 40 % по сравнению с лицами с нормальным САД [100].

Отмечено, что у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством на фоне артериальной гипертензии в большей степени выявляется недостаток исполнительных функций, внимания, скорости моторики, а нарушения памяти чаще характерны для смешанного типа деменции [163].

В условиях эксперимента, на модели гемодинамического стресса было показано, что систолическая гипертензия может инициировать патологический каскад, включая цереброваскулярное повреждение и нарушение регуляции нейроваскулярной единицы, что является причиной КН [250].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению когнитивных нарушений при артериальной гипертензии, остается неясным, как величина и продолжительность повышения артериального давления (АД) и особенно быстрые изменения АД в течение дня влияют на динамическую ауторегуляцию церебрального кровотока и каково влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции [163].

Сахарный диабет и когнитивные нарушения

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска СКР за счет способности вызывать патологические изменения как в крупных, так и мелких сосудах, однако с учетом наличия общего фактора риска в виде старения, эти две патологии могут возникать

одновременно [106, 139, 146]. Данные крупного исследования в США показали, что сочетание сахарного диабета и КН различного типа среди людей 65–74 лет встречается в 13 % случаев и возрастает вдвое среди лиц старше 75 лет, достигая более 24 % [223]. Когнитивные нарушения при СД могут затрагивать различные функции: память, скорость обработки информации, исполнительную функцию, умственную гибкость, общий интеллект, скорость психомоторных реакций и др. [177, 29]. Помимо влияния на самочувствие и качество жизни пациентов, КН негативно сказываются и на менеджменте СД, т.к. вызывают затруднения при мониторинге уровня глюкозы, снижают приверженность лечению, для которого часто используются сложные схемы приема препаратов [107].

Результаты систематических обзоров и масштабных популяционных исследований не дают четкого ответа, какой из типов СД (1 или 2) в большей степени способствует развитию КН. Проанализированные в обзоре 2016 года данные более 2,3 млн. пациентов из 14 исследований свидетельствуют о ведущей роли СД 2 типа в развитии деменции (ее риск был повышен на 60 %) [268]. В сравнительном ретроспективном исследовании на основе данных более 2 млн пациентов с диабетом отмечено, что СД 1 типа в большей степени, чем СД 2 типа повышал риск развития деменции (65 % против 37 %, соответственно) [238]. Ряд исследователей отмечают, что наличие любого типа СД повышает вероятность развития деменции на 40–60 %, а УКН – на 20 % [107; 139]. В метаанализе исследований с участием пациентов с диабетом, преддиабетом и метаболическим синдромом было показано, что СД 2 типа сильнее, чем другие патологии ускорял переход УКН в деменцию [188]. Отдельные исследования свидетельствовали, что деменция на фоне СД чаще отмечалась у женщин, чем у мужчин с разницей в 18 % [268].

Не смотря на то, что в некоторых испытаниях было показано положительное влияние некоторых сахароснижающих препаратов на уменьшение риска развития деменции [167], на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства того, что усиленный гликемический контроль приносит пользу (или вред) для сохранения когнитивных функций у людей с диабетом 1 или 2 типа [144, 158], что указывает на необходимость изучения механизмов патогенетического действия СД на континуум когнитивного старения, включая оценку его прогрессирования с течением СД [107].

1.5. Роль оксидативного стресса в патогенезе различных заболеваний и состояний

1.5.1. Вклад оксидативного стресса в развитие и течение когнитивных нарушений

Фундаментальную основу для каждого из вышеперечисленных факторов риска КН составляет оксидативный стресс. По сравнению с другими органами, мозг более восприимчив к окислительному повреждению [34, 165], а хроническая гипоперфузия мозга, возникающая в результате значительных изменений цереброваскулярной регуляции может ухудшать клеточные процессы, вызывая дисбаланс факторов эндогенной антиоксидантной системы и реактивных форм кислорода [68, 76]. В то же время, окислительное повреждение сосудистой эндотелиальной клетки, глии и нейрона нарушает сосудистую функцию и нейрососудистое соединение, что может привести к порочному кругу дальнейшего уменьшения перфузии головного мозга [22, 165, 172, 175]. Данные изменения приводят к появлению клинических синдромов, в частности, когнитивных нарушений, прогрессирующих по мере утяжеления сосудистой недостаточности и коррелирующих с объемом пораженной ткани мозга [9]. Вместе с тем, результаты проведенных исследований не представляют убедительных данных, подтверждающих первичное влияние ОС на инициацию КН.

1.5.2. Оксидативный стресс и атеросклероз

На сегодняшний день наиболее изучен патогенетический механизм влияния оксидативного стресса на развитие и прогрессирование атеросклероза. Окисление липидов играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза за счет повреждения эндотелия перекисно-модифицированными липопротеинами – их высокое патологическое сродство к «скэвенджер-рецепторам» макрофагов способствует превращению последних в «пенистые клетки» и накоплению их в атеросклеротических бляшках [29, 48].

Воздействие свободных радикалов, а именно активных форм кислорода (АФК) (супероксида ($\bullet\text{OO}\cdot$), перекиси водорода H_2O_2 , гидроксил-радикала ($\bullet\text{OH}$)) и азота (нитроксида ($\bullet\text{NO}$), пероксинитрита ($\text{OONO}\cdot$)) приводит к окислительной модификации ЛПНП с образованием окисленных, атерогенных ЛПНП, которые накапливаются в крови [66, 226]. Модифицированные липопротеиновые частицы увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, что приводит к лейкоцитарному рекрутированию (преимущественно моноцитов и Т-лимфоцитов) в субэндотелиальное

пространство, а также индуцируют протромботическое состояние [29]. Взаимодействуя с хемоаттрактантными белками, такими как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, эотаксин и интерферон- γ , эти воспалительные клетки мигрируют в интиму. Моноциты дифференцируются в макрофаги и экспрессируют рецепторы-мусорщики (скавенджер-рецепторы), что способствует накоплению в них модифицированных липопротеинов [205]. Насыщенные липидами макрофаги (пенистые клетки) составляют основу липидных полосок. Их присутствие в артериальной стенке является признаком раннего атеросклеротического поражения.

T-лимфоциты и тучные клетки, которые мигрируют в интиму вместе с пенистыми клетками, выделяют множество цитокинов, способствующих воспалению и образованию АФК. Факторы роста, высвобождаемые этими клетками, а также АФК стимулируют отложение коллагена в гладкомышечных клетках, что приводит к развитию атеросклеротической бляшки.

Важно отметить, что АФК не только повышают экспрессию рецепторов мусорщиков в гладкомышечных клетках, но и индуцируют высвобождение матриксных металлопротеиназ, которые разрушают фиброзную стенку атеросклеротической бляшки и базальную мембрану эндотелиальных клеток, что приводит к разрыву бляшки.

Формирование тромба (атеротромбоз) не всегда вызывает патологическую обструкцию кровотока. Как окклюзивные, так и неокклюзивные тромбы в результате лечения или спонтанно могут подвергаться обратному развитию за счет антикоагулянтных механизмов. В дальнейшем происходит разрастание гладкой мускулатуры и накопление коллагена, что способствует переходу жировой атеросклеротической бляшки в фиброзную [205]. Морфологически выделяют 6 стадий развития атеросклеротической бляшки: от начальной до развития тромба. При I стадии обнаруживаются признаки повышенного числа макрофагов и рассеянных пенистых клеток; при II – липидные полоски, при III – рассеянные внеклеточные липидные вкрапления и нарушения целостности интимы; при IV – формируется большое липидное ядро (атерома), при V – появляются толстые слои фиброзной соединительной ткани, а при VI – трещины, гематомы и внутренние тромбы [29].

Основными генераторами свободных радикалов в кровеносных сосудах являются никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидаза, ксантиноксидаза, митохондриальные ферменты, липоксигеназы, миелопероксидазы и разобценная эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) [153; 205]. Так, повышение активности НАДФН-оксидазы в макрофагах способствует не только увеличению содержания окисленных ЛПНП, но и увеличению экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, инфильтрации моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [103]. Ксантиноксидаза способствует выработке медиаторов воспаления и мочевой кислоты, что вызывает трансформацию макрофагов

в пенистые клетки [280]. Митохондриальные ферменты, продуцирующие анионы супероксида на физиологическом уровне, вовлекаются в патологический процесс при митохондриальной дисфункции или срыве антиоксидантных механизмов, что приводит к избыточной продукции АФК и повреждению дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) [176]. Лейкотриены – продукты липоксигеназ – обладают провоспалительным характером, способствуют высвобождению цитокинов воспаления, матриксных металлопротеиназ и деградации коллагена [105, 225]. Миелопероксидаза активирует образование гипохлоритовых кислот, таких как хлорноватистая кислота (HOCl) из реакции с H_2O_2 и участвует в запуске и развитии атерогенеза за счет окисления липидов (ЛПНП и липопротеинов высокой плотности), а также тиоцианата (повышенные уровни которого наблюдаются у курильщиков) до гипотиоцианистой кислоты, следствием чего является изменение передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы и внутрисосудистый апоптоз [196, 261, 265]. Разобшенная eNOS при повышении пероксинитрита и дефиците тетрагидробиоптерина производит анионы супероксида вместо NO, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции и вносит свою лепту в развитие атеросклероза [92 252].

Основные компоненты антиоксидантной системы – это супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, параоксоназа, тиоредоксин и NO [81, 172], Рисунок 1. Супероксиддисмутаза инактивирует супероксид анион-радикал, субстратами действия глутатионпероксидазы и каталазы являются перекись водорода и гидроперекиси липидов [81], параоксоназа предотвращает образование митохондриального супероксида [166], тиоредоксины также снижают окислительную активность перекиси водорода и задействованы в подавлении экспрессии молекул адгезии [266]. NO, образующийся при активации eNOS, обладает выраженным антиоксидантным действием, т.к. предотвращает окисление ЛПНП, адгезию и миграцию лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и агрегацию тромбоцитов [152].

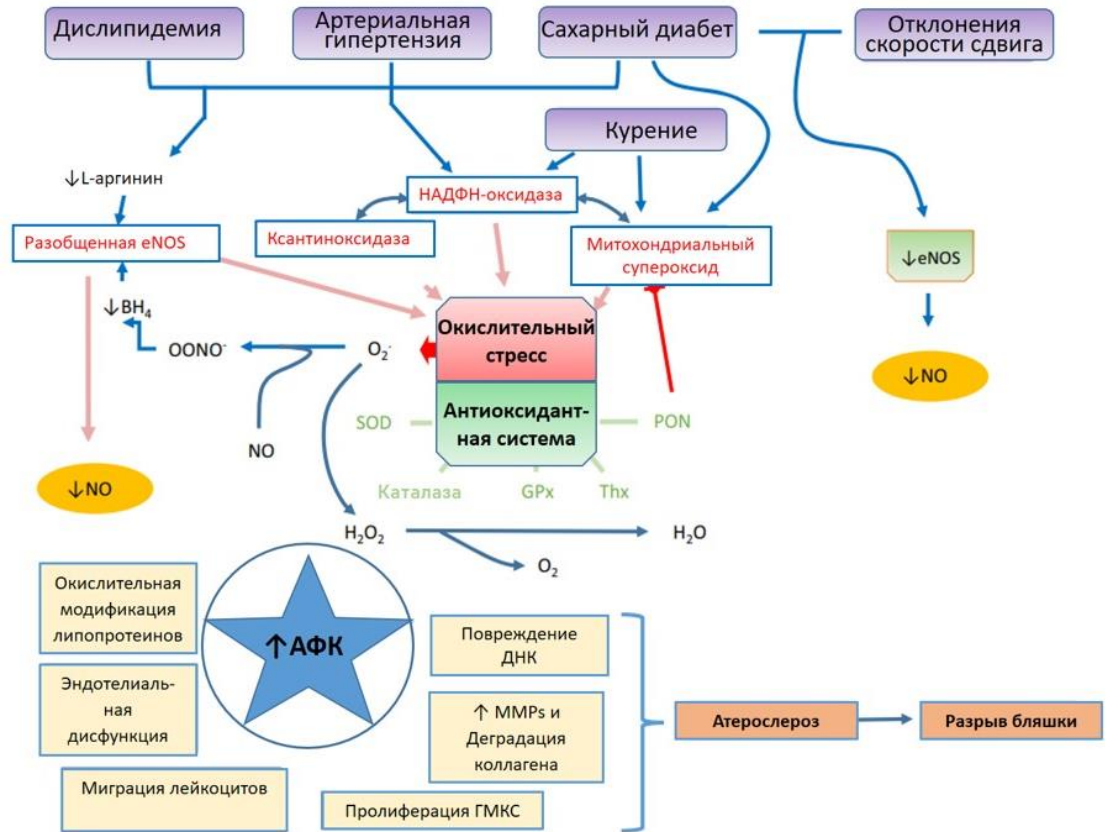


Рисунок 1 – Влияние оксидативного стресса на различные стадии атеросклероза, с модификациями [205]

Примечание: GPx – глутатионпероксидаза, Thx – тиреодоксин, PON – параоксоназа, ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов, АФК – активные формы кислорода, ВН₄ – тетрагидробиоптерин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, SOD – супероксиддисмутаза

1.5.3. Оксидативный стресс и старение

ОС является неотъемлемым спутником старения [56]. Выдвинутая в 1956 г концепция свободно-радиальной теории старения Денхана Хармана за последующие 60 лет была дополнена многочисленными доказательствами в рамках экспериментов [53, 160]. Известно, что процессы старения сосудов, происходящие с участием ОС включают воспалительные реакции, нарушение регуляции тонуса сосудов за счет окисления белков, нарушение обмена веществ в клетках сосудов (в частности, гомеостаза кальция), изменение клеточной аутофагии [3]. У пожилых людей отмечается повышенная экспрессия НАДФН-оксидазы – глобального источника ОС наряду со снижением активности антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу [51, 200].

В головном мозге свободная энергия, необходимая для протекания большинства клеточных реакций, в первую очередь вырабатывается в митохондриях в результате окисления глюкозы в аэробных условиях. Структурные изменения митохондрий, происходящие с возрастом, приводят к усилению выработки АФК [53]. Кроме того, при старении снижается содержание каталазы в пероксисомах, связанное с ингибированием белка *peroxin 5*, снижается активность редоксчувствительных факторов транскрипции, в частности, нейрофиламента-2, ответственного за экспрессию генов-участников антиоксидантной системы, уменьшается содержание в клетках убихинола (коэнзима Q), универсального жирорастворимого антиоксиданта [195, 219].

В экспериментальной работе Л. С. Бейли-Даунс показано, что выделенные воспалительные факторы, секретируемые в периваскулярной жировой ткани старых мышей с ожирением, способствуют значительным прооксидантным и провоспалительным фенотипическим изменениям в сосудистой стенке у молодых животных, имитируя фенотип старения [90].

1.5.4. Оксидативный стресс и артериальная гипертензия

Известно, что изменения в гемодинамической среде, связанные с гипертензией, активируют выработку сосудистых АФК [161]. Первичная роль высокого внутрипросветного давления в усилении выработки АФК подтверждается данными о том, что у крыс с перевязкой аорты (у которых высокому давлению подвергались только кровеносные сосуды, расположенные проксимальнее коарктации) региональное повышение артериального давления приводило к селективному увеличению продукции $O_2^{\bullet-}$ в периферических артериях *in vivo* [123]. Кроме того, было показано, что воздействие высокого давления на изолированные периферические артерии *in vitro* увеличивало продукцию клеточных АФК [161, 248]. Изменения сосудов, возникающие при АГ, могут нарушать доставку энергетических субстратов и питательных веществ в активный мозг и препятствовать выведению потенциально токсичных побочных продуктов метаболизма. Причем, проявления ОС при АГ не зависят от возраста – активация процессов липопероксидации отмечалась, начиная с начальной стадии патологического процесса, уже с подросткового возраста [54].

Оксидативный стресс и воспаление в стенках сосудов головного мозга, протекающие синхронно на фоне АГ лежат в основе нейрососудистой дисфункции и сосудистого когнитивного расстройства [164]. Так, у пациентов с гипертонией значительно снижена ауторегуляция церебральной перфузии при изменениях артериального давления, что происходит при участии

ангиотензина II (провоспалительный эффект) и НАДФН-оксидазы (проявления ОС) [151, 178, 202]. Кроме того, в условиях экспериментальной модели ишемии / реперфузии получены данные о возможности взаимостимулирования ОС и воспалительных процессов с участием Толл-подобных рецепторов и факторов антиоксидантной защиты [156]. Некоторыми авторами была отмечена роль комплемента и β -амилоида в качестве активаторов воспаления и образования свободных радикалов при поврежденном гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) [95]. Таким образом, ОС и воспаление в сочетании с сосудистыми факторами риска способствуют повреждению нейрональной ткани, нарушая процессы пролиферации, миграции и дифференциации клеток белого вещества мозга, способствуя демиелинизации и локальной гипоксии [253]. Сочетание этих процессов, по-видимому, обуславливает прогрессирование патологии сердечно-сосудистых заболеваний одновременно с развитием сосудистых когнитивных расстройств, что может служить обоснованием включения в терапию таких пациентов средств, обладающих антиоксидантной активностью.

Другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как диабет, курение и дислипидемия, также усиливают выраженность ОС за счет повышения активности НАДФН-оксидазы, избыточному образованию супероксида аниона и снижению активности антиоксидантной системы, что, в свою очередь, приводит к разобщению eNOS, эндотелиальной дисфункции и дальнейшей генерации АФК [124, 133, 152, 155, 172].

Несмотря на наличие универсальных закономерностей, повреждающий эффект оксидативного стресса всегда индивидуален, а особенности его течения определяются фоновым состоянием метаболизма мозга и реактивностью антиоксидантных систем [23]. В связи с этим, клинический интерес представляет изучение влияния ОС на когнитивные функции пациентов, а особенно возможностей его коррекции, что можно было бы рассматривать в качестве профилактики прогрессирования или предупреждения когнитивного снижения при цереброваскулярных заболеваниях.

1.6. Клинико-лабораторные доказательства взаимосвязи оксидативного стресса и когнитивных нарушений

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, включающем 46 исследований с участием 3798 человек с УКН и 6063 здоровых людей отмечено, что у пациентов с УКН преобладают признаки повышенного ПОЛ (стандартизированная разность средних (SMD) = 0,774, 95% ДИ: 4,416; 1,132) и проявления нитрозативного и оксидативного стресса (SMD = 0,621, CI: 0,377; 0,865); снижено содержание глутатиона, фактора антиоксидантной

защиты (SMD = 0,725, 95% ДИ: 0,269; 1,182) по сравнению с контролем. УКН не были связаны с повышенным окислением белков, но сопровождались значительным повышением гомоцистеина (SMD=0,320, CI: 0,059; 0,581) и снижением уровня антиоксидантных витаминов (SMD=0,564, CI: 0,129; 0,999). При этом авторы отмечают перспективы лечения, направленного на коррекцию перекисного окисления липидов для предотвращения прогрессирования КН, что также требует подтверждения в дальнейших клинических исследованиях [204].

В работе М.Ю. Максимовой изучали нейропротекторный эффект препарата, обладающего антиоксидантным действием (милдронат) у пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения, включая пациентов с церебральным атеросклерозом. Отмечено, что антиоксидантная терапия приводила к снижению выраженности процессов ПОЛ (повышению резистентности липопротеидов к ПОЛ и снижению уровня гидроперекисей липидов) параллельно с улучшением когнитивных функций (отмечалось улучшение оперативной и зрительной памяти); однако в этой работе изучения взаимоотношения когнитивных и окислительных нарушений не проводилось [46].

В работе Цой И.В. была выявлена прямая связь между клиническими проявлениями хронической ишемии головного мозга у пациентов с церебральным атеросклерозом и показателем, определяющим жесткость сосудистой стенки. При критических стенозах внутренней сонной артерии выявлялись более выраженные КН и неврологическая симптоматика, что свидетельствовало о выраженных изменениях мозгового кровотока и метаболизма в головном мозге. Однако корреляционные связи между показателями оксидативного стресса и когнитивными нарушениями в данном исследовании не изучались. На ранних стадиях стенозирования отмечалась максимальная выраженность сосудистого воспаления (за счет повышения уровня эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии и маркера эндотелиальной дисфункции E-селектина), что было связано авторами с проявлением компенсаторных механизмов. У пациентов с наиболее выраженными стенозами (более 70%) отмечены наибольшие проявления ОС, сопровождавшегося с повреждением сосудистого эндотелия и изменениями в системе гемостаза (повышение содержания фактора Виллебранда) [80].

В работе М. Castellazzi приводятся данные, что снижение активности параоксаназы (одного из основных участников эндогенной антиоксидантной системы организма) как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости связано с возникновением КН – от УКН до поздней формы болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [136].

В работе С. Cervellati показано, что низкая активность параоксоназы-1 связана с более высоким риском конверсии УКН в сосудистую деменцию. При этом, низкая активность параоксоназы-1 у пациентов с УКН может потенциально быть использована для выявления лиц, предрасположенных к развитию сосудистой деменции [230].

В работе L.L. Torres продемонстрировано, что уровни малонового альдегида были максимальны у пациентов с болезнью Альцгеймера и повышены у пациентов с УКН по сравнению со здоровыми лицами. Активность каталазы и глутатионпероксидазы при УКН не отличалась от здоровых людей. Различий в активности глутатион-S-трансферазы между группами выявлено не было. Значения по краткой шкале оценки психического статуса отрицательно ассоциировались с уровнями малонового диальдегида ($r = -0,31$, $p = 0,028$) и положительно коррелировали с соотношением глутатионредуктаза / глутатионпероксидаза у пациентов с болезнью Альцгеймера ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Уровни малонового диальдегида также отрицательно коррелировали с соотношением глутатионредуктаза / глутатионпероксидаза ($r = -0,31$, $p = 0,029$) в группе пациентов с болезнью Альцгеймера [208].

Результаты работы Н. Г. Незнанова показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией присутствует более высокая интенсивность процессов атеросклероза (коэффициент атерогенности был достоверно более высоким, $p < 0,05$), чем у пациентов с депрессией, впервые возникшей в позднем возрасте (без признаков когнитивного снижения) [33]. Считается, что выраженный атеросклероз, связанный с мутациями в семействе аденозинтрифосфат-связывающих белков-транспортеров, аполипопротеина и параоксаназы может быть причиной формирования когнитивных нарушений за счет нарушения оксигенации головного мозга [60].

1.7. Стратегии терапии сосудистых когнитивных расстройств, связанные с коррекцией оксидативного стресса

Статины и когнитивные нарушения

На сегодняшний день отсутствует однозначное мнение относительно влияния статинов на когнитивные функции. С момента внедрения статинов в рутинную клиническую практику предпринимались попытки оценить их влияние на различные когнитивные функции и развитие деменции в целом, при этом результаты проведенных клинических исследований оказались противоречивы [94, 96, 104, 141, 148, 207, 217, 229, 234, 251]. Достоверной связи между приемом статинов и формированием когнитивных нарушений не было отмечено в масштабных популяционных исследованиях, таких как «Обоснование использования статинов в первичной профилактике» (JUPITER), «Исследование защиты сердца» (HPS) и «Правастатин у пожилых людей с риском развития сосудистых заболеваний» (PROSPER) [193, 194, 210, 229].

Тем не менее, результаты некоторых исследований оказались достаточно убедительны для изменения маркировки статинов в США и дополнению раздела по безопасности перечнем возможных нежелательных явлений в виде обратимых когнитивных побочных эффектов (потеря памяти, спутанность сознания и т. д.) [149].

Изучение потенциальных механизмов, с помощью которых статины могут приводить как к когнитивным нарушениям, так и к снижению риска развития деменции является актуальной медицинской задачей. Получение дополнительных сведений о применении статинов в клинической практике может помочь в дальнейшем максимизировать положительный эффект статинов и избежать потенциально негативного их воздействия на когнитивные функции.

Новые стратегии терапии сосудистых когнитивных нарушений

Проводится активный поиск новых антиоксидантов, обладающих способностью не только нейтрализовать действие ОС, но и значительно улучшить когнитивные функции. Ян Сюэ и др. изучали эффекты астаксантина (препарат природного происхождения, каротиноид, относящийся к группе ксантофиллов) на самцах мышей, подвергшихся двусторонней окклюзии общей сонной артерии, приводящей к церебральной ишемии. Отмечено, что 28-дневный прием астаксантина предотвращал развитие необратимых изменений в пирамидных нейронах, способствовал снижению уровня малонового диальдегида, повышению уровня восстановленного глутатиона и супероксиддисмутазы в гиппокампе, а также уменьшал экспрессию расщепленной каспазы-3 (одного из ключевых протеолитических ферментов, участвующих в реализации программы апоптоза). Результаты исследования показали, что астаксантин способен предотвращать нарушения обучения и памяти, вызванные церебральной ишемией и что этот эффект связан с ослаблением окислительного стресса [263]. В проведенных позднее исследованиях было отмечено, что антиоксидантный эффект астаксантина является дозозависимым [101].

Эффективность нового нейропротекторного препарата природного происхождения, выделенного из корня ремании (Реманниозид А), изучалась в модели сосудистой деменции с использованием водного лабиринта Морриса. Было показано, что препарат способствовал сохранению когнитивных функций животных, при этом механизм его действия был опосредован сочетанным воздействием на ядерный эритроидный фактор-2 (Nrf2) – антиоксидантный элемент и ядерный фактор-κВ – участник эндотелиального воспаления, что позволяет рассматривать данный препарат-кандидат в качестве перспективного ангиопротекторного средства [247].

Еще один препарат-кандидат для лечения КН – пуэрарин из семейства флавоноидов (изофлавоон) показал хорошие результаты в опытах как *in vivo* (в виде улучшения показателей внимания и памяти у животных с вызванной церебральной ишемией), так и *in vitro* (в виде нейтрализации продуктов окислительного стресса, вызванного воздействием на клетки мозга перекисью водорода) [216].

В экспериментальном исследовании на модели сосудистой деменции было показано, что применение нового пептида – агониста гликозилированного ангиотензина 1–7 Mas рецептора приводило к восстановлению когнитивных функций животных и сопровождалось достоверным снижением уровня нейрофиламента, предшественника β -амилоида. Проведенные ранее испытания этого пептида продемонстрировали его способность уменьшать воспаление и увеличивать мозговой кровоток [199].

Продолжается поиск молекул, способных повлиять на функции митохондрий и ключевые пути редокс-системы. Одним из представителей этого направления является киназа-1, регулирующая сигнал апоптоза. В эксперименте на модели индуцированной хронической церебральной гипоперфузии в белом веществе, включая мозолистое тело (которую осуществляли оперативным путем, вызывая двусторонний стеноз общей сонной артерии), применение киназы-1 способствовало сохранению когнитивных функций животных и сохранению ГЭБ. При применении кислородно-глюкозной депривации *in vitro* и воздействия фактора некроза опухоли- α , киназа-1 помогала сохранить ГЭБ, защищая от повреждения плотные контакты эндотелия [98].

Сохранение ГЭБ как один из возможных способов повлиять на прогрессирование КН, рассматривается в качестве одной из терапевтических мишеней. В частности, микро-РНК – новые разработки в современной фарминдустрии – позволяют регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В работе К. Тоуама описано 8 потенциальных микро-РНК кандидатов, которые регулируют экспрессию генов, связанных с фактором некроза опухоли- α , доказанного виновника в разрушении ГЭБ. Терапевтические манипуляции с данными микро РНК могут быть эффективны в профилактике СКР [182].

Продолжается изучения свойств эдаравона (низкомолекулярного антиоксидантного средства), который более 20 лет применялся в Японии для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом, а несколько лет назад был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения бокового амиотрофического склероза. В работе К. Х. Альзуби продемонстрировано защитное действие эдаравона при L-метионин-индуцированной сосудистой деменции – препарат способствовал предотвращению ухудшений как кратковременной, так и долговременной памяти. Механизм действия препарата был опосредован усилением

антиоксидантных механизмов в гиппокампе, в том числе за счет снижения уровня окисленного глутатиона [93].

В качестве потенциальных средств для лечения сосудистых когнитивных расстройств, способных нейтрализовать ОС в митохондриях, рассматриваются и некоторые гипогликемические препараты, такие как пиоглитазон, агонист гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, продемонстрировавший в экспериментах защитное действие на сосуды [86].

Хорошо изучено ноотропное действие отечественного антиоксиданта, мексидола. Ряд исследований за последние 15 лет продемонстрировали его положительное влияние на эндотелий сосудов и когнитивные функции при различных СКР. При этом, способность мексидола улучшать концентрацию внимания, улучшать показатели памяти, беглости речи и вербальные ассоциации связывают с подавлением глутаматиндуцируемой эксайтотоксичности, ПОЛ и повышения активности Se-зависимой глутатионпероксидазы [10].

В экспериментальном исследовании с использованием модели ангиотензин II индуцированной гипертонии было показано, что применение ресвератрола (антиоксидант растительного происхождения, группа полифенолов) ингибировало активацию матриксных металлопротеиназ, значительно замедляло начало и снижало частоту церебральных микрокровоизлияний, ослабляя индуцированный гипертонией окислительный стресс [88, 89].

Таким образом, широкий интерес клиницистов и фармакологов к поиску новых возможностей лечения когнитивных нарушений сосудистого генеза, в том числе за счет патогенетически направленной терапии (препаратов с антиоксидантным действием) обусловлен недостаточностью знаний о взаимосвязи атеросклероза и когнитивных нарушений, а также решений данной проблемы. Вместе с тем, изучение возможностей коррекции окислительных нарушений в условиях рутинной клинической практики за счет применения стабильной терапии, направленной на коррекцию основных факторов сердечно-сосудистого риска, представляет клинический интерес и является актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты

Набор исследуемых осуществлялся на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ЧУЗ «ЦКБ РЖД-Медицина», на амбулаторном приеме пациентов, обратившихся к неврологу по поводу когнитивных нарушений. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии соответствия пациентов

На первом этапе (поперечное исследование) проанализированы данные 1651 амбулаторного пациента, обратившегося к неврологу с жалобами на снижение памяти, внимания и других когнитивных функций. Этот этап заключался в выявлении умеренных КН на широкой выборке больных с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистого риска.

Критерии включения пациентов:

В качестве критериев включения учитывались:

- 1) возраст старше 45 лет;
- 2) наличие как минимум одного фактора сердечно-сосудистого риска (перенесенного инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, стенокардии, артериальной гипертензии с поражением почек / сердца / сетчатки / мозга, атеросклероза, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, курения;
- 3) наличие как минимум одной жалобы на ухудшение памяти, внимания, снижение работоспособности, быструю утомляемость, несистемное головокружение, шум в голове;
- 4) подписание информационного листка пациента и формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

На втором этапе исследования среди обследованных были отобраны 106 пациентов, у которых:

- 5) общий балл МоСА составил 18-25 баллов;

б) по данным медицинской документации был установлен диагноз церебрального атеросклероза на основании наличия ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий со стенозом не более 69%, при отсутствии признаков, характерных для нестабильной атеросклеротической бляшки;

7) по данным медицинской документации имелись признаки морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) в виде инфарктов, лакун сосудистого происхождения, микрокровоизлияний, лейкоареоза, расширенных пространств Вирхова-Робина и атрофии головного мозга (STRIVE, 2013 [200]).

Критерии невключения:

Не включались пациенты: (1) с наличием в анамнезе транзиторной ишемической атаки или любого типа острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем за 6 месяцев до начала исследования, с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина >1, (Приложение А), опухоли головного мозга либо другого заболевания, вызвавшего неврологические нарушения, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в том числе воспалительных болезней ЦНС (G00-G09), системных атрофий, поражающих преимущественно ЦНС (G10-G13), других дегенеративных болезней нервной системы (G30-G32), демиелинизирующих болезней ЦНС (G35-G37), деменции (F00–F03); (2) обострением или декомпенсацией хронических заболеваний; (3) наличием в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма или злоупотребления наркотиками; (4) расстройством обмена витаминов, включая дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты; (5) беременные и кормящие женщины.

Критерии исключения из исследования:

- 1) Желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине.
- 2) Невозможность или отказ пациента следовать условиям исследования.
- 3) Ошибочное включение непригодного к участию в исследовании пациента.
- 4) Возникновение нежелательного явления, требующего отмены и прекращения назначенной терапии.

Пациенты прошли когнитивное тестирование с применением МоСА-теста (Монреальская шкала оценки когнитивных функций). По данным медицинской документации были установлены сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска, а также отсутствие заболеваний и состояний, относящихся к критериям невключения. На основе результатов оценки когнитивного фенотипа все пациенты были разделены на возрастные подгруппы

с использованием разбивки по возрасту с шагом в 5 лет. На каждого участника исследования заполнялась анкета, которая содержала демографические данные о пациенте: пол, возраст, диагноз и данные когнитивного фенотипа (на основании анализа результатов нейропсихологического тестирования с помощью МоСА-теста). Проводилась оценка особенностей нарушений когнитивных функций у пациентов с сосудистыми факторами риска в зависимости от возраста и пола.

На втором этапе исследования пациенты, удовлетворяющие критериям соответствия, в течение 12 недель получали базовую стабильную терапию, направленную на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сосудистого риска. Исходно и через 12 недель от начала лечения проводили оценку выраженности ОС (с помощью метода Fe^{2+} -ХЛ сыворотки крови) и нарушений отдельных когнитивных функций (с использованием индексов МоСА). Проводилась оценка оксидативного стресса и фенотипа КН у больных с церебральным атеросклерозом и другими факторами риска, оценка влияния стабильной 12-недельной сосудистой терапии на окислительные и когнитивные показатели с проведением корреляционного анализа между дельтой показателей оксидативного стресса и когнитивных функций, сравнительный анализ когнитивных показателей в подгруппах пациентов с индивидуальной позитивной и негативной динамикой оксидативного стресса и в подгруппах пациентов, получавших и не получавших статины, а также сравнительный анализ динамики когнитивных и окислительных показателей у пациентов с исходным индексом памяти менее или более 7 баллов по МоСА-тесту.

2.2. Дизайн исследования

Данная исследовательская работа проводилась в рамках наблюдательного исследования, которое состояло из двух этапов: первого – поперечного, и второго – проспективного когортного, Рисунок 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.3. Методы исследования

Все пациенты первого этапа исследования совершали один визит к врачу (визит 0, день 1), пациенты, включенные во 2-й этап исследования, совершали еще 3 обязательных визита к врачу: Визиты 1, 2 и 3 – на 1-й, 4-й и 12-й неделе. Описание процедур исследования, осуществляемых на каждом визите, представлены в Таблице 1.

На Визите 0, проводился сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование (измерение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления (АД)), тест на беременность, оценивалась выраженность когнитивных нарушений по шкале MoCA, степень функциональной дееспособности по шкале Рэнкина (при возможности), подписывалось информированное согласие пациента на участие в исследовании. Проводился анализ анамнестических данных (МРТ головного мозга, ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий), полученных не позднее 3-х месяцев до даты включения пациента в исследование.

Пациенты включались в исследование после подписания информационного листка пациента (формы информированного согласия) на участие в клиническом исследовании, при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения. Процедура забора крови для проведения лабораторного исследования (оценка оксидативного стресса) осуществлялась строго натощак (не ранее 12 часов после последнего приема пищи)

и проводилась на Визитах 1 и 3. После первого забора крови назначалась (или оптимизировалась) терапия, направленная на коррекцию факторов сосудистых рисков.

Наблюдение и лечение каждого пациента продолжалось 12 недель, в течение которых на каждом из визитов регистрировались жалобы пациента, проводилось объективное обследование, осуществлялся контроль за получаемой терапией, оценивались КН по шкале МоСА, а также проводился мониторинг нежелательных явлений, возникающих на фоне получаемой терапии.

Таблица 1 – Расписание процедур исследования

Процедура	Визит			
	Визит 0 (День 1)	Визит 1 (Неделя 1)	Визит 2 (Неделя 4)	Визит 3 (Неделя 12)
Получение подписанного информированного листка пациента и формы информированного согласия на участие в исследовании	+			
Сбор жалоб	+	+	+	+
Сбор анамнеза	+			
Назначение / коррекция терапии сосудистых рисков		+		
Заполнение шкалы Рэнкина (если применимо)	+			
Объективное обследование	+	+	+	+
Определение соответствия критериям включения / невключения	+			
Заполнение шкалы МоСА	+			+
Получение крови из вены с целью проведения ХЛ для оценки ОС		+		+
Тест на беременность (если применимо)	+			
Контроль получаемой терапии		+	+	+
Завершение участия пациента в исследовании				+

Клиническое обследование

Проводились общепринятые процедуры: сбор жалоб и анамнеза, исследования неврологического и соматического статуса с целью установления соответствия пациентов критериям включения и подтверждения отсутствия соответствия критериям невключения.

Для пациентов, перенесших инсульт, степень функциональной недееспособности оценивалась с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [49, 108]. В исследование включались только пациенты, у которых отсутствовали какие-либо остаточные симптомы

(0 баллов), либо имелись некоторые симптомы (физические или когнитивные) после перенесенного инсульта, не препятствующие выполнению обычных для пациента видов деятельности (1 балл).

Лабораторное исследование

Оценка выраженности ОС проводилась методом «хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови, индуцированная ионами двухвалентного железа» (ХЛ) с помощью прибора «Люминометр-1251» в лаборатории ФГБНУ «Научный центр неврологии». Использовалась венозная кровь пациентов (10 мл), забор крови осуществлялся натощак. В соответствии с методикой, пробирки с сывороткой транспортировали в замороженном виде в лабораторию, где проводили выделение суммарной фракции ЛП из сыворотки крови, центрифугирование и удаление надосадочной жидкости из суспензии. С целью инициирования хемилюминесценции использовался раствор двухвалентного железа. Используемый прибор позволял определить 3 показателя оксидативного стресса, Приложение Б. 1 – уровень предобразованных продуктов ПОЛ (преимущественно гидроперекисей липидов) – фиксировался в виде быстрой вспышки (h, mV), 2 – резистентность ЛП к дальнейшему окислению – латентный период, продолжительность которого оценивалась в секундах (τ , с), 3 – способность ЛП к ПОЛ, которая оценивалась по мере нарастания ХЛ после завершения латентного периода (H, mV). Эти показатели позволяли оценить уровень гидроперекисей липидов, состояние эндогенного антиоксидантного потенциала (чем больше в исследуемой пробе содержалось антиоксидантов, тем более длительное время продолжался латентный период) и накопление продуктов ПОЛ, связанное с дальнейшим окислением железа. В качестве показателей нормы принимались следующие значения: уровень предобразованных продуктов ПОЛ (h) – 57,0–65,0 mV; резистентность ЛП к ПОЛ (t) 54,0–95,0 с; способность ЛП к ПОЛ (H) 937,0–983,0 mV [55].

Нейропсихологическое тестирование

Наличие и выраженность КН изучали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест), редакция 8.1, Приложение В [260]. Отсутствие КН регистрировалось при суммарном общем балле 26 и более, УКН – в диапазоне 18-25 баллов. Оценка MoCA-индексов проводилась на основе методики P. Julayanont [192]. Для расчета индекса исполнительных функций (ИИ) использовалась сумма баллов из пунктов: «создание

альтернирующего пути», «часы», «внимание», «беглость речи», «абстракция», всего 13 баллов; индекса зрительно-конструктивных навыков (ИЗ) – «рисование куба», «рисование часов» и «называние животных», всего 7 баллов; индекса речи (ИР) – «называние животных», «повторение фразы», «беглость речи», всего 6 баллов; индекса внимания (ИВ) – «внимание», «повторение фразы» и «повторение слов», всего 18 баллов; индекса ориентации (ИО) – «ориентация», всего 6 баллов; индекс памяти (ИП) рассчитывался путем сложения количества слов при отсроченном воспроизведении, озвученных без подсказок, с подсказкой по категориям и подсказкой в виде множественного выбора, умноженного на 3, 2 и 1 соответственно, с оценкой от 0 до 15. При отсутствии результатов отсроченного воспроизведения слов с учетом подсказок на I этапе исследования использовалась сумма баллов домена «память» с оценкой от 0 до 5.

2.4. Методы лечения

В течение 12 недель исследования пациенты получали базовую стабильную терапию, направленную на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сосудистого риска – артериальной гипертензии, дислипидемии, гиперкоагуляции, гипергликемии. Подбор терапии (отдельных фармакологических классов и конкретных препаратов) проводился индивидуально в соответствии с наличием показаний у каждого конкретного пациента с учетом оценки индивидуальной категории сердечно-сосудистого риска [4, 39]. Назначались антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики), антикоагулянты и антиагреганты (ривароксабан, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол, тиклопидин и др.), статины, которые назначались согласно инструкции по применению. При назначении статинов исследователи руководствовались европейскими (ESC/EAS, 2019) и российскими (АНО «Национальное общество по изучению атеросклероза», 2020) клиническими рекомендациями [39]. Статины предлагалось принимать тем пациентам, у которых была установлена 1) категория очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (наличие в анамнезе острого коронарного синдрома, стабильной стенокардии, чрескожного коронарного вмешательства, коронарного шунтирования, других операций на артериях, инсульта или транзиторной ишемической атаки, поражения периферических артерий, стеноза более 50% в коронарных или сонных артериях, сахарного диабета (СД) с поражением органов-мишеней или трех или более факторов риска) или 2) категория высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (наличие уровня общего холестерина более 8 ммоль/л

и/или холестерина ЛПНП более 4,9 ммоль/л; уровня артериального давления более 180/110 мм рт.ст.; гемодинамически незначимого атеросклероза любой артерии, стенозирующей просвет на 25–49%; СД 1-го или 2-го типов длительностью более 10 лет без поражения органов-мишеней). При несогласии пациента принимать статин, он продолжал принимать участие в исследовании. В случае, если пациент получал статин до включения в исследование, то он продолжал принимать лекарство на протяжении всего исследования. Также пациенты могли принимать лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением: антигипоксантов, антиоксидантов, ацетилцистеина и его производных, периферических вазодилататоров (включая никотиновую кислоту и ее производных, пурины, алкалоиды спорыньи, папаверин и прочие вазодилататоры), а также нимодипина, инстенона, антихолинергических и дофаминергических средств, психолептиков и психоаналептиков, препаратов, обладающих ноотропным действием и кортикостероидов для системного применения.

Эффективность лечения оценивалась с учетом динамики окислительных и когнитивных показателей. Основным критерием эффективности являлось повышение показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов на 10 секунд и более по сравнению с исходным значением. Дополнительными критериями, оценивающими выраженность оксидативного стресса, являлось снижение уровня преобразованных продуктов ПОЛ и снижение способности липопротеинов к ПОЛ; когнитивных функций – повышение среднего балла общего МоСА балла и индексов МоСА за весь период терапии. Когнитивные функции оценивались с учетом динамики общего суммарного балла МоСА (МоСА-total) и индексов МоСА через 12 недель терапии.

Для оценки безопасности лечения в течение всего периода исследования отслеживались нежелательные явления на фоне приема препаратов, принимаемых пациентом для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска.

2. 5. Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программной среде R 3.6.4. Применялись стандартные методы: для частотного анализа – точный критерий Фишера, анализа непрерывных переменных – непараметрический критерий Вилкоксона (для медианных значений) или параметрический t-критерий Стьюдента (для средних значений). Выбор метода проводился по результатам проверки на нормальность критерием Шапиро-Уилка. Приведены величины p-value и доверительные интервалы без поправки на множественность. Показатели представлены

в виде среднего \pm стандартного отклонения ($M \pm SD$) и/или, медиана (MED), первый и третий квартиль (Q1, Q3). Проводилось попарное сравнение средних и медианных значений в выделенных подгруппах. Различие между группами $P < 0,05$ принималось как значимое. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), сила связи расценивалась как клинически незначимая при $r < 0,20$, слабая – при $r < 0,30$, средняя / умеренная – при r в интервале $0,30-0,70$, сильная – при $r \geq 0,70$. Анализ шансов прогрессии когнитивных и окислительных нарушений проводился с помощью логистической регрессии (ANOVA), эффекты представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала (ДИ).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты базового обследования пациентов

3.1.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов I этапа исследования

Общее число пациентов, данные которых соответствовали критериям включения первого этапа исследования, составило 1651 человек. При нейропсихологическом обследовании с помощью МоСА теста нормальные когнитивные показатели (в пределах 26-30 баллов МоСА) были зарегистрированы у 179 (10,6%) пациентов. Средний возраст этих пациентов составил $57,88 \pm 11,46$ лет, [Med=59, Q1=52, Q3=65], среди них 105 женщин и 74 мужчины.

Выборка остальных пациентов N=1472 (89,2%), общий балл МоСА-теста которых не достиг значения 26 баллов, была использована для анализа когнитивного фенотипа с применением индексов МоСА. Среди обследованных 900 человек составили женщины, 572 – мужчины, среднее значение МоСА составило $19,4 \pm 4,6$ балла. Возраст участников регистрировался в пределах от 45 до 84 лет. Подавляющая часть пациентов входила в возрастной диапазон 55–79 лет (85,7% женщин и 86,5% мужчин). При распределении пациентов с шагом в 5 лет было выделено 8 подгрупп, Таблица 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрастным подгруппам с шагом в 5 лет

Группа	45-49 лет	50-54 лет	55-59 лет	60-64 лет	65-69 лет	70-74 лет	75-79 лет	80-84 лет	Всего
Женщины, N, abs	25	44	110	183	217	148	113	60	900
Мужчины, N, abs	22	29	69	94	146	121	65	26	572

3.1.2. Характеристика пациентов II этапа исследования

Из обследованных пациентов были отобраны 106 участников, в соответствии с критериями включения/невключения II этапа исследования. Средний возраст составил $60,7 \pm 7,6$ лет, из них большинство было представлено женщинами (73,6%). Пациенты предъявляли одну или несколько жалоб на снижение памяти, ухудшение внимания, снижение

работоспособности, быструю утомляемость, несистемное головокружение, шум в голове. Церебральный атеросклероз, по данным ультразвуковой доплерографии сосудов, проявлялся в виде сужения просвета сонных артерий различной степени выраженности (в пределах 40-69% и соответствовал клинически незначимому и выраженному стенозу); морфологическая структура бляшек характеризовалась отсутствием признаков нестабильности; отмечались патологические деформации сонных артерий в виде извитости, перегибов, ангуляций, петель. При нейровизуализации у пациентов определялись диффузные атрофические изменения в виде расширения желудочковой системы или субарахноидальных пространств, признаки очаговых изменений серого и белого вещества в виде постишемических кист, субкортикального и перивентрикулярного лейкоареоза, лакунарные инсульты. У всех пациентов отмечались сердечно-сосудистые заболевания в виде артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца, у некоторых участников отмечались также другие факторы сердечно-сосудистого риска, Таблица 3. Заболевания дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, репродуктивной системы и молочных желез, хронические инфекции встречались менее чем у 5% пациентов.

Таблица 3 – Исходные демографические показатели, частота сопутствующих заболеваний и препараты базовой терапии пациентов

Параметр	Всего, n=106
Возраст, лет	
M±SD	60,7±7,6
MED	61,0
Минимум	45,0
Максимум	75,0
Q1-Q3	57,0 – 67,0
Пол	
Женщины, n (%)	78 (73,6%)
Мужчины, n (%)	28 (26,4%)
Сопутствующая патология, количество пациентов, n (%):	
АГ	92 (87%)
ИБС	15 (14%)
Сахарный диабет	8 (7,5%)
Дислипидемия	30 (28,3%)
Перенесенное ОНМК*	15 (14,1%)
Заболевания щитовидной железы	8 (7,5%)
Терапия, количество пациентов, n (%)	
Антигипертензивные препараты	106 (100%)
Антикоагулянты и антиагреганты	35 (33%)
Препараты для лечения СД (метформин, гликлазид)	10 (9,4%)
Статины	34 (32%)

Примечание: *- не более 1 балла по шкале Рэнкина.

Показатели оксидативного стресса

При базовой оценке ОС выявлены признаки недостаточности эндогенного антиоксидантного потенциала – среднее значение показателя резистентности липопротеинов к ПОЛ составило $41,6 \pm 13,1$ сек, что было ниже пограничных значений на 12,4 сек (норма 54.0–95.0 сек). Кроме того, отмечался повышенный уровень окислительных процессов и продуктов ПОЛ: среднее значение показателя уровень предобразованных ПОЛ превышало верхнюю границу нормы на 6,7 мВ, составив $71,7 \pm 14,1$ мВ (норма 57.0–65.0), а среднее значение показателя способность липопротеинов к ПОЛ превышало верхнюю границу нормы на 22,3 мВ, составив $1005,3 \pm 207,6$ мВ (норма 937.0–983.0).

Показатели когнитивных функций

Исходный суммарный показатель МоСА составил $22,2 \pm 3,2$ балла. При оценке когнитивного фенотипа исходно выявлены мультифокальные расстройства когнитивных функций в виде преимущественного снижения показателей памяти, исполнительных функций, внимания, зрительно-конструктивных навыков и речи, что соответствовало нарушениям, которые были выявлены у пациентов первого этапа исследования. Средние значения МоСА индексов составили: $7,4 \pm 2,6$ балла (ИП), $8,9 \pm 2,7$ балла (ИИ), $13,7 \pm 3,3$ балла (ИВ), $4,6 \pm 1,8$ (ИР), $5,5 \pm 1,7$ балла (ИЗ) и $5,9 \pm 0,8$ балла (ИО).

3.2. Влияние возраста и гендера на характеристики нарушения когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами СС риска

Согласно данным I этапа исследования, среднее значение МоСА-теста снижалось в каждом возрастном диапазоне, разница между крайними возрастными диапазонами составила 26,9% (5,7 баллов), Рисунок 3. При проведении попарного сравнения средних баллов МоСА-теста между соседними пятилетними возрастными срезами отмечено, что пациенты в возрасте 50-54 лет имели сходное значение среднего балла МоСА-теста с пациентами возрастных групп 55-59, 60-64 и 65-69 лет (колебания среднего значения МоСА-теста составили не более 1 балла, $p > 0,05$). У пациентов с сосудистыми рисками старше 70 лет через каждые 5-летние интервалы отмечалось статистически значимое снижение среднего балла МоСА-теста:

на 1 балл (интервал 65–69 – 70–74 лет, $p=0,0062$), на 1,6 балла (интервал 70–74 – 75–79 лет, $p=0,0002$), на 1,4 балла (интервал 75–79 – 80–84 лет, $p=0,014$). Наиболее выраженный регресс когнитивных функций, сосудистого генеза наблюдался у пациентов старше 70 лет [21].

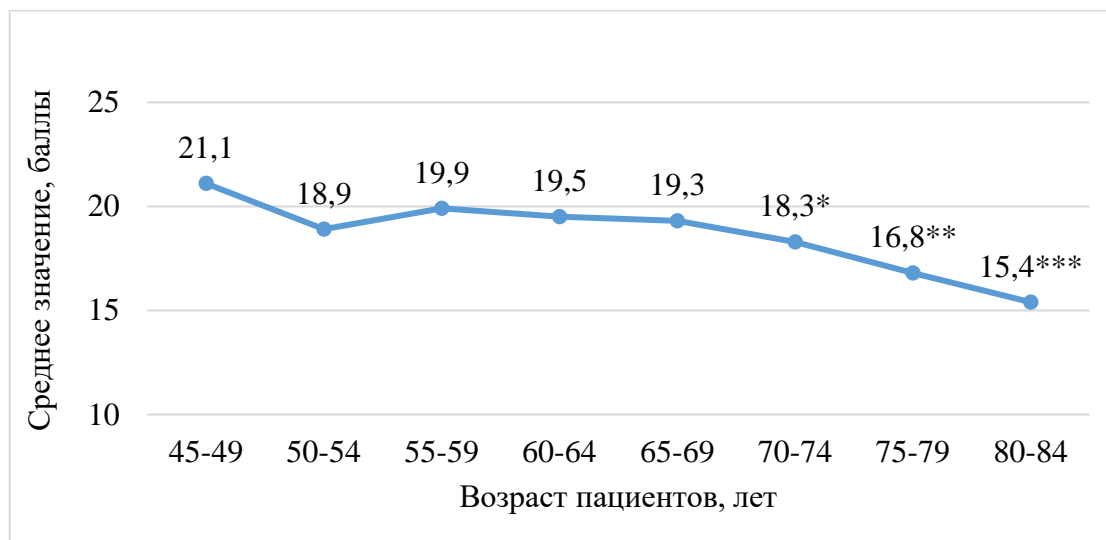


Рисунок 3 – Среднее значение МоСА-теста в разных возрастных группах, баллы

Примечание: * Различия между группами 70–74 и 65–69 лет, $p=0,0062$, ** различия между группами 75–79 и 70–74 лет, $p=0,0002$, *** различия между группами 80–84 и 75–79 лет, $p=0,011$

Средний балл МоСА-теста не различался между мужчинами и женщинами в одинаковых возрастных подгруппах. Исключение составил возраст 80-84 года, где среднее значение МоСА-теста у женщин было статистически выше, чем у мужчин (16,1 против 13,8 баллов, $p=0,028$), Рисунок 4. Критическое падение когнитивной функции (приблизительно на 3,5 балла) у мужчин наблюдается на 5 лет раньше, чем у женщин.

Среднее значение индекса памяти составило как у мужчин, так и у женщин $2,4 \pm 1,3$ балла, что было снижено на 48% как у мужчин, так и у женщин (от максимального значения 5 баллов). В основном, пациенты вспоминали 2–3 слова из 5 при отсроченном воспроизведении без использования подсказок. Достоверное уменьшение припоминания отмечено у мужчин в возрасте 80–84 года по сравнению с возрастными подгруппами 50–54, 55–59 и 60–64 года при попарном сравнении, $p < 0,05$. Динамика данного показателя с возрастом отражала нарастание дефицита памяти, особенно выраженного у мужчин старше 80 лет, когда из 5 названных слов пациенты могли воспроизвести менее 2-х слов, Таблица 4. При попарном сравнении средних значений данного показателя у мужчин и женщин в разных возрастных подгруппах с помощью t-критерия Стьюдента, различий не выявлено.

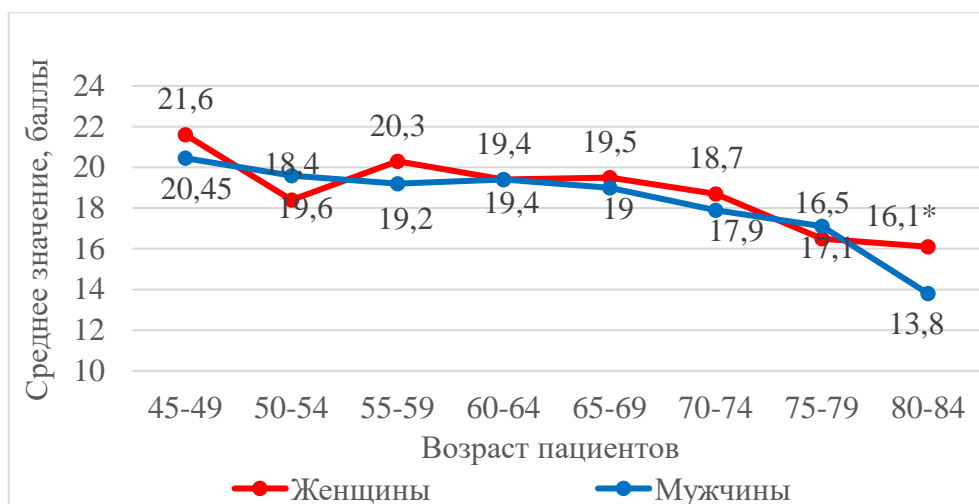


Рисунок 4 – Среднее значение MoCA-теста у мужчин и женщин в разных возрастных группах, баллы

Примечание: *Различия между показателями в группах мужчин и женщин, $p=0,0279$

Таблица 4 – Динамика показателя памяти (отсроченного воспроизведения слов) в зависимости от гендера

Характеристика групп		Показатель памяти (отсроченное воспроизведение)
Возрастная группа	Пол, количество участников (n)	
45-49 лет	Ж, 25	2,48±1,45
	М, 22	2,36±1,29
50-54 лет	Ж, 44	2,33±1,1
	М, 29	2,59±1,12*
55-59 лет	Ж, 110	2,61±1,34
	М, 69	2,56±1,22*
60-64 лет	Ж, 183	2,58±1,26
	М, 94	2,67±1,15*
65-69 лет	Ж, 217	2,42±1,16
	М, 146	2,34±1,35
70-74 лет	Ж, 148	2,25±1,20
	М, 121	2,37±1,25
75-79 лет	Ж, 113	2,06±1,25
	М, 65	2,17±1,31
80-84 лет	Ж, 60	2,02±1,22
	М, 26	1,52±1,17
Статистика		
ANOVA, фактор «пол»		$P=0,6769$
ANOVA, фактор «возрастная группа»		$P<0,0001$
ANOVA, взаимодействие факторов «пол/возрастная группа»		$P=0,8095$
* $p<0,05$ при попарном сравнении с показателями возрастной группы 80-84 года у мужчин.		

Примечание: данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD)

Анализ индексов МоСА-теста у мужчин и женщин разных возрастных групп показал, что сосудистые когнитивные нарушения характеризуются снижением по всем исследуемым доменам, Таблица 5.

Таблица 5 – Показатели индексов исполнительных функций, зрительно-конструктивных навыков, речи, внимания и ориентации у мужчин и женщин в зависимости от возраста, МоСА-тест, баллы

Характеристика групп		Индексы МоСА-теста (M±SD)				
Возрастная группа	Пол, количество участников (n)	Индекс исполнительных функций (13)	Индекс зрительно-конструктивных навыков (7)	Индекс речи (6)	Индекс внимания (18)	Индекс ориентации (6)
45–49 лет	Ж, 25	8,45±2,16	5,87±1,18	4,81±0,93	11,04±1,60	5,48±1,26
	М, 22	7,89±2,2	5,40±1,14	4,16±0,76	10,90±2,12	5,67±0,66
50–54 лет	Ж, 44	7,71±2,08	5,25±1,23	4,08±0,73	10,61±2,17	5,07±1,66
	М, 29	7,17±1,73	5,27±1,40	4,15±1,05	10,56±2,14	5,18±1,33
55–59 лет	Ж, 110	7,68±2,38	5,44±1,26	4,20±0,95	10,96±2,18	5,25±1,18
	М, 69	7,06±2,55	5,27±1,38	3,96±1,18	10,59±2,47	5,33±0,90
60–64 лет	Ж, 183	7,18±2,47	5,34±1,37	4,21±1,09	10,80±2,29	5,11±1,38
	М, 94	6,97±2,29	5,01±1,50	3,96±1,17	10,68±2,32	5,27±1,27
65–69 лет	Ж, 217	7,06±2,37	5,08±1,44	4,07±1,17	10,67±2,24	5,43±0,98
	М, 146	6,70±2,32	4,89±1,45	4,04±1,09	10,38±2,43	5,19±1,12
70–74 лет	Ж, 148	6,61±2,50	5,06±1,48	4,12±1,21	9,43±2,30	5,17±1,07
	М, 121	6,21±2,78	4,83±1,44	3,87±1,13	9,85±2,57	5,15±1,14
75–79 лет	Ж, 113	5,74±2,60	4,51±1,61	3,70±1,16	8,66±2,22	4,77±1,30
	М, 65	5,75±2,38	4,57±1,51	3,70±1,31	8,92±2,64	4,98±1,24
80–84 лет	Ж, 60	4,96±2,55	4,02±1,69	3,56±1,29	8,26±2,62*	5,07±1,31**
	М, 26	4,61±2,81	3,80±1,70	3,15±1,57	6,83±2,43	4,23±1,84
Статистика						
ANOVA, фактор «пол»		P=0,0229	P=0,0108	P=0,0066	P=0,0376	P=0,3009
ANOVA, фактор «возрастная группа»		P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
ANOVA, взаимодействие факторов «пол/возрастная группа»		P=0,8816	P= 0,8002	P= 0,5401	P= 0,5558	P= 0,1238

Примечание: данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD). *p=0,025, статистически значимые различия между группой мужчин и женщин в возрасте 80–84 года; **p=0,028, статистически значимые различия между группой мужчинами и женщинами в возрасте 80–84 лет – при попарном сравнении внутри возрастной группы. В круглых скобках () приведены максимальные значения для индексов

Среднее значение ИИ составило $6,4 \pm 0,21$ балла у мужчин и $6,73 \pm 0,16$ балла у женщин, что в 2 и 1,9 раза (на 50,7 и 48,2%, соответственно) меньше максимального значения для данного индекса. В возрасте 45–49 лет ИИ был снижен на 37,2%, а к 80–84 годам – на 63,2%. С возрастом отмечено снижение ИИ у женщин на 41,3% (-3,5 балла), у мужчин – на 41,6% (-3,3 балла). Ухудшение выполнения действий, связанных с исполнительными функциями наиболее отчетливо проявлялось после 70 лет, а в возрасте 80–84 лет данный показатель снижался почти в 3 раза по сравнению с максимально возможным значением индекса.

Среднее значение ИВ составило $9,5 \pm 0,12$ балла у женщин и $9,5 \pm 0,23$ балла у мужчин, что было в 1,9 раза меньше максимального возможного значения индекса (снижение на 52,8%). В возрасте 45–49 лет ИВ был снижен на 39,1%, а к 80–84 годам – на 58,1%. Отрицательная динамика способности пациентов выполнять последовательные действия, сохраняя *внимание*, начинает проявляться после 70 лет, значительно ухудшаясь у мужчин после 79 лет и достигая статистической гендерной разницы. В возрасте 80–84 года среднее значение ИВ у женщин на 1,5 балла выше, чем у мужчин ($p=0,025$). С возрастом ИВ у женщин уменьшился на 2,78 балла (на 25,2%), у мужчин на 4,1 балла (37,3%). В возрасте 80–85 лет данный показатель был меньше максимального значения в 2 и 2,6 раза (у женщин и мужчин, соответственно) и составил $8,26 \pm 2,62$ балла у женщин и $6,83 \pm 2,43$ балла у мужчин, $p=0,025$.

Зрительно-конструктивные навыки, оцениваемые по способности рисовать куб и часы, а также называть нарисованных животных с возрастом снижались у женщин на 31,5% (на 1,9 балла), у мужчин – на 29,6% (на 1,6 балла). Среднее значение ИЗ составило $4,65 \pm 0,11$ балла у мужчин и $4,83 \pm 0,09$ балла у женщин, что в 1,5 и 1,4 раза (на 33,6 и 31%, соответственно) меньше максимального значения для данного индекса. Динамика снижения ИЗ с возрастом у мужчин и женщин носила сходный характер. В самой старшей возрастной подгруппе (80–84 лет) показатель ИЗ опустился ниже максимального значения в 1,8 раза.

Нарушения речи, проявлялись в виде замедления речи, затруднений повторений услышанной фразы и названия изображений. Среднее значение ИР составило $3,6 \pm 0,08$ балла у мужчин и $4,0 \pm 0,06$ балла у женщин, что в 1,6 и 1,5 раз (на 40 и 33,3%, соответственно) меньше максимального значения, соответственно). Возрастное снижение среднего балла ИР у мужчин составило 24,3% (-1 балл), а у женщин – 26% (-1,3 балла), без значимых различий между группами. В самой старшей возрастной подгруппе (старше 80–84 лет) показатель ИР опустился ниже максимального значения в 1,9 раза у мужчин и в 1,7 раза у женщин.

Менее выраженные нарушения у обследованных пациентов были выявлены в домене *ориентация*: среднее значение ИО составило $5,0 \pm 0,02$ балла у мужчин и $5,2 \pm 0,03$ балла у женщин, что отличалось от максимального значения индекса в 1,2 и 1,15 раза

(на 16,7% и 13,3%, соответственно). Показатель ориентации претерпевал минимальные изменения с возрастом, но демонстрировал зависимость от пола. Так, с возрастом у женщин отмечалось снижение ИО на 7,5% (-0,4 балла), у мужчин – на 25,4% (-1,4 балла), $p > 0,05$. Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами отмечены в возрасте 80-84 лет, где разница ИО составила 1 балл (3,3 балла против 4,5 балла у мужчин и женщин, соответственно, $p = 0,028$).

Таким образом, анализ МоСА-теста и индексов продемонстрировал, что у пациентов отмечались нарушения всех исследуемых когнитивных функций: исполнительных, зрительно-конструктивных, а также внимания, памяти, речи и ориентации. Однако, следует отметить, что наименее подвержен возрастной регрессии показатель ориентации во времени и месте у женщин, которой претерпевал минимальные изменения.

3.3. Анализ соотношения оксидативного стресса и когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами СС риска

Данный анализ проводился среди пациентов второго этапа исследования – у пациентов, получавших 12-недельную стабильную терапию факторов сердечно-сосудистых рисков, $n = 106$.

При оценке когнитивных функций до и после лечения с использованием шкалы МоСА и индексов МоСА не было отмечено статистически значимых изменений среднего значения МоСА-Total, однако отмечено повышение отдельных индексов МоСА: ИВ с 13,7 до 14,8 балла, $p < 0,001$ и ИП с 7,4 до 8,1 балла, $p < 0,001$, Таблица 6.

Таблица 6 – Показатели когнитивных функций исходно и после лечения (МоСА-тест)

Показатель, $M \pm SD$	Исходно	После лечения	Максимальные значения
МоСА-Total	22,5 \pm 2,2	25,7 \pm 2,5	30
Индекс исполнительных функций	8,9 \pm 2,7	8,9 \pm 1,5	13
Индекс зрительно-конструктивных навыков	5,5 \pm 1,7	6,11 \pm 2,5	7
Индекс речи	4,6 \pm 1,8	5,1 \pm 1,8	6
Индекс внимания	13,7 \pm 3,3	14,8 \pm 1,8*	18
Индекс ориентации	5,9 \pm 0,8	5,9 \pm 0,7	6
Индекс памяти	7,4 \pm 2,6	8,1 \pm 2,7*	15

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$ (среднее и стандартное отклонение). * разница между показателями до и после лечения, $p < 0,001$

При анализе окислительных показателей, отмечена позитивная динамика в виде статистически значимого повышения медианного показателя резистентности ЛП к ПОЛ (с 40 до 50 сек, $p < 0,001$). Показатели уровень преобразованных продуктов ПОЛ и способность ЛП к окислению не претерпели значимых изменений на фоне лечения, Таблица 7.

Таблица 7 – Показатели окислительного статуса пациентов исходно и через 3 месяца терапии, метод Fe²⁺-индуцированной хемиллюминесценции

Показатель	Исходные значения, n=106	Через 3 месяца терапии, n=106	Норма
Резистентность ЛП к ПОЛ, сек Mean±SD MED [Q1;Q3]	41,6±13,1 40 [33; 45]	52,5±12,5 50* [43,5; 60]	54.0–95.0
Уровень преобразованных продуктов ПОЛ, мВ Mean±SD MED [Q1;Q3]	71,7±14,1 71 [45; 76]	68,4±13,8 68 [59,25; 75, 93]	57.0–65.0
Способность ЛП к окислению, мВ Mean±SD MED [Q1;Q3]	1005,3±207,6 1070 [907,98; 1183,75]	1031±265,5 1084 [904,3; 1226]	937.0–983.0

Примечание: данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD). ЛП – липопротеины, ПОЛ – перекисное окисление липидов. * $p < 0,001$ – разница между показателями до и после лечения

Отмечено, что показатель резистентности ЛП к ПОЛ изменялся как в сторону увеличения (максимум до 54 сек), так и в сторону уменьшения (минимум -30 сек), Рисунок 5. Принимая во внимание, что резистентность ЛП к ПОЛ является ведущим показателем для оценки состояния эндогенного антиоксидантного потенциала [55, 71, 74], пациенты были разделены на 2 группы с учетом индивидуальной траектории по данному параметру на фоне лечения [24].

Пациенты с позитивной динамикой ОС (увеличение показателя резистентности ЛП к ПОЛ на фоне лечения на 10 секунд и более) вошли в группу А, n=58; все остальные пациенты (с негативной динамикой ОС) составили группу Б, n=48.

Для оценки взаимосвязи между когнитивными и окислительными нарушениями был проведен сравнительный анализ когнитивных показателей в группах А и Б и корреляционный анализ между динамикой показателя резистентности ЛП к ПОЛ и индексами MoCA через 12 недель стабильной терапии сосудистых рисков.

Исходные показатели пациентов двух групп представлены в Таблице 8. Статистически значимых различий по возрасту и полу между группами выявлено не было. Пациенты обеих групп получали сходную терапию, отмечено, что пациенты группы А чаще получали статины (55,2% против 2% пациентов для групп А и Б, соответственно, $p < 0,05$).

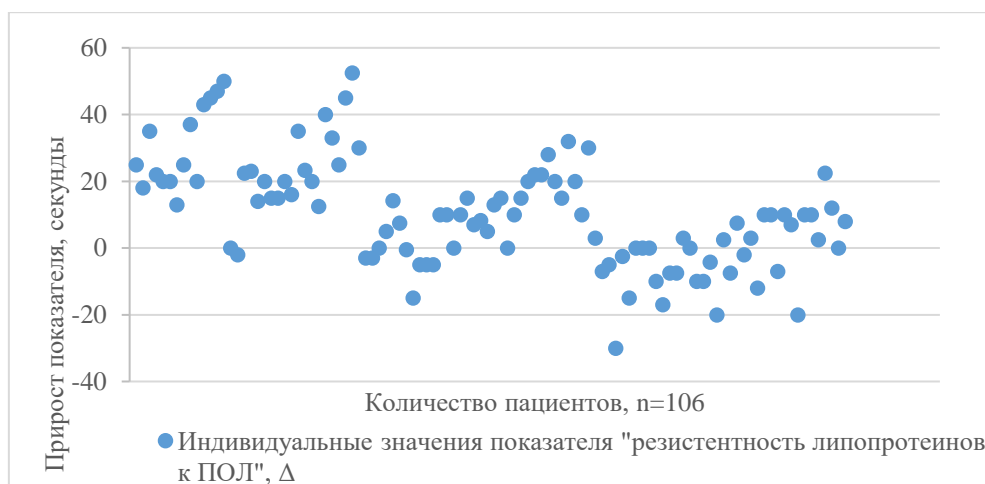


Рисунок 5 – Изменение показателя «резистентность липопротеинов к ПОЛ» на фоне стабильной терапии в течение 3х месяцев

Таблица 8 – Исходные демографические показатели, частота сопутствующих заболеваний и препараты базовой терапии в подгруппах пациентов с позитивной (А) и негативной (Б) динамикой оксидативного стресса

Параметр	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	Различия между группами
Возраст, лет M±SD MED Минимум Максимум Q1-Q3	60,8±7.5 61,0 40,0 74,0 57,0 – 67,0	61,4±7,8 62,0 43,0 74,0 57,0 – 68,0	p=0,16
Пол Женщины, n (%) Мужчины, n (%)	41 (70,7%) 17 (29,3%)	37 (63,8) 11 (36,2%)	p=0,23
Сопутствующая патология, количество пациентов, n (%) АГ ИБС Сахарный диабет Дислипидемия Перенесенное ОНМК Заболевания щитовидной железы	50 (86,2%) 9 (15,5%) 6 (10,3%) 21 (19,8%) 11 (19%) 4 (6,8%)	42 (87,5%) 6(12,5%) 2 (4,2%) 9 (8,5%) 4 (8,3%) 4 (8,3%)	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
Терапия, количество пациентов, n (%) Антигипертензивные препараты Антикоагулянты и антиагреганты Препараты для лечения СД (метформин, гликлазид) Статины	58 (100%) 19 (32,8%) 6 (10,3%) 32 (55,2%)	48 (100%) 16 (33,3%) 4 (4,2%) 2 (4,2%)	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p<0,05

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Значения медианных показателей резистентности ЛП к ПОЛ в сравниваемых группах исходно различались на 9,1 сек, p<0,05, Таблица 9. Значения показателей уровня ПП ПОЛ и способности ЛП к окислению исходно в группах А и Б не различались. Благоприятные

изменения параметров ОС на фоне терапии в группе А выражались в виде прироста показателя резистентности ЛП к ПОЛ (дельта среднего значения составила 22,4 против -3,4 секунд для групп А и Б, соответственно, $p < 0,05$). Помимо отрицательной динамики показателя резистентности ЛП к ПОЛ, в группе Б отмечено прогрессирование ОС в виде тенденции к повышению показателя способности ЛП к окислению ($\Delta = 48,4$ мВ, $p = 0,08$), Рисунок 6.

Таблица 9 – Показатели окислительного статуса пациентов исходно и после лечения в группах с позитивной (А) и негативной (Б) динамикой оксидативного стресса

Показатели	Исходно		После лечения	
	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	Группа А, n=58	Группа Б, n=48
Резистентность ЛП к ПОЛ, сек M±SD MED [Q1;Q3]	37,1±8,2 35,9* [30;40]	47,5±11,6 45 [40;55]	59,4±12,3 59**.@ [50;70]	44,1±10,6 42,5 [35;50]
Уровень преобразованных продуктов ПОЛ, мВ M±SD MED [Q1;Q3]	71,6±12,4 69,9 [64,8;75,9]	71,6±13,6 69 [62;76,8]	68,6±12,7 66,5 [59,3;74]	68,2±11,5 65,8 [58,8;76,9]
Способность ЛП к окислению, мВ M±SD MED [Q1;Q3]	1023,5±230,3 1036 [928,8;1180,7]	992,2±232,9 1011,2 [889,8;1179,5]	1023,9±235,4 1051 [874,6;1212,3]	1040,7±209,7 1073,5 [939;1210,9]

Примечание: * $p < 0,05$ – различия исходных показателей между группами, ** $p < 0,05$ – внутригрупповые различия показателей после лечения, @ $p < 0,05$ – различия показателей после лечения между группами

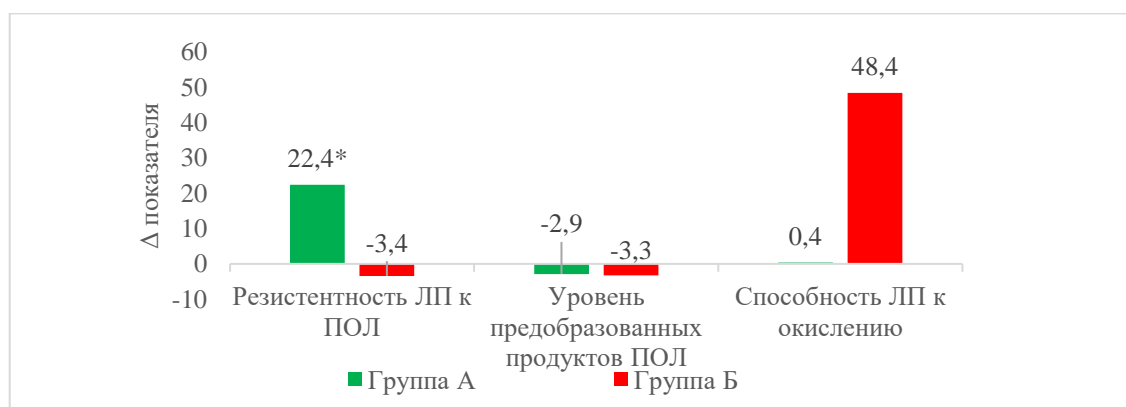


Рисунок 6 – Изменение окислительных показателей в группах пациентов с позитивной (А) и негативной (Б) динамикой оксидативного стресса, метод Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции

Примечание: * $p < 0,001$ – различия между группами А и Б

При оценке когнитивного фенотипа пациентов отмечено, что исходные параметры МоСА-теста не различались между группами, за исключением ИП, медианное значение которого в группе А было выше на 1 балл, $p < 0,05$, Таблица 10. Выявлены мультифокальные расстройства когнитивных функций в виде преимущественного снижения показателей памяти (на 47/53%), исполнительных функций (на 33/30%), внимания (на 22/19%), речи (на 17/17%) и зрительно-конструктивных навыков (на 14/14%) для групп А/Б, соответственно, по сравнению с максимальными значениями индексов. По окончании терапии в сравниваемых группах выявлено, что прирост ИВ и ИП наблюдался только в группе А ($p < 0,05$ различия между показателями группы А и Б после лечения).

Таблица 10 – Показатели когнитивного фенотипа исходно и после лечения в группах с позитивной (А) и негативной (Б) динамикой окислительного стресса

Показатель	Исходно		После лечения		Максимальные значения
	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	Группа А, n=58	Группа Б, n=48	
МОСА-Total M±SD MED [Q1;Q3]	22,5±1,9 23 [21;24]	22,5±2,5 23 [21,8;24]	25,9±2,4 26** [24;28]	25,6±2,6 26**[24,8;27]	30
Индекс исполнительных функций M±SD MED [Q1;Q3]	8,7±1,7 8 [7;10]	9,1±1,8 9 [8;10]	9,3±1,5 9**.@ [8,3;10]	8,5±1,4 9** [8;10]	13
Индекс зрительно-конструктивных навыков M±SD MED [Q1;Q3]	5,8±1 6 [5;7]	5,6±1 6 [5;6]	6,2±1 6,5 [6;7]	6±0,9 6** [5;7]	7
Индекс речи M±SD MED [Q1;Q3]	4,7±0,7 5 [4;5]	4,7±1 5 [4;5]	5±0,7 5** [5;5]	5,1±0,7 5** [5;6]	6
Индекс внимания M±SD MED [Q1;Q3]	14±1,7 14 [13;15]	14,4±1,6 14,5 [13;16]	15,7±1,8 16**.@ [14;17]	13,7±1,8 13 [13;15]	18
Индекс ориентации M±SD MED [Q1;Q3]	5,8±0,6 6 [6;6]	5,9±0,3 6 [6;6]	6±0,2 6 [6;6]	5,9±0,4 6 [6;6]	6
Индекс памяти M±SD MED [Q1;Q3]	7,9±1,3 8** [7;8]	7±1,7 7 [6;8]	9,3±1,9 9**.@ [8;11]	6,4±2,2 6 [5;8]	15

Примечание: * $p < 0,05$ – различия исходных показателей между группами, ** $p < 0,05$ – внутригрупповые различия показателей после лечения, @ $p < 0,05$ – различия показателей после лечения между группами

При сравнении показателей в динамике отмечена статистически значимая разница по дельтам средних для индексов ИИ, ИВ и ИП, которые в группе А составили 0,4, 1,7 и 1,4 балла, а в группе Б – -0,5, -0,6 и -0,7 балла, соответственно, $p < 0,001$), Рисунок 7.

При проведении корреляционного анализа между динамикой показателя резистентности ЛП к ПОЛ и индексами МоСА выявлена положительная связь умеренной степени выраженности с ИИ, ИВ и ИП. Так, индекс корреляции между показателем резистентности ЛП к ПОЛ и ИИ составил $r=0,3$ ($p < 0,05$); ИВ – $r=0,6$ ($p < 0,05$) и ИП – $r=0,6$ ($p < 0,05$).

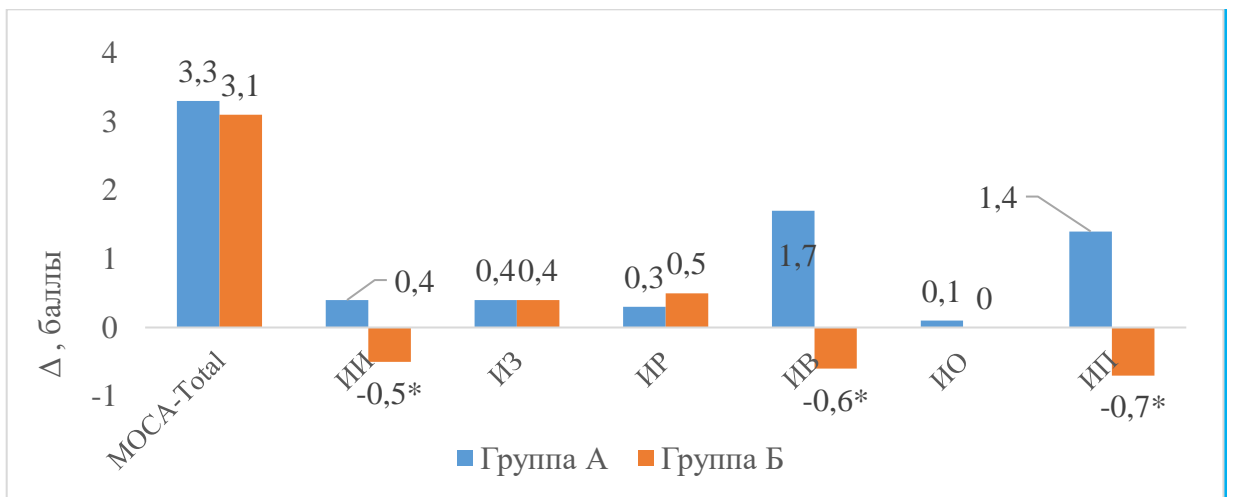


Рисунок 7 – Изменения когнитивных показателей в группах позитивной (группа А) и негативной (группа Б) динамикой окислительного стресса на фоне лечения

Примечание: * $p < 0,001$ различия между группами А и Б. ИИ – индекс исполнительных функций, ИЗ – индекс зрительно-конструктивных навыков, ИР – индекс речи, ИВ – индекс внимания, ИО – индекс ориентации, ИП – индекс памяти

3.4. Анализ влияния статинов на показатели окислительного статуса и когнитивные нарушения

Оценка влияния статинов на показатели ОС и КН пациентов проведена ретроспективно. Участники были сгруппированы по критерию применения статинов (да/нет). Первую группу (Группа 1) составили 34 пациента, принимавших статины в составе комплексной терапии, группу сравнения (Группа 2) – 72 пациента, получавших стабильную комплексную терапию, направленную на коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска без применения статинов [52].

Из 34 пациентов Группы 1 аторвастатин кальция получали 23 (67,6 %) пациентов, симвастатин – 3 (8,8 %) пациента, розувастатин кальция – 8 (23,4 %) пациентов. Большинство пациентов (61,8 %) получали средние дозы статинов, 23,4 % – высокие, 14,8 % – низкие. Очень высокий сердечно-сосудистый риск отмечен у 15 пациентов (наличие в анамнезе стабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, поражения периферических артерий, СД с поражением органов мишеней), высокий сердечно-сосудистый риск – у 19 пациентов (наличие ХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л; АД \geq 180/110 мм рт.ст., СД 2 типа длительностью более 10 лет без поражения органов-мишеней).

Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту и полу, $p > 0,05$. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов Группы 1 чаще встречались СД 2 типа, дислипидемия и перенесенное ОНМК, $p < 0,05$; эти пациенты чаще, чем пациенты Группы 2 получали метформин и гликлазид, $p < 0,05$, Таблица 11.

Таблица 11 – Исходные демографические показатели, частота сопутствующих заболеваний и препараты базовой терапии в подгруппах пациентов, принимавших и не принимавших статины

Параметр	Группа 1, n=34	Группа 2, n=72	Различия между группами
Возраст, лет			
M \pm SD	63,8 \pm 5,15	60,0 \pm 5,92	$p > 0,05$
Медиана	65,5	60	
Минимум	45,0	45,0	
Максимум	74,0	73,0	
Q1-Q3	57,0 – 67,0	57,0 – 68,0	
Пол			
Женщины, n (%)	23 (67,6%)	55 (76,4%)	$p > 0,05$
Мужчины, n (%)	11 (32,4%)	17 (23,6%)	
Сопутствующая патология, количество пациентов, n (%):			
АГ	29 (85,3%)	63 (87,5%)	$p > 0,05$
ИБС	5 (14,7%)	10 (13,8%)	$p > 0,05$
Сахарный диабет 2 типа	6 (17,6%)	2 (2,7%)	$p < 0,05$
Дислипидемия	23 (67,6%)	7 (9,7%)	$p < 0,05$
Перенесенное ОНМК*	11 (32,4%)	4 (5,5%)	$p < 0,05$
Заболевания щитовидной железы	2 (5,6%)	6 (8,3%)	$p > 0,05$
Терапия, количество пациентов, n (%)			
Антигипертензивные препараты	34 (100%)	72 (100%)	$p > 0,05$
Антикоагулянты и антиагреганты	11 (32,3%)	24 (33,3%)	$p > 0,05$
Препараты для лечения СД (метформин, гликлазид)	6 (17,6%)	2 (2,8%)	$p < 0,05$
Статины	34 (100%)	0 (0%)	

Примечание: *Не более 1 балла по шкале Рэнкина. M \pm SD – среднее значение и его стандартное отклонение. Возраст пациентов анализировался с помощью критерия Вилкоксона-Мана-Уитни. Сравнение групп по полу, по количеству сопутствующей патологии и принимаемой терапии проводилось с помощью точного критерия Фишера

Оценка влияния статинов на окислительные показатели

Исходные значения показателей как уровня преобразованных продуктов ПОЛ, так и способности ЛП к ПОЛ у пациентов обеих групп превышали показатели нормы и не различались в Группе 1 и 2, Таблица 12. Исходное значение показателя резистентности ЛП к ПОЛ у пациентов 1-й Группы было статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й Группы (на 8,6 сек, $p < 0,05$). Через 12 недель стабильной терапии в Группе 1 показатель резистентности ЛП к ПОЛ увеличился на 25,9 сек, $p < 0,05$, достигнув показателей нормальных значений; а в Группе 2 – увеличился лишь на 3,5 сек, $p > 0,05$, так и не достигнув нижней границы нормы, Рисунок 8.

Уровень преобразованных продуктов ПОЛ не изменился через 12 недель терапии в обеих группах, ($p > 0,05$ по сравнению как с исходным значением, так и с результатами после лечения между группами). Изменение показателя способность ЛП к окислению в сравниваемых группах носило разнонаправленный характер. В Группе 1 данный показатель уменьшился с 983 до 969 мВ, $p = 0,081$, а в Группе 2 – повысился с 1021 до 1060 мВ, $p = 0,075$; при этом различия между показателями после лечения между группами не достигли статистической значимости.

Таблица 12 – Показатели окислительного стресса пациентов, принимавших и не принимавших статины (исходно и после лечения), Fe²⁺-индуцированная хемилюминесценция

Показатель	До лечения		После лечения	
	Группа 1, n=34	Группа 2, n=72	Группа 1, n=34	Группа 2, n=72
Резистентность ЛП к ПОЛ, сек M±SD MED [Q1;Q3]	35,95±8,3 35,85* [30;40]	44,5±11,32 43,0 [37,38;50]	61,82±13,89 60,0** [52,62;70]	48,03±11,47 49,0@ [40;55]
Норма	54.0–95.0			
Уровень преобразованных продуктов ПОЛ, мВ M±SD MED [Q1;Q3]	69,96±10,46 70,0 [63;76]	72,31±13,94 69,5 [64;76,5]	67,12±10,75 66,5 [58,62;73]	69,07±12,78 66,5 [59;77,12]
Норма	57.0–65.0			
Способность ЛП к окислению, мВ M±SD MED [Q1;Q3]	982,94±218,85 1021,5 [914,72;1153,5]	1021,78±236,88 1044,15 [907,75;1184,58]	969,31±235,15 977,25 [789,88;1168,75]	1060,84±212,76 1095,35 [956,5;1227,38]
Норма	937,0–983,0			

Примечание: * $p < 0,05$ – различия исходных показателей между Группами 1 и 2, ** $p < 0,05$ – внутригрупповые различия показателей после лечения, @ $p < 0,05$ – различия показателей после лечения между Группами 1 и 2

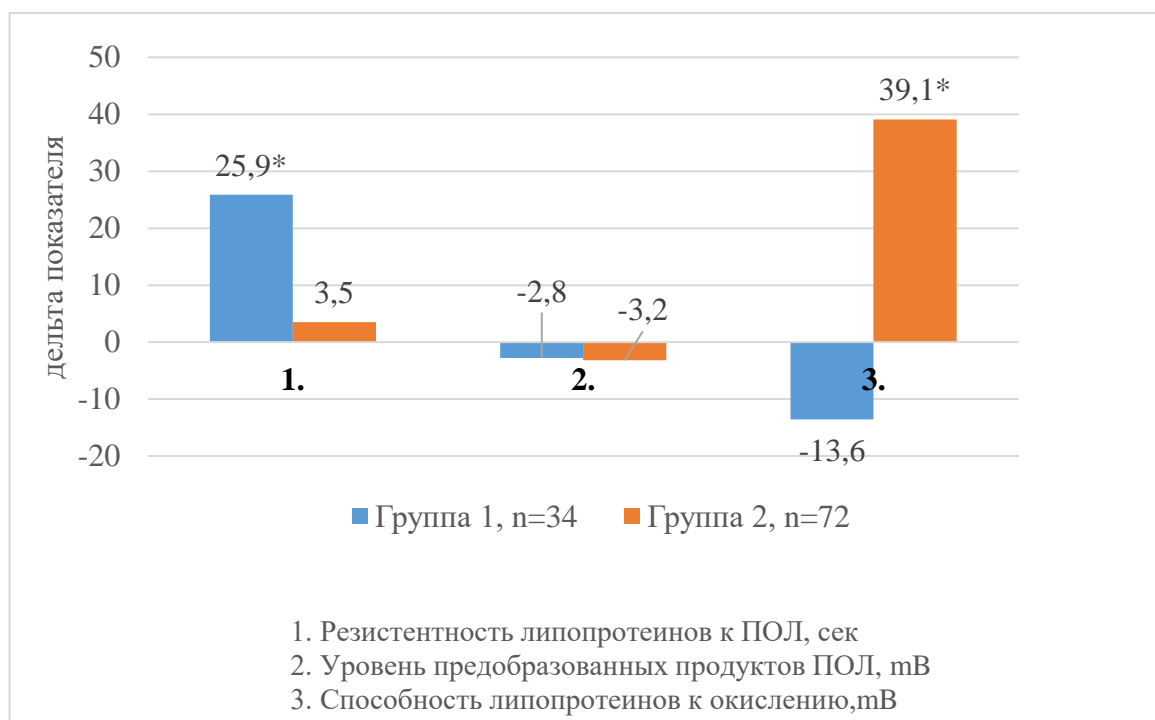


Рисунок 8 – Дельта окислительных показателей в группах пациентов, получавших статины (Группа 1) и не получавших статины (Группа 2), Fe²⁺-индуцированная хемилюминесценция

Примечание: * $p < 0,05$ – различия показателей между Группами 1 и 2

Оценка влияния статинов на когнитивные показатели

У пациентов Группы 1 исходные значения общего балла MoCA-теста, а также индексов исполнительных функций и внимания были ниже, чем у пациентов Группы 2, $p < 0,05$. По остальным когнитивным доменам группы между собой не различались.

После лечения отмечено повышение показателя ИЗ в Группе 2, $p < 0,05$; ИВ и ИП в Группе 1, $p < 0,05$; и ИР и MoCA-total в обеих группах, $p < 0,05$, Таблица 13. При сравнении результатов на фоне лечения (дельта показателей) выявлены статистически значимые различия между группами по показателю ИВ и ИП, (увеличение на 1,5 и 0,9 балла в Группе 1 против увеличения на 0,1 и 0,2 балла в Группе 2, $p < 0,05$, соответственно), Рисунок 9.

Таблица 13 – Оценка когнитивного фенотипа у пациентов, получавших (Группа 1) и не получавших статины (Группа 2)

Показатель	Исходно		После лечения	
	Группа 1, n=34	Группа 2, n=72	Группа 1, n=34	Группа 2, n=72
МОСА-total, баллы M±SD MED [Q1;Q3]	21,71±2,18 22 [20;24]*	22,88±2,13 23 [22;24]	25,12±2,75 25 [23;28]**	26,04±2,32 27 [25;28]**
Индекс исполнительных функций (ИИ) M±SD MED [Q1;Q3]	8,26±1,88 8 [7;9]*	9,12±1,63 9 [8;10]	8,68±1,47 9 [7;9.75]	9,06±1,5 9 [8;10]
Индекс зрительно-конструктивных навыков (ИЗ) M±SD MED [Q1;Q3]	5,59±1,08 6 [5;6]	5,82±0,98 6 [5;7]	5,94±1,13 6 [5;7]	6,19±0,85 6 [6;7]**
Индекс внимания, (ИВ) M±SD MED [Q1;Q3]	13,44±1,81 13 [12;15]*	14,47±1,45 15 [13;16]	14,91±1,82 15 [14;16]**	14,55±2,17 15 [13;17]
Индекс речи, (ИР) M±SD MED [Q1;Q3]	4,59±0,56 5 [4;5]	4,72±0,92 5 [4;5]	4,97±0,58 5 [5;5]**	5,1±0,77 5 [5;6]**
Индекс ориентации, (ИО) M±SD MED [Q1;Q3]	5,7±0,4 6 [6; 6]	5,9±0,3 6 [6 ;6]	5,9±0,5 6 [6; 6]	5,9±0,4 6 [6; 6]
Индекс памяти, (ИП) M±SD MED [Q1;Q3]	7,61±0,57 7 [5;8]	7,53±0,43 7 [5;8]	8,49±0,29 8 [6; 10]**@	7,68±0,31 7 [6;6]

Примечание: * $p < 0,05$ – различия исходных показателей между Группами 1 и 2, ** $p < 0,05$ – внутригрупповые различия показателей после лечения, @ $p < 0,05$ – различия показателей после лечения между Группами 1 и 2

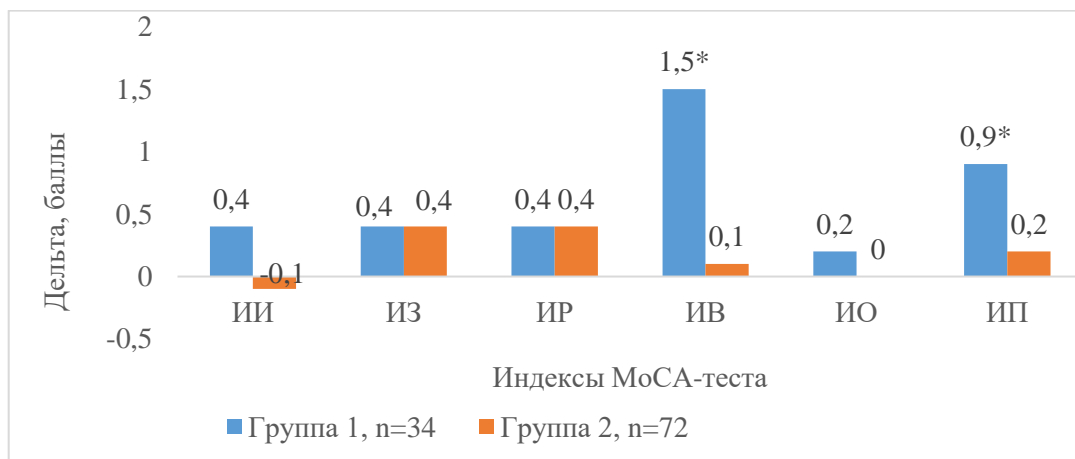


Рисунок 9 – Дельта индексов МоСА-теста на фоне лечения в группах пациентов, получавших (Группа 1) и не получавших статины (Группа 2)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия показателей между Группами 1 и 2. ИИ – индекс исполнительных функций; ИЗ – индекс зрительно-конструктивных навыков; ИР – индекс речи; ИВ – индекс внимания; ИО – индекс ориентации; ИП – индекс памяти

3.5. Анализ влияния исходного значения индекса памяти на динамику окислительных и когнитивных нарушений

Согласно литературным данным, у лиц с КН, имеющих ИП менее 7 баллов, отмечается повышенный риск краткосрочного перехода КН в деменцию [192]. Чтобы оценить динамику окислительных и когнитивных нарушений у пациентов с повышенным риском перехода в деменцию проведен анализ с выделением двух подгрупп. В группу I вошли данные 24 пациентов с исходным значением ИП < 7 баллов. Когорту сравнения / группу II составили 82 пациента с исходным значением ИП 7 и более баллов. При сравнении демографических показателей отмечено, что в группе I среднее и медианное значение возраста было выше, чем в группе II на 7,9 и 9 лет, соответственно, $p < 0,05$, Таблица 14. При оценке сопутствующей патологии у пациентов группы I чаще выявлялись СД 2 типа, дислипидемия, перенесенное ОНМК.

Таблица 14 – Исходные демографические показатели, частота сопутствующих заболеваний и препараты базовой терапии в подгруппах пациентов с исходным значением ИП < 7 (группа I) и ИП \geq 7 (группа II)

Параметр	Группа I, n=24	Группа II, n=82	Различия между группами
Возраст, лет			
M \pm SD	67,2 \pm 3,4	59,3 \pm 7,1	p<0,05
Медиана	68	59	
Минимум	61,0	45,0	
Максимум	73,0	73,0	
Q1-Q3	64,8 – 70,0	56,0 – 64,80	
Пол			
Женщины, n (%)	16 (66,7%)	62 (75,6%)	p>0,05
Мужчины, n (%)	8 (33,3%)	20 (24,4%)	
Сопутствующая патология, количество пациентов, n (%):			
АГ	17 (70,8%)	63 (91,4%)	p>0,05
ИБС	4 (16,6%)	11 (13,4%)	p>0,05
Сахарный диабет 2 типа	4 (16,7%)	4 (4,9%)	p<0,05
Дислипидемия	15 (62,5%)	15 (18,3%)	p<0,05
Перенесенное ОНМК	6 (25%)	9 (10,9%)	p<0,05
Заболевания щитовидной железы	1 (4,2%)	6 (8,5%)	p>0,05
Терапия, количество пациентов, n (%)			
Антигипертензивные препараты	24 (100%)	82 (100%)	p>0,05
Антикоагулянты и антиагреганты	9 (37,5%)	26 (31,7%)	p>0,05
Препараты для лечения СД (метформин, гликлазид)	4 (16,7%)	6 (7,1%)	p<0,05
Статины	7 (29,2%)	27 (32,9%)	p>0,05

При оценке окислительных нарушений исходно и после лечения в группах I и II выявлены статистически значимые различия между группами по показателю Резистентность ЛП к ПОЛ, остальные показатели окислительного статуса между группами не различались, Таблица 15.

Исходные значения показателя Резистентности ЛП к ПОЛ в группе I были ближе к норме и превышали показатели группы II, однако, через 3 месяца стабильной терапии значимая положительная динамика была зарегистрирована только в группе II. По итогам терапии, средние и медианные значения показателя Резистентности ЛП к ПОЛ в группе II практически приблизились к нижней границе нормальных значений и значительно превышали аналогичный показатель в группе I.

Таблица 15 – Показатели оксидативного стресса в подгруппах пациентов с исходным значением ИП <7 (группа I) и ИП ≥ 7 (группа II)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Группа I, n=24	Группа II, n=82	Группа I, n=24	Группа II, n=82
Резистентность ЛП к ПОЛ, сек				
M±SD	48,02±12,63	39,88±9,95	48,32±12,76	53,68±13,21
MED [Q1;Q3]	47* [40;55]	40 [33;45]	48,5 [37;55]	52**@ [43;60]
Норма	54.0–95.0			
Уровень преобразованных продуктов ПОЛ, мВ				
M±SD	70,08±13,63	72,03±12,65	66,23±9,84	69,12±12,62
MED [Q1;Q3]	66 [62,75;75,25]	71,5 [64;76]	63,75 [58;70,75]	68 [60;76]
Норма	57.0–65.0			
Способность ЛП к окислению, мВ				
M±SD	958,05±212,44	1024,09±229,12	976,1±221,55	1046,72±220,91
MED [Q1;Q3]	971 [909,25;1080,25]	1075 [910;1184]	993 [939; 1123,63]	1092,7 [902,5;1237]
Норма	937,0–983,0			

Примечание: *p<0,05 – различия исходных показателей между группами, **p<0,05 – внутригрупповые различия показателей после лечения, @p<0,05 – различия показателей после лечения между группами

Анализ когнитивного фенотипа выявил различия в сравниваемых подгруппах. Исходно группы статистически значимо различались только по одному индексу – ИП, медианное значение которого в группе II было на 1 балл выше, чем в группе I, p<0,05; по всем остальным индексам MoSA отмечалась тенденция к более высокому значению в группе II. После 3 месяцев стабильной терапии, направленной на коррекцию основных факторов сердечно-сосудистого риска, в группе I отмечалась негативная динамика в виде снижения медианного значения

ИИ и ИП на 1 балл или отсутствия изменений по медианному значению МОСА-Total, ИЗ, ИР, ИВ, ИО. В группе II проведенная терапия позволила добиться статистически значимого повышения МОСА-Total, ИИ, ИВ и ИП. Остальные индексы: ИР, ИЗ, ИО остались без значительных изменений. Анализ динамики когнитивных функций выявил статистически значимые преимущества в группе II по сравнению с группой I по дельте медианных значений для индексов ИИ, ИВ, ИП, Таблица 16.

Таблица 16 – Показатели когнитивного фенотипа в подгруппах пациентов с исходным значением ИП <7 (группа I) и ИП ≥ 7 (группа II)

Показатель	До лечения		После лечения		Максимум
	Группа I, n=24	Группа II, n=82	Группа I, n=24	Группа II, n=82	
МОСА-Total M±SD MED [Q1;Q3]	22,0±1,7 23 [21;24]	22,7±2,3 23 [22; 24]	25,0±2,1 24[23; 26]	26,0±2,8 26**[25; 28]	30
Индекс исполнительных функций M±SD MED [Q1;Q3]	8,0±2,1 8 [7; 9]	8,4±1,6 8 [7; 9]	7,3±2,1 7 [@] [7; 8]	9,2±1,7 9** [8; 10]	13
Индекс зрительно-конструктивных навыков M±SD MED [Q1;Q3]	5,3±0,8 6 [5;6]	5,9±1 6 [5;7]	5,8±0,9 6 [5;7]	6,3±0,9 6 [6;7]	7
Индекс речи M±SD MED [Q1;Q3]	4,5±0,6 5 [4;5]	4,8±0,8 5 [4;5]	4,9±0,6 5[5;5]	5,1±0,5 5[5;6]	6
Индекс внимания M±SD MED [Q1;Q3]	13,3±2,1 13 [12;14]	13,7±1,7 14 [13;15]	13,4±1,7 13 [@] [12; 14]	16,1±1,9 16** [15; 17]	18
Индекс ориентации M±SD MED [Q1;Q3]	5,7±0,3 6 [6;6]	5,9±0,2 6 [6;6]	6±0,2 6 [6;6]	5,9±0,3 6 [6;6]	6
Индекс памяти M±SD MED [Q1;Q3]	6,8±2,3 6* [5; 7]	7,4±2,7 7 [6;8]	6,6±2,9 7 [@] [5; 7]	10,4±2,8 10** [8; 11]	15

Примечание: *p<0,05 – различия исходных показателей между группами, **p<0,05 – внутригрупповые различия показателей после лечения, @p<0,05 – различия показателей после лечения между группами

3.6. Оценка рисков прогрессии когнитивных и окислительных нарушений

Дополнительно мы провели сравнение доли пациентов с неблагоприятным прогнозом перехода УКН в деменцию в подгруппах пациентов с позитивной и негативной динамикой ОС. Было отмечено, что доля пациентов с ИП менее 7 баллов превалировала в группе с негативной

динамикой ОС при исходном обследовании: 41,6% против 6,9% пациентов по сравнению с группой позитивной динамики ОС, $p < 0,05$, Таблица 17. Через 3 месяца выявлено, что доля пациентов с ИП менее 7 баллов в группе с негативной динамикой ОС возросла на 14,6%, а в группе с позитивной динамикой ОС – уменьшилась на 5,2%. Полученные данные дополняют описанные выше результаты о наличии корреляционной связи между когнитивными и окислительными нарушениями у пациентов с ЦА. Кроме того, отмечено, что стабильная сосудистая терапия, проведенная в течение 3-х месяцев, оказывала положительное влияние в том числе на пациентов из подгруппы с негативной динамикой ОС, что проявлялось в виде тенденции к снижению доли пациентов (с 10,4% до 4,2%), имеющих наибольшие риски перехода УКН в деменцию, а именно сочетание среднего балла ИП менее 7 и MoCA-Total менее 20 баллов.

Таблица 17 – Пациенты с пороговыми значениями MoCA-T и индекса памяти (ИП)

Группы	MoCA-T <20	ИП < 7	MoCA-T <20 и ИП < 7
До лечения (исходные значения)			
С позитивной динамикой ОС, n=58	5 (8,6%)	4 (6,9%)*	0 (0%)*
С негативной динамикой ОС, n=48	7 (14,6%)	20 (41,7%)	5 (10,4%)
Через 3 месяца терапии			
С позитивной динамикой ОС, n=58	0	1 (1,7%)*	0 (0%)
С негативной динамикой ОС, n=48	2 (4,2%)	27 (56,3%)	2 (4,2%)

Примечание: * $p < 0,05$ различия между группами с позитивной и негативной динамикой ОС по долям пациентов

Количественное соотношение пациентов в зависимости от порогового значения ИП исходно и через 3 месяца терапии представлено на Рисунке 10. Отмечено, что у 18 пациентов (75%) из 24 пациентов с исходным значением ИП менее 7 баллов после проведенной терапии зарегистрировано уменьшение как среднего значению ИП, так и показателя Резистентности ЛП к ПОЛ. Кроме того, среди 9 пациентов (90%) из 10 пациентов, которые перешли из группы $ИП \geq 7$ в группу $ИП < 7$ после лечения, также отмечалась отрицательная динамика показателя Резистентности ЛП к ПОЛ. Среди 6 пациентов, которые после лечения перешли из группы $ИП < 7$ в группу $ИП \geq 7$, у 4 (66,7%) отмечалась положительная динамика показателя Резистентности ЛП к ПОЛ, Таблица 18. Полученные результаты свидетельствуют о сочетании и взаимосвязи окислительных и когнитивных нарушений у данных пациентов.

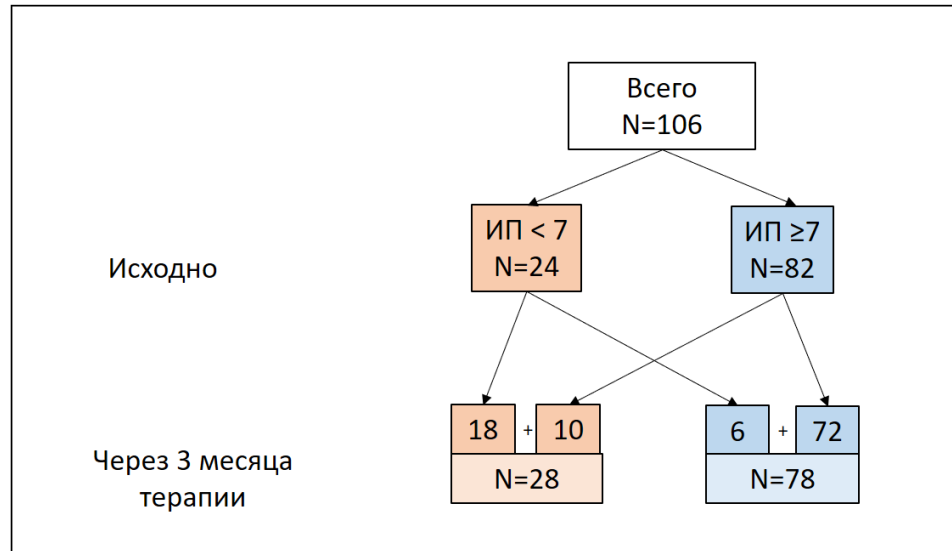


Рисунок 10 – Количество пациентов в зависимости от значения индекса памяти МоСА исходно и после лечения

Примечание: ИП – индекс памяти МоСА

Таблица 18 – Показатели когнитивного фенотипа у пациентов, имеющих сочетание ИП < 7 и МоСА-Total < 20 баллов

Показатель	До лечения, n=5	После лечения, n=5	Снижение от максимального значения, % (до лечения/после лечения)
МОСА-Total	17,8±1,8	21,0±2,5	40,6% / 30%
Индекс исполнительных функций	6,4±1,7	6,2±1,5	50,8% / 52,3%
Индекс зрительно-конструктивных навыков	4,4±1,4	5,6±1,1	37,1% / 20%
Индекс речи	4,0±0,9	4,2±0,4	33,3% / 30%
Индекс внимания	12,4±1,8	11,2±1,5	31,1% / 37,7%
Индекс ориентации	5,8±0,1	5,8±0,2	3,3% / 3,3%
Индекс памяти	4,8±2,1	3,4±2,2	68% / 77,3%

Примечание: данные представлены в виде M±SD

Среди 5 пациентов с наихудшим прогнозом по переходу УКН в деменцию (у которых исходно было выявлено сочетание ИП<7 и МоСА total<20) после проведенного лечения у 3-х пациентов удалось добиться повышения МоСА total более 20 баллов, но не ИП более 7. У данных пациентов значительно все страдали функции, связанные с памятью, исполнительной деятельностью, вниманием, которые были снижены по окончании лечения на 37-77% от максимального значения индексов. Средний возраст этих пациентов составил 68,2 года.

С целью оценки риска прогрессии когнитивного дефицита на фоне 12-недельной терапии сосудистых рисков мы провели анализ логистической регрессии (ANOVA) с учетом переменных:

пол, возраст, исходное значение MoCA-total, исходное значение ИП, исходное значение показателя Резистентность ЛП к ПОЛ, Таблица 19. При этом под благоприятным исходом подразумевалось достижение к окончанию терапии ИП 7 и более баллов, а под неблагоприятным – ИП менее 7 баллов.

Таблица 19 – Взаимосвязь различных параметров с показателем «индекс памяти» MoCA после завершения терапии, ANOVA

Параметры, включенные в анализ ANOVA	χ^2	Df	P-value
MoCA-total	0,2828	1	P=0,5949
Возраст	5,0515	1	P=0,0082
Пол	0,8216	1	P=0,3647
ИП	27,3331	1	P<0,001
Резистентность ЛП к ПОЛ	0,6457	1	P=0,8523

Примечание: Df – Degrees of freedom (statistics) / степени свободы (статистика)

Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии возраста и исходного значения ИП на прогноз когнитивных нарушений: более старший возраст и меньшее значение ИП повышают риск прогрессирования мнестического когнитивного дефицита, в то время как общий балл MoCA-total, пол и значение показателя Резистентности ЛП к ПОЛ не оказывали значимого влияния, Рисунок 11, 12. В связи с этим, именно возраст и исходное значение индекса памяти были выбраны в качестве параметров для расчета отношения шансов для неблагоприятного прогноза, т.е. прогресса мнестических когнитивных нарушений (значение индекса памяти менее 7 баллов после окончания терапии).

Отношение шансов (OR) в случае ИП менее 7 баллов / к ИП 7 и более баллов составило OR = 20,6; 95% ДИ = 6,15-80; отношение шансов среди пациентов 75 лет / к пациентам 45 лет составило OR = 29,9; 95% ДИ = 1,32-66). Это означает, что вероятность неблагоприятного прогноза у пациентов с исходным значением ИП менее 7 баллов почти в 21 раз выше по сравнению с пациентами, у которых исходное значение ИП составляло 7 и более баллов; а также в 30 раз выше у 75-летних пациентов по сравнению с 45-летними.

Мы также провели оценку риска прогрессии окислительных нарушений с помощью ANOVA с учетом переменных: пол, возраст, исходное значение MoCA-total, исходное значение ИП, Таблица 20. При этом под неблагоприятным прогнозом подразумевалось отсутствие резервного потенциала эндогенной антиоксидантной системы (снижение или прирост менее 10 секунд показателя Резистентность ЛП к ПОЛ после окончания терапии). То же пороговое

значение использовалось нами ранее при формировании групп с позитивной и негативной динамикой ОС.

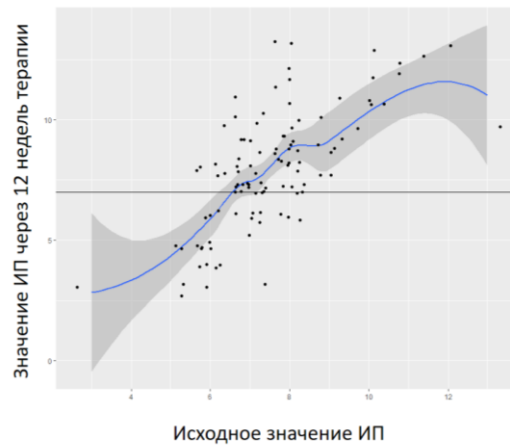


Рисунок 11 – Зависимость прогрессирования мнестических когнитивных нарушений от исходного значения Индекса памяти МоСА, баллы

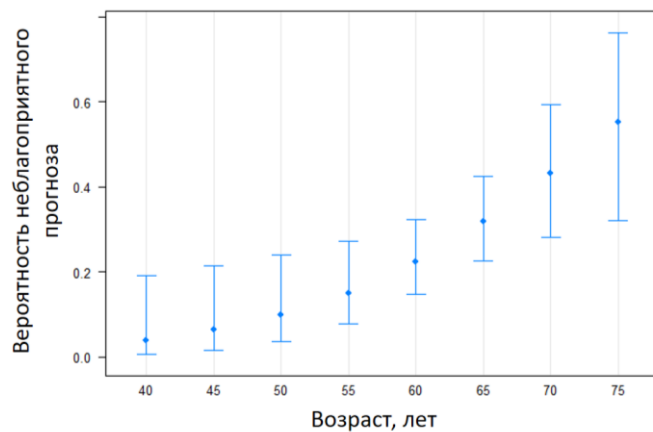


Рисунок 12 – Зависимость прогрессирования мнестических когнитивных нарушений (неблагоприятного прогноза) от возраста пациентов

Таблица 20 – Влияние различных параметров на потенциал эндогенной антиоксидантной системы, ANOVA

Параметры, включенные в анализ ANOVA	χ^2	Df	P-value
МоСА-total	3,0367	1	0,0814
Возраст	2,5797	1	0,10824
Пол	0,028	1	0,86706
ИП	8,5159	1	<0,001

Примечание: Df – Degrees of freedom (statistics) / степени свободы (статистика)

Таким образом, была выявлена взаимосвязь между потенциалом эндогенной антиоксидантной системы и исходным значением ИП, Рисунок 13. Расчет отношения шансов у пациентов с исходным ИП менее 7 баллов / к пациентам с исходным ИП 7 и более баллов показал возрастание вероятности неблагоприятного прогноза (негативная динамика ОС) в 16 раз, OR=16,3; 95% ДИ = -18–44.

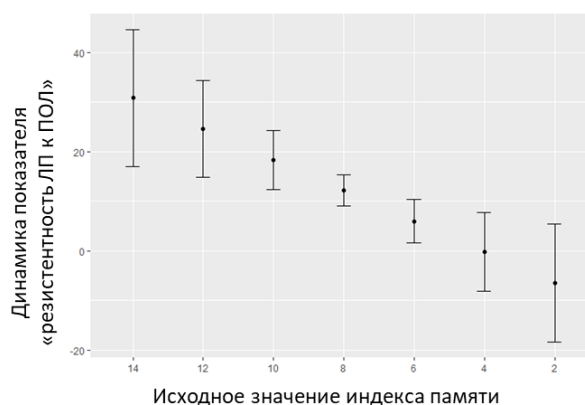


Рисунок 13 – Зависимость прироста показателя «резистентность липопротеинов к ПОЛ» в зависимости от исходного значения индекса памяти

3.7. Оценка безопасности терапии

Сбор информации о НЯ начинался с момента назначения / оптимизации терапии, направленной на коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (1 визит). На каждом последующем визите оценивалось самочувствие пациента, проводился опрос по поводу возникновению любых НЯ за прошедший интервал времени между визитами. Кодировка и терминология, использованная для описания НЯ, представлена в соответствии с MedDRA.

Всего было выявлено 6 НЯ у 6 пациентов, информация о них представлена в Таблице 21. Все отмеченные НЯ были легкой и средней степени тяжести, при этом причинно-следственная связь с принимаемой терапией отсутствовала. Пациентам с острым назофарингитом и острой инфекцией дыхательных потребовалось назначение сопутствующей терапии в виде деконгестантов, жаропонижающих и антигистаминных препаратов; пациенту с укусом клеща – доксициклин, пациенту с головной болью – нурофен; пациенту с носовым кровотечением – дицинон. Все НЯ завершились благополучно, не потребовали госпитализации, отмены проводимой терапии или исключения пациентов из исследования.

Таблица 21 – Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов в течение 12 недель стабильной терапии сосудистых рисков

Система-орган-класс/Описание НЯ	Количество пациентов, n (%)
	n=106 (100%)
Всего пациентов, имевших хотя бы одно НЯ	6
Всего НЯ	6
Инфекции и инвазии	
Число пациентов, имевших хотя бы одно НЯ	3 (2,8)
Острый назофарингит	1 (0,9)
Острая инфекция дыхательных путей	2 (1,8)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Число пациентов, имевших хотя бы одно НЯ	1 (0,9)
Носовое кровотечение	1 (0,9)
Нарушения со стороны нервной системы	
Число пациентов, имевших хотя бы одно НЯ	1 (0,9)
Головная боль	1 (0,9)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Число пациентов, имевших хотя бы одно НЯ	1 (0,9)
Укус клеща	1 (0,9)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте КН (89,2%) среди лиц среднего и старшего возраста с наличием как минимум одного фактора сосудистого риска, которые на амбулаторном приеме у невролога предъявляют различные неспецифические жалобы, преимущественно связанные с нарушением памяти и концентрации внимания. Наши данные согласуются с результатами более ранних исследований, которые свидетельствовали о наличии КН, выходящих за пределы возрастной нормы у более чем 80% пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [83]. В наибольшей степени у пациентов отмечался дефицит исполнительных функций, внимания и памяти: так ИИ был ниже максимального значения на 50,7% и 48,2% для мужчин и женщин, соответственно, а ИВ и ИП были снижены на 52,8% и 48% как для мужчин, так и женщин.

При анализе тяжести КН в зависимости от возраста с пошаговым интервалом в 5 лет, отмечено, что в интервале 55–69 лет средние оценки по шкале MoCA оставались практически на одном уровне, а после 70 лет отмечались более выраженные КН, тяжесть которых прогрессивно нарастала. Отрицательная динамика преобладала как в отношении показателя памяти, так и других когнитивных доменов. По-видимому, 70-летняя возрастная грань характеризуется клинически значимым физиологическим старением организма, уменьшением нейрональной пластичности и увеличением совокупности приобретенных в течение жизни сопутствующих заболеваний (сосудистой, дегенеративной природы). Это позволяет идентифицировать пациентов в возрасте до 70 лет как важную целевую группу для лечения и более агрессивной профилактики КН [62]. Полученные нами данные соответствуют выводам более ранних исследований, где было показано, что возраст 65–70 лет является рубежом, при достижении которого риск развития деменции значительно повышается [187].

Известно, что цереброваскулярные заболевания вызывают ухудшение не столько памяти, сколько организации, последовательности и абстрагирования, т.е. нарушение регуляторных функций при относительной сохранности первичных процессов памяти [18], что и было подтверждено в нашем исследовании. Именно дефицитом исполнительных функций могут быть обусловлены трудности переключения внимания, поддержания целенаправленного поведения, нарушения способности к инициации и торможению действий, контроля действий, невозможность одновременного выполнения нескольких действий [56], что зачастую является проявлением ухудшения функционирования лобно-подкорковой сети из-за поражения белого вещества, характерного для сосудистых КН [276]. При обследовании наших пациентов было выявлено значительное нарушение исполнительных функций и внимания – снижение на 37–39%

от максимальных значений индексов в возрасте 45–49 лет и последующее снижение с возрастом еще на 25–40%, что, по-видимому, является отличительной характеристикой сосудистых КН.

Результаты настоящего исследования не подтверждают гипотезу о гендерной дифференцировке общего снижения КФ в среднем и пожилом возрасте. Средний балл MoCA-total не различался между мужчинами и женщинами в одинаковых возрастных подгруппах. Исключение составил возраст 80–84 года, где среднее значение MoCA-теста у женщин было статистически выше, чем у мужчин (16,1 против 13,8 баллов, $p=0,028$). Критическое падение КФ (приблизительно на 3,5 балла) у мужчин наблюдается на 5 лет раньше, чем у женщин. Одним из возможных объяснений данного феномена является более высокая частота СС заболеваний и факторов риска в среднем возрасте у мужчин, что может сказываться на более быстром прогрессировании КН в позднем возрасте [21].

При сравнительном гендерном анализе отдельных КН нами были выявлены некоторые различия. Так у всех обследованных пациентов с наличием факторов СС риска выявлено умеренное нарушение памяти, которое выражалось в затруднении отсроченного воспроизведения слов; у мужчин после 80 лет снижение памяти значительно нарастало. Наиболее выраженные возрастные изменения отмечены в сфере исполнительных функций и зрительно-конструктивных навыков, снижение которых с возрастом, к 80–84 годам достигало от 30 до 42%. Также отмечалось нарастание с возрастом дефицита внимания, при этом выявлена тенденция к более выраженному его снижению у мужчин. Речевые нарушения, связанные с возрастом, проявлялись у мужчин и женщин одинаково, показатель речи снизился за 40-летний интервал (от 45 до 84 лет) на четверть. Кроме того, полученные данные подтверждают результаты Захарова В.В. [18], который отмечал, что у лиц старческого возраста (75 лет и более) женщины имеют незначительное, но достоверное преимущество перед мужчинами по показателю «ориентировка во времени». В нашем исследовании женщины в возрасте 80–84 года лучше ориентировались в месте и времени, чем мужчины того же возраста. Таким образом, полученные результаты не противоречат имеющимся литературным данным о превалировании сосудистых умеренных когнитивных нарушений у мужчин [1, 28, 84].

Анализ результатов 12-недельного наблюдения пациентов с УКН церебральным атеросклерозом, а также другими факторами СС риска, получавших стабильную терапию, направленную на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов риска, показал наличие связи между окислительными и когнитивными параметрами. Исходно у пациентов отмечались характерные признаки недостаточности эндогенного антиоксидантного потенциала (снижение показателя резистентности ЛП к ПОЛ ниже нормы) и преобладание окислительных реакций над восстановительными (значения уровня предобразованных продуктов ПОЛ и способности ЛП к окислению превышали норму). Через 12 недель наблюдения для показателя

резистентности ЛП к ПОЛ зафиксирована разнонаправленная индивидуальная динамика, что позволило выделить когорты пациентов с позитивными и негативными изменениями ОС. У 55% пациентов с церебральным атеросклерозом и другими СС факторами риска 12-недельная стабильная терапия, направленная на коррекцию основных 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов СС риска, приводила к нормализации показателя резистентности липопротеинов к окислению и улучшению когнитивных показателей: индексов исполнительных функций, внимания и памяти. Тем не менее, почти половина пациентов нуждалась в проведении более агрессивной терапии. Ретроспективный анализ клинических характеристик позволяет предполагать, что индивидуальная траектория окислительного статуса, по-видимому, зависит от множества факторов. Среди которых можно обсуждать модифицируемые коморбидные факторы сосудистого риска, влияющие на состояние ОС организма и их медикаментозную коррекцию [25]. Так в настоящем исследовании отмечена некоторая тенденция к преобладанию частоты СД, дислипидемии у пациентов группы А, а также более частый прием этими пациентами статинов, которые обладают собственным антиоксидантным действием, что оказывало влияние на более выраженную положительную динамику ОС. Напротив, группа Б характеризовалась амнестическим типом УКН (исходное медианное значение ИП было ниже, чем у пациентов из группы А: 8 и 7 баллов для групп А и Б, соответственно, $p < 0,05$), что является неблагоприятным фактором в отношении прогрессирования УКН до деменции. Нельзя исключить, что в группе Б ОС был обусловлен не только с сосудистыми ФР, но и началом развития нейродегенеративного процесса [23, 24].

Наиболее важной находкой этого исследования явилось доказательство однонаправленных изменений когнитивных и окислительных параметров. Так, в группе А с позитивной динамикой ОС (которая проявлялась в виде прироста показателя резистентности ЛП к ПОЛ в среднем, на 22,4 сек, а также стабилизацией окислительных реакций и накопления продуктов ПОЛ) отмечалось улучшение когнитивных показателей преимущественно за счет повышения показателей МоСА индексов, оценивающих внимание, память и исполнительные функции. В группе Б, которую составили пациенты с негативной динамикой ОС, наблюдалось ухудшение со стороны когнитивных показателей, преимущественно за счет снижения показателей исполнительных функций, внимания и памяти (дельта для ИИ, ИВ и ИП составила -0,5, -0,6 и -0,7 баллов, $p < 0,001$ по сравнению с группой А). Проведенный корреляционный анализ также выявил наличие положительной связи умеренной степени выраженности между дельтой показателя резистентности ЛП к ПОЛ и дельтами индексов МоСА, отвечающих за память, внимание и исполнительные функции.

Известно, что в клиническом дебюте цереброваскулярных заболеваний среди КН превалируют нарушения концентрации внимания, памяти и регуляторных когнитивных

функций, что связано с разобщением связи лобных долей с подкорковыми и стволовыми отделами, а также недостатком мозгового кровообращения [74]. Как показало данное исследование, именно дефицит когнитивной сферы, связанной с «лобной» деятельностью (тест соединения букв и цифр, беглость речи, обобщения и др.), а также недостаток внимания и памяти отмечались у пациентов. Кроме того, выявленная взаимосвязь между окислительными нарушениями и показателями внимания, памяти и исполнительных функций может свидетельствовать об уязвимости данных когнитивных функций к процессам свободно-радикального окисления.

Степень атеросклеротического процесса у пациентов обеих групп варьировалась от начального до выраженного поражения артерий, однако взаимосвязь между окислительными и когнитивными нарушениями с учетом тяжести церебрального поражения и оценка церебрального атеросклероза в динамике в рамках данной работы не были запланированы, что можно расценить как ограничение исследования. Известно, что реакции ОС и ишемического каскада потенцируют друг друга [42]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что повышение активности эндогенных антиоксидантов и снижение способности липопротеиновых структур к окислению сопровождаются улучшением корковой перфузии у больных с инфарктами мозга [38]. При этом, положительное действие антиоксидантов на кровоснабжение мозга может быть обусловлено нормализацией процессов сопряжения нейронов и сосудов [8, 11]. В этой связи представляется целесообразным проведение дальнейших, в том числе лонгитудинальных исследований, оценивающих влияние коррекции окислительных нарушений на выраженность атеросклеротического процесса, что позволит расширить как представления о патогенетических механизмах повреждения мозговой ткани, так и возможностях нивелирования сосудистых факторов риска.

В рамках данного исследования удалось выявить, что стабильная базовая 12-недельная терапия, направленная на коррекцию наиболее значимых модифицируемых факторов сосудистого риска, включающая применение статинов с целью профилактики СС рисков имеет преимущества в отношении коррекции окислительных и когнитивных нарушений по сравнению с терапией без применения статинов. У пациентов Группы 1 (принимавших статины) на момент включения в исследование были выявлены более выраженные проявления ОС, что выразилось в значительном снижении значения медианного показателя резистентности ЛП к ПОЛ (35,85 против 43,0 сек, $p < 0,05$) по сравнению с Группой 2 (не принимавшие статины), соответственно. Также у них определялись более низкие исходные значения показателей когнитивных функций: медианный показатель общего балла МоСА-теста составил 22 против 23 баллов, $p < 0,05$, ИИ – 8 против 9 баллов, $p < 0,05$, ИВ 13 против 15 баллов, $p < 0,05$ для пациентов Группы 1 и 2, соответственно. Это может быть связано с более выраженными сосудистыми

нарушениями у данной группы пациентов за счет преобладания таких расстройств как СД, дислипидемия и ОНМК в анамнезе [52].

Проведенная терапия позволила добиться улучшения окислительных показателей только в Группе 1, где пациенты получали статины и на момент включения в исследование характеризовались более выраженным ОС. Так у пациентов 1 группы отмечено статистически значимое превосходство по увеличению длительности латентного периода ХЛ (дельта показателя резистентности ЛП к ПОЛ составила 25,9 против 3,5 сек, $p < 0,05$) и статистически значимое превосходство в отношении снижения способности ЛП к окислению (дельта показателя составила -13,6 против 39,1 мВ, $p < 0,05$ для групп 1 и 2, соответственно). Первый показатель отражает эндогенный антиоксидантный потенциал, его прирост свидетельствует о способности применяемой терапии защищать липопротеины плазмы крови от Fe^{2+} -индуцированного липидного перекисления, в то время как динамика второго показателя демонстрирует снижение активности процессов ПОЛ на фоне лечения [77]. Наблюдаемый в Группе 1 антиоксидантный эффект, по-видимому, был опосредован приемом статинов, поскольку по другим компонентам базовой терапии группы между собой не различались.

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными литературы о том, что статины обладают способностью повышать продукцию NO [179], ингибировать ключевые прооксидантные ферменты (НАДФН оксидазу) [169, 228], активировать антиоксидантные ферменты (каталазу [168], глутатионпероксидазу [145], супероксиддисмутазу [142, 172, 235]) и снижать синтез высокореактивного соединения малонового диальдегида в результате перекисного окисления липидов полиненасыщенных жирных кислот [179]. Известно, что более высокие циркулирующие концентрации антиоксидантных ферментов связаны со значительным снижением риска ишемической болезни сердца [97]. Таким образом, динамика окислительных показателей, отмеченная в проведенном исследовании, может быть обусловлена в том числе регуляцией активности про- и антиоксидантных ферментов на фоне применения статинов, что подтверждает способность статинов положительно влиять на окислительно-восстановительный гомеостаз.

Стабильная 12-недельная терапия, направленная на коррекцию основных факторов СС риска, привела к позитивным сдвигам в когнитивном статусе пациентов. При этом пациенты Группы 1, получавшие статины, по двум доменам продемонстрировали лучшую динамику показателей по сравнению с группой сравнения. Так в Группе 1 прирост показателей, отвечающих за внимание и отсроченное воспроизведение (память) был значительно выше, чем в Группе 2 и составил 1,5 против 0,1 балла для ИВ, $p < 0,05$ и 0,9 против 0,2 балла для ИП, $p < 0,05$ (для Групп 1 и 2, соответственно).

Многочисленные рандомизированные исследования эффективности и безопасности статинов не выявили какого-либо повышенного риска развития когнитивного дефицита у пациентов, получавших статины по сравнению с плацебо. Напротив, наблюдательные исследования иногда показывают связь между приемом статинов и когнитивными нарушениями. В некоторых недавних исследованиях применение статинов связывают с большей частотой когнитивных нарушений [130], снижением уровня витамина E и убихинона (коэнзима Q10) [237], а также отмечают отсутствие клинического улучшения у больных с деменцией [85]. Однако, трудно доказать, что связь между приемом статинов и когнитивными нарушениями является истинной причинно-следственной связью, а не эффектом дополнительных факторов, в частности медицинских состояний, которые, собственно, и являются показанием для назначения статинов. Выявить такие различия не всегда бывает легко, и, вероятно, это объясняет, почему результаты наблюдательных исследований связи статинов с когнитивными функциями столь изменчивы. Каждому исследованию, предполагающему наличие связи, можно противопоставить другое, указывающее на отсутствие такой связи. Недавно опубликованный анализ Zh. Zhou показывает отсутствие связи между приемом статинов и деменцией, умеренными когнитивными нарушениями или снижением когнитивных функций [143]. Отдельные исследования демонстрируют, что применение статинов сопровождается улучшением показателей внимания [281], а также способствует замедлению прогрессирования снижения памяти у пациентов с УКН [240]. Основываясь на полученных нами результатах и большом количестве предыдущих данных, понижение уровня липидов в краткосрочной перспективе у пациентов с УКН, как минимум, не приводит к ухудшению когнитивных функций. Ранее упоминалось о возможности повышенного риска обратимых когнитивных нарушений на фоне приема липофильных, но не гидрофильных статинов [149, 229]. Среди 34 пациентов, принимавших статины в нашем исследовании, подавляющее большинство, 29 человек (85,3%) принимали аторвастатин и симвастатин, которые легче проникают через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, полученные результаты нашего исследования не показали негативного влияния на когнитивные функции статинов, в том числе, относящихся к гидрофильной группе. Наши результаты соотносятся с широкомасштабным исследованием, показавшим, что статины, будь то липофильные или гидрофильные, не влияли на изменения в познании или на отдельные домены умственной деятельности, такие как память, речевые способности или исполнительные функции во время длительного наблюдения [143].

Недавние метаанализы и систематические обзоры, оценивающие накопленный опыт применения статинов за последние несколько десятилетий, показали не только отсутствие взаимосвязи между приемом статинов и когнитивным ухудшением, но, наоборот, потенциальную пользу в виде предотвращения ухудшения когнитивных функций [87, 128, 242,

271, 281]. В частности, отмечено положительное влияние статинов на прогрессирование болезни Альцгеймера, в виде 29% снижения риска (отношение рисков 0,71; 95% ДИ 0,61–0,82) [128, 281]. Имеются данные, что некоторые представители группы статинов обладают способностью ослаблять амилоидогенез [233] и оказывать профилактический эффект при нейродегенеративных деменциях [243, 271]. На различных экспериментальных моделях, включая исследования *in silico*, показаны определенные нейропротекторные эффекты статинов, что выглядит многообещающе с точки зрения альтернативной терапии когнитивных нарушений [128, 174, 227].

В настоящем краткосрочном исследовании группа пациентов, получавшая статины, отличилась позитивными изменениями наиболее динамичного когнитивного домена – уровня внимания. Известно, что благоприятные эффекты статинов проявляются очень рано, но ранние эффекты связаны не с основным механизмом действия статинов, снижением концентрации специфических фракций холестерина, а другими механизмами, обычно описываемыми как плейотропные эффекты [203, 256].

Улучшение внимания и отсроченного воспроизведения одновременно с редукцией ОС позволяет предполагать, что наиболее динамичные нейрокогнитивные эффекты статинов могут быть связаны с их антиоксидантным действием [218, 267].

МоСА-тест широко применяется в качестве скринингового инструмента для диагностики когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и других формах деменции [171, 191, 201, 215, 220, 272], а индексы МоСА активно используются для диагностики КН при различных заболеваниях [109, 137, 214, 236].

Одним из преимуществ этого теста является возможность оценки памяти при отсроченном воспроизведении как при свободном воспоминании (без подсказок), так и при использовании подсказок нескольких типов, в виде индекса памяти (ИП), предложенным к использованию P. Julayanont [192]. ИП может использоваться с прогностической целью для выявления пациентов с повышенным риском перехода УКН в деменцию, о чем свидетельствуют низкие значения ИП (менее 7 баллов) и, особенно, сочетание низких значений ИП (менее 7 баллов) и МоСА-total (менее 20 баллов). Если при амнестическом типе КН, характерном для БА, пациенты плохо называют слова при отсроченном воспроизведении даже с учетом подсказок в виде категориального напоминания или множественного выбора, то при деменции преимущественно сосудистого генеза, припоминание слов значительно улучшается при использовании подсказок. В исследовании, проведенном в Кливлендской клинике в 2017 г была показана корреляция между показателем ИП и объемом гиппокампа, снижение которого наблюдается при БА и используется в качестве дифференцирующего признака при различных видах деменции. Показано, что низкие баллы ИП могут свидетельствовать об атрофии гиппокампа и служить причиной более глубокого обследования для изучения потенциальных причин когнитивного снижения [254].

В нашем исследовании принимали участие пациенты с УКН (18-25 баллов MoCA), при этом значения ИП исходно находились в интервале от 3 до 13 баллов. Выделение подгрупп в зависимости от исходного балла ИП менее 7 баллов (группа I) и ИП 7 и более баллов (группа II) позволили нам оценить влияние 3-месячной стабильной сосудистой терапии, направленной на коррекцию основных факторов СС риска на динамику окислительных и когнитивных нарушений у пациентов с высоким риском перехода УКН в деменцию по сравнению с остальными пациентами. Отмечено, что положительная динамика ОС в виде значительного прироста показателя Резистентность ЛП к ПОЛ наблюдалась только в группе II (увеличение медианного значения на 12 сек, $p < 0,05$). Аналогично когнитивные показатели претерпевали положительную динамику только в группе II, что проявлялось в виде значимого повышения медианных значений ИИ, ИВ и ИП (прирост на 1-3 балла, $p < 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать о наличии более серьезного повреждения сосудов головного мозга, который носит необратимый характер или предположить о начальной стадии нейродегенеративного заболевания у пациентов I группы. Наличие положительного отклика на терапию у пациентов II группы свидетельствует о хороших перспективах терапевтического вмешательства у этой категории пациентов, своевременное применение которого может не только уменьшить проявления КН, но и, возможно, отложить выраженное когнитивное снижение, связанное, в том числе с возрастом. Следует отметить, что средний возраст пациентов группы I превышал таковой у пациентов II группы на 8 лет, $p < 0,05$, составив $67,2 \pm 3,4$ лет, что подтверждает влияние возраста на формирование необратимых изменений в организме, приводящих к снижению когнитивных функций.

Проведенный дополнительный анализ взаимосвязи между окислительными и когнитивными нарушениями у пациентов с неблагоприятным прогнозом перехода УКН в деменцию выявил, что доля пациентов с ИП менее 7 баллов превалировала в группе с негативной динамикой ОС при исходном обследовании (41,6% против 6,9% пациентов). Через 3 месяца доля пациентов с ИП менее 7 баллов в группе с негативной динамикой ОС возросла на 14,6%, а в группе с позитивной динамикой ОС – уменьшилась на 5,2%. Полученные данные дополняют описанные выше результаты о наличии корреляционной связи между когнитивными и окислительными нарушениями у пациентов с ЦА. Кроме того, отмечено, что стабильная сосудистая терапия, проведенная в течение 3-х месяцев, оказывала некоторое положительное влияние в том числе на пациентов из подгруппы с негативной динамикой ОС, что проявлялось в виде тенденции к снижению доли пациентов (с 10,4% до 4,2%), имеющих наибольшие риски перехода УКН в деменцию, а именно сочетание среднего балла ИП менее 7 и MoCA-Total менее 20 баллов. Однако, для подтверждения данных результатов требуется проведение дополнительных исследований.

Проведенный статистический анализ выявил, что на прогрессию когнитивных нарушений оказывает влияние как более старший возраст, так и низкое значение ИП (менее 7 баллов), а на прогрессию окислительных нарушений – только низкое значение ИП. При этом пол не оказывал существенного влияния на оцениваемые показатели. При расчете вероятности неблагоприятного прогноза в виде усиления мнестического дефицита отмечено возрастание риска почти в 21 раз у пациентов с исходным ИП менее 7 баллов и возрастание риска в 30 раз у 75-летних пациентов по сравнению с 45-летними. При расчете вероятности неблагоприятного прогноза в виде усиления ОС отмечено возрастание риска в 16 раз у пациентов с исходным ИП менее 7 баллов.

Полученные результаты подтверждают, что выраженность оксидативного стресса нарастает при прогрессировании когнитивных нарушений, однако не указывают на то, что окислительные нарушения первичны по отношению к когнитивному дефициту. Анализируя имеющиеся данные, можно предположить обратную закономерность, а именно, что более выраженные когнитивные нарушения сопровождаются значительным снижением резерва эндогенной антиоксидантной системы, который минимален у пациентов с КН амнестического типа. Очевидно, что пациенты с деменцией, для которых характерны значительные патологические изменения, требуют проведения более агрессивной терапии, направленной в том числе на коррекцию проявлений оксидативного стресса, что служит основанием для планирования дальнейших исследований.

Ограничением настоящего обсервационного исследования является неоднородность сравниваемых групп по категориям риска СС заболеваний, а также отсутствие запланированного контроля за достижением целевых уровней липидов. Исследуемая выборка пациентов помимо статинов получала также другие лекарственные средства, которые могли оказывать влияние на результаты терапии. Кроме того, период наблюдения был ограничен 3 месяцами, а для долгосрочного прогнозирования эффектов лечения пациентов с УКН на фоне СС заболеваний требуется проведение исследования большей длительности. Также следует отметить, что в проспективное когортное исследование не включались пациенты старше 75 лет, с психическими заболеваниями и злоупотребляющие алкоголем; а именно у этой категории пациентов был выявлен повышенный риск когнитивных нарушений на фоне терапии статинами [122, 241, 249, 264].

С практической точки зрения ценно, что использование рутинной лечебной стратегии в виде стабильной 3-месячной терапии, направленной на коррекцию основных факторов СС рисков, позволило обеспечить предотвращение сосудистых катастроф у пациентов, а также уменьшить проявления оксидативного стресса и когнитивного дефицита. Учитывая, что динамика КН носит однонаправленный характер с окислительными нарушениями, оценку

индекса памяти МоСА можно использовать с прогностической целью. При наличии сосудистых КН добавление в комплексную терапию препаратов, направленных на коррекцию ОС, может быть оправданным, особенно у тех пациентов, у которых отсутствует положительная динамика КН на фоне применения только гипотензивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сосудистыми рисками отмечается мультифокальное расстройство когнитивных функций с доминирующим нарушением в виде дефицита исполнительных функций, внимания и отсроченного воспроизведения/памяти (снижение на 48-52,8%) без гендерной дифференцировки.

2. У больных с церебральным атеросклерозом и другими сосудистыми факторами риска выявлены значительные признаки оксидативного стресса в виде снижения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов, повышения показателя уровня преобразованных продуктов перекисного окисления липидов и повышения показателя способности липопротеинов к окислению).

3. Установлено, что 12-недельная стабильная терапия, направленная на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, способствует улучшению состояния эндогенной антиоксидантной системы.

4. Индивидуальная положительная динамика при коррекции оксидативного стресса сопровождается улучшением когнитивных показателей в виде прироста среднего значения индекса исполнительных функций, индекса внимания, индекса памяти по сравнению с группой пациентов с негативной динамикой оксидативного стресса, где отмечено снижение аналогичных показателей.

5. Между показателем оксидативного стресса и отдельными когнитивными доменами имеется положительная связь умеренной степени выраженности: индекс корреляции между показателем резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов и индексом исполнительных функций составил $r=0,3$, с индексом внимания: $r=0,6$ и индексом памяти: $r=0,6$.

6. Применение статинов в течение 12 недель оказывает благоприятное воздействие как на окислительные, так и на когнитивные показатели в виде повышения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов, а также повышению индексов внимания и памяти по сравнению с группой пациентов, не получавших статины.

7. Для пациентов с исходным индексом памяти (по MoCA) менее 7 баллов характерно быстрое (в течение 3-х месяцев) нарастание окислительных и когнитивных нарушений. Вероятность усиления мнестического дефицита у пациентов данной группы возрастает в 21 раз, а проявлений оксидативного стресса – в 16 раз по сравнению с пациентами с исходным индексом памяти ≥ 7 баллов (ANOVA).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целевой группой для выявления умеренных КН согласно настоящему исследованию, являются пациенты, имеющие факторы СС риска в возрасте 55 лет.
2. Оптимальный возраст для инициации стратегий вторичной профилактики КН составляет 55-65 лет, когда наблюдаются относительно стабильные показатели когнитивных функций.
3. Мужчины с наличием факторов СС риска в среднем возрасте могут быть более подвержены снижению когнитивных функций в пожилом возрасте, в связи с чем должны находиться под более тщательным наблюдением. Вместе с тем, важность лечения ССЗ и коррекции факторов риска как для женщин, так и для мужчин является неоспоримой.
4. Индексы памяти, внимания и исполнительных функций, коррелирующие с выраженностью окислительного стресса, могут быть рекомендованы в качестве инструмента для оценки эффективности терапии, направленной на коррекцию сосудистых факторов риска.
5. Применение 12-недельного курса статинов (преимущественно в средних дозах) с целью улучшения показателей внимания и памяти может быть рекомендовано пациентам с умеренными КН на фоне ССЗ, нуждающихся в терапии сосудистых рисков.
6. Пациентам с индексом памяти менее 7 баллов рекомендуется незамедлительное назначение терапии более широкого спектра, включая терапевтические стратегии, направленные на профилактику и коррекцию когнитивных и окислительных нарушений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АФК – активные формы кислорода

ВВП - валовой внутренний продукт

ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – индекс исполнительных функций МоСА

ИП – индекс памяти МоСА

ИВ – индекс внимания МоСА

ИР – индекс речи МоСА

ИО – индекс ориентации МоСА

ИЗ – индекс зрительно-конструктивных навыков МоСА

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛП – липопротеины

МАГ – магистральные артерии головы

РНК – рибонуклеиновая кислота

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОС – оксидативный (окислительный) стресс

ПП ПОЛ – преобразованные продукты перекисного окисления липидов

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКР – сосудистые когнитивные расстройства

СС – сердечно-сосудистый

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ХЛ – хемилюминесценция

ЦНС – центральная нервная система

SMD – стандартизированная разность средних

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза,

$M \pm SD$ – среднее значение и доверительный интервал

MED – медиана

MedDRA - Медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности, от англ. Medical Dictionary for Regulatory Activities

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, от англ. Montreal Cognitive Assessment

NO – оксид азота

OR – отношение шансов, от англ. odds ratio

Q1, Q3 – квартиль 1, квартиль 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко, Ю.В. Когнитивные и эмоциональные расстройства у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией / Ю.В. Абраменко, Н.А. Яковлев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 70-4.
2. Алфёрова, В.И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №. 1. – С. 96-105.
3. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения / Е.Н. Дудинская, Л.В. Мачехина, К.А. Ерусланова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. S3. – С. 7-15.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-218.
5. Асташкин, Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика и возможности терапии / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Фарматека. – 2015. – №. 9. – С. 88-95.
6. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. –Т. 9. –№. 3.– С. 20-25.
7. Боголепова, А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией / А.Н. Боголепова // Лечение заболеваний нервной системы. – 2011. – Т. 3. – №. 8. – С. 16-21.
8. Боголепова, А.Н. Патогенетические подходы к терапии хронической цереброваскулярной недостаточности / А.Н. Боголепова // Нервные болезни. – 2019. – №. 3. – С. 16-20.
9. Боголепова, А.Н. Пирибедил в лечении пациентов с хронической ишемией мозга и когнитивными нарушениями / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова // Врач. – 2016. – №. 4. – С. 58-63.
10. Боголепова, А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2020. – Т. 120. – №. 8. – С. 133-139.
11. Боголепова, И.Н. Старение мозга мужчин и женщин: монография / И.Н. Боголепова, Л.И. Малофеева, П.А. Агапов. – Москва: ФГБНУ НЦН, 2019. – 168 с. – ISBN: 978-5-907036-33-8. – Текст : непосредственный.

12. Бородулин, В.И. К научным итогам XX века: роль отечественных исследователей в разработке проблемы атеросклероза / В.И. Бородулин, А.В. Тополянский // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – №. 11. – С. 70-73.
13. Бубнова, М.Г. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, А.Д. Деев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – №. 1 (30). – С. 5-16.
14. Булгакова, С.В. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера / С.В. Булгакова, П.И. Романчук, А.Н. Волобуев // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – №. 6. – С. 112-128.
15. Варакин, Ю.Я. Возможность предупреждения развития и прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с первичной хронической цереброваскулярной патологией / Ю.Я. Варакин // Нервные болезни. – 2012. – №. 4. – С. 39-45.
16. Вклад профессора В. И. Калмыковой в изучение патогенеза атеросклероза (к 90–летию со дня рождения) / В.И. Подзолков, О.Л. Белая, Т.А. Сафронова, А.Е. Покровская // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – Т. 26. – №. 5. – С. 377-379.
17. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Сергиенко, А.Е. Семенова, В.П. Масенко [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 47. – №. 8. – С. 4-7.
18. Возрастная динамика когнитивных функций у лиц 50–85 лет / В.В. Захаров, И.Ю. Савушкина, Э.А. Мхитарян [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30. – №. 3. – С. 450-456.
19. Волкова, М.В. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа / М.В. Волкова, Ю.И. Рагино // Атеросклероз. – 2022. – Т. 17. – №. 4. – С. 79-92.
20. Волык, А.В. Демографическое «сжатие» и постарение населения / А.В. Волык, С.Р. Свиначенко, А.С. Сиделева. – Текст: непосредственный // Лучшая исследовательская работа 2022: материалы V Международного научно-исследовательского конкурса / Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.). – Пенза, 2022 г. – С. 36-40.
21. Воробьева, О.В. Влияние возраста и гендера на характеристики нарушения когнитивных функций у пациентов с факторами сердечно–сосудистого риска. / О.В. Воробьева, А.А. Пилипович, К.В. Никулина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 6. – С. 85-92.

22. Воробьева, О.В. Возможности антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга и профилактике острых дисгемий / О.В. Воробьева // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12. – №. 11. – С. 32-35.
23. Воробьева, О.В. Окислительный стресс – целевая мишень для профилактики и лечения спорадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и артериальной гипертензией / О.В. Воробьева // Нервные болезни. – 2020. – №. 2. – С. 80-84.
24. Воробьева, О.В. Соотношение окислительного стресса и умеренных когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования / О.В. Воробьева, К.В. Никулина, В.В. Фатеева // Эффективная фармакотерапия – 2022. – Т. 18. – №. 23. – С. 12-19.
25. Воробьева, О.В. Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией / О.В. Воробьева, Ж.М. Сизова, Л.М. Богатырева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – №. 2. – С. 52-59.
26. Ганькова, И.В. Место ультразвуковых методов исследования в определении показаний для операции и выборе тактики лечения у пациентов со стеноокклюзирующим атеросклерозом артерий головного мозга / И.В. Ганькова, Е.А. Бартош // Лечебное дело. – 2018. – Т. 5. – № 63. – С. 52-60.
27. Всемирная организация здравоохранения. Проект глобального плана действий сектора общественного здравоохранения по реагированию на деменцию. Доклад Генерального директора от 3 апреля 2017 г. // Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274884/A70_28-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения: 24.05.2023).
28. Голованова, Е.Д. Факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний и темп старения у лиц мужского пола в зрелом возрасте / Е.Д. Голованова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2009. – №. 1. – С. 16-20.
29. Гуревич, В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 4. – С. 16-23.
30. Дамулин, И.В. Умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза / И.В. Дамулин, А.А. Струценко // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – №. 10. – С. 28-31.
31. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №. 2. – С. 104-112.

32. Деменция. Основные факты, 12.03.2023. Всемирная организация здравоохранения: глобальный веб-сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения: 24.05.2023).
33. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) / Н.Г. Незнанов, Н.М. Залуцкая, Е.Е. Дубинина [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. ВМ Бехтерева. – 2013. – Т. 4. – С. 31-8.
34. Камчатнов, П.Р. Церебральная гипоперфузия и когнитивные нарушения / П.Р. Камчатнов, К.А. Зайцев // Фарматека. – 2010. – №. 13. – С. – 48-53.
35. Карева, Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – №. 2. – С. 48-59.
36. Кисляк, О.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом / О.А. Кисляк, Н.В. Малышева, Н.Н. Чиркова // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. – №. 3. – С. 3-11.
37. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека / А.М. Чаулин, Л.С. Карсян, Е.В. Григорьева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 11. – С. 66-75.
38. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, М.А. Домашенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №. 4. – С. 55-63.
39. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №. 2. – С. 6-29.
40. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта / П.Р. Камчатнов, Р.А. Черемин, Л.А. Скипаева, А.В. Чугунов // Therapy. – 2022. – Т. 8. – №. 9. – С. 152-162.
41. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста / Н.Н. Яхно, О.Н. Ткачева, С.И. Гаврилова [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2022. – №. 1. – С. 6-16.
42. Котова, О.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии / О.В. Котова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №. 32. – С. 64-70.
43. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: от патогенеза к лечению / О.С. Левин // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8. – №. 4. – С. 8-15.

44. Левин, О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О.С. Левин // Неврология/ревматология. – 2009. – Т. 11. – №. 2. – С. 55-61.
45. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ») / Н.Н Яхно, В.В Захаров, Е.Я Страчунская [и др.] // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17. – №. 4. – С. 49-55.
46. Максимова, М.Ю. Окислительный стресс и перспективы нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения / М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова, Т.Н. Шарыпова // Фарматека. – 2015. – №. 10. – С. 63-69.
47. Междисциплинарные исследования сознания: 30 лет спустя / Е.П. Велихов, А.А. Котов, В.А. Лекторский, Б.М. Величковский // Вопросы философии. – 2018. – №. 12. – С. 5-17.
48. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессах / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, В.И. Капелько [и др.] // Биохимия. – 2007. – Т. 72. – №. 10. – С. 1330-1341.
49. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации / Е.В. Мельникова, А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Г.Е. Иванова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 2-1. – С. 8-13.
50. Насонов, Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №. 5. – С. 4-12.
51. Нестеров, Ю.В. Влияние гипертермии на активность каталазы, супероксиддисмутазы и свободнорадикальных процессов в лёгочной ткани разновозрастных крыс / Ю.В. Нестеров, А.С. Чумакова. – Текст: непосредственный // Молодые учёные в решении актуальных проблем современной физиологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции / Издательский дом «Астраханский университет». – Астрахань, 2020. – С. 35-37.
52. Никулина, К.В. Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования / К.В Никулина, О.В. Воробьева, В.В. Фатеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. 25-32.
53. Окислительный стресс при старении / Н.К. Зенков, П.М. Кожин, А.В. Чечушков [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – №. 1. – С.10-22.
54. Окислительный стресс у подростков с лабильной артериальной гипертензией / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.В. Осипова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2009. – Т. 24. – №. 3–1. – С. 25-27.

55. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения / Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова, Ю.Я. Варакин [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – Т. 8. – №. 1. – С. 30-33.
56. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. / В.А. Парфенов; – Москва: ИМА–ПРЕСС, 2017. – 128 с. – ISBN: 978-5-904356-32-3. – Текст : непосредственный.
57. Парфенов, В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта: оптимизация антиромбоцитарной терапии / В.А. Парфенов // *Нервные болезни*. – 2009. – №. 4. – С. 3-7.
58. Патогенез атерогенных нарушений у детей. Обоснование стрессовой теории атеросклероза / Е.В. Неудахин, А.Г. Притыко, Т.В. Кожанова [и др.] // *Атеросклероз – дорога жизни от зачатия до старости: глава в книге. Электрон. версия. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_49275454_10599801 (дата обращения 24.05.2023). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.*
59. Полиморфизм генов ренин–ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н.П. Дорофеева, А.А. Кастанаян, С.В. Шлык [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2005. – Т. 11. – №. 4. – С. 235-238.
60. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2015. – Т. 14. – №. 1. – С. 30-34.
61. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты / М.М. Танащян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – Т. 7. – №. 4. – С. 4-9.
62. Профилактика развития деменции: о чем должен знать каждый? / В.Ю. Лобзин, А.Ю. Емелин, М.М. Одинак [и др.] // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. – 2021. – Т. 40. – №. S4. – С. 75-80.
63. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ–РФ–2) / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2019. – Т. 15. – №. 4. – С. 450-466.
64. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. /

- Э.А. Мхитарян, Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 3. – С. 44-53.
65. Результаты поиска по ключевому слову «cognitive impairment» // Национальная медицинская библиотека США: офиц. сайт. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cognitive+impairment> (дата обращения: 01.03.2023).
66. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии / И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.100-117.
67. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – №. 3. – С. 144-159.
68. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии / Е.В. Гнедовская, А.А. Логвиненко, О.С. Андреева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – №. 1. – С. 20-24.
69. Соловьева, Э.Ю. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации / Э.Ю. Соловьева, Д.Т. Чипова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 8. – С. 105-111.
70. Соловьева, Э.Ю. Патогенетические подходы к терапии когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом / Э.Ю. Соловьева, Э.Д. Джутова, В.С. Князева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – №. 7. – С. – 85-93.
71. Состояние системного окислительного статуса при болезни Паркинсона / Т.Н. Федорова, А.А. Логвиненко, В.В. Полещук ВВ, С.Н. Иллариошкин // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34. – №. 4. – С. 344-349.
72. Список клинических исследований по теме «когнитивные нарушения» // Реестр клинических испытаний Национальной медицинской библиотеки США: офиц. сайт. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cognitive+Impairment&term=&cntry=RU&state=&city=&dist=> (дата обращения 24.05.2023).
73. Способы моделирования атеросклероза у кроликов / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова [и др.] // Современные проблемы науки и образования: науч.-практ. рецензируемый журн. 2020, №. 5. С. 1-14. Электрон. версия. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_44170949_55862100.pdf (дата обращения 24.05.2023). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

74. Старчина, Ю.А. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии / Ю.А. Старчина, В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – Т. 3. – С. 8-18.
75. Трофимова, Е.О. Анализ рынка препаратов для лечения деменции в России / Е.О. Трофимова, Н.В. Извеков // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2019. – №. 9. – С. 16-25.
76. Федин, А.И. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий / А.И. Федин, Е.В. Старых, О.А. Баранова // Лечебное дело. – 2018. – №. 1. – С. 66-71.
77. Федорова, Т.Н. Оценка антиоксидантного действия ноотропного дипептида ноопепт на модели Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови человека *in vitro* / Т.Н. Федорова, К.С. Ус, Р.У. Островская // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24. – №. 1. – С. 69-73.
78. Фотекова, Т.А. Половые различия в состоянии высших психических функций в поздней взрослости / Т.А. Фотекова, А.О. Кичеева, Е.Н. Власова // Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. – 2020. – Т. 9. – №. 2-1. – С. 90-99.
79. Хирургическое лечение стенозирующих поражений магистральных артерий головного мозга в условиях нейрохирургического стационара: клинические рекомендации: утверждены на XXXVIII Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России от 17 апреля 2014 // Ассоциация нейрохирургов России. Электрон. версия. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/stenosis.pdf> (дата обращения 24.05.2023).
80. Цой, И.В. Окислительный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Цой Ирина Владимировна; науч. рук. Старых Е.В.; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». – Москва, 2020. – 145 с.
81. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – №. 7. – С. 37-41.
82. ЭПОХА–АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 1S. – С. 34-42.
83. Яхно, Н.Н. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – Т. 106. – №. 2. – С. 58-62.

84. Abi-Ghanem, C. Androgens' effects on cerebrovascular function in health and disease / C. Abi-Ghanem, L.S. Robison, K.L. Zuloaga // *Biology of sex Differences*. – 2020. – Vol. 11. – Iss. 35. – P. 10-18.
85. Action of Simvastatin in improving cognitive functions in vascular dementia / T. Lazashvili, T. Silagadze, V. Kapetivadze [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2021. – Vol. 313. – P. 98-101.
86. Activation of PPAR- γ by pioglitazone attenuates oxidative stress in aging rat cerebral arteries through upregulating UCP2 / P. Wang, B. Li, G. Cai [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2014. – Vol. 64. – Iss. 6. – P. 497-506.
87. Adhikari, A. Association between statin use and cognitive function: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies / A. Adhikari, S. Tripathy, S. Chuzi [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2021. – Vol. 15. – Iss. 1. – P. 22-32.
88. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension / P. Toth, Z. Tucsek, D. Sosnowska [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2013. – Vol. 33. – Iss. 11. – P. 1732-1742.
89. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection / P. Toth, S. Tarantini, Z. Springo [et al.] // *Aging Cell*. – 2015. – Vol. 14. – Iss. 3. – P. 400-408.
90. Aging exacerbates obesity-induced oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue in mice: a paracrine mechanism contributing to vascular redox dysregulation and inflammation / L.C. Bailey-Downs, Z. Tucsek, P. Toth [et al.] // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 68. – Iss. 7. – P. 780-792.
91. Aging exacerbates pressure-induced mitochondrial oxidative stress in mouse cerebral arteries / Z. Springo, S. Tarantini, P. Toth [et al.] // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 70. – Iss. 11. – P. 1355-1359.
92. Altered plasma versus vascular biopterins in human atherosclerosis reveal relationships between endothelial nitric oxide synthase coupling, endothelial function, and inflammation / C. Antoniades, C. Shirodaria, M. Crabtree [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – Iss. 24. – P. 2851-2859.
93. Alzoubi, K.H. Edaravone protects from memory impairment induced by chronic L-methionine administration / K.H. Alzoubi, Z.O. Aburashed, F. Mayyas // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2020. – Vol. 393. – Iss. 7. – P. 1221-1228.
94. Amarenco, P. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention / P. Amarenco, J. Labreuche // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8. – Iss. 5. – P. 453-463.

95. Amyloid beta induces oxidative stress-mediated blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy / A. Carrano, J.J. Hoozemans, S.M. van der Vies [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2011. – Vol. 15. – Iss. 5. – P. 1167-1178.
96. Anstey, K. J. Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: review and meta-analysis / K.J. Anstey, K. Ashby-Mitchell, R. Peters // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2017. – Vol. 56. – Iss. 1. – P. 215-228.
97. Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: meta-analyses of observational studies / G. Flores-Mateo, P. Carrillo-Santistevan, R.G. Elosua [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2009. – Vol. 170. – Iss. 2. – P. 135-147.
98. Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a novel target molecule for cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion / K. Toyama, N. Koibuchi, K. Uekawa [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2014. – Vol. 34. – Iss. 3. – P. 616-625.
99. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: a systematic review and meta-analysis / D.G. Loughrey, M.E. Kelly, G.A. Kelley [et al.] // *JAMA otolaryngology-head & neck surgery*. – 2018. – Vol. 144. – Iss. 2. – P. 115-126.
100. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort / R.F. Gottesman, M.S. Albert, A. Alonso [et al.] // *JAMA neurology*. – 2017. – Vol. 74. – Iss. 10. – P. 1246-1254.
101. Astaxanthin protects cognitive function of vascular dementia / N. Zhu, X. Liang, M. Zhang [et al.] // *Behavioral and Brain Functions*. – 2020. – Vol. 16. – Iss. 1. – P. 10.
102. Atherosclerosis and risk for dementia / M. van Oijen, F.J. de Jong, J.C. Witteman [et al.] // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2007. – Vol. 61. – Iss. 5. – P. 403-410.
103. Atherosclerosis is attenuated by limiting superoxide generation in both macrophages and vessel wall cells / A.E. Vendrov, Z.S. Hakim, N.R. Madamanchi [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2007. – Vol. 27. – Iss. 12. – P. 2714-2721.
104. Atorvastatin and simvastatin protects cognitive impairment in an animal model of sepsis / P.C. Alexandre, P.A. Reis, D. Joana [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – Iss. 4. – P. 11-59.
105. Bäck, M. Leukotriene receptors in atherosclerosis / M. Bäck, G.K. Hansson // *Annals of medicine*. – 2006. – Vol. 38. – Iss. 7. – P. 493-502.
106. Biessels, G.J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications / G.J. Biessels, F. Despa // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14. – Iss. 10. – P. 591-604.

107. Biessels, G.J. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines / G.J. Biessels, R.A. Whitmer // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63. – Iss. 1. – P. 3-9.
108. Broderick, J.P. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials / J.P. Broderick, O. Adeoye, J. Elm // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – Iss. 7. – P. 2007-2012.
109. Cancer History Is Associated with Slower Speed of Cognitive Decline in Patients with Amnesic Cognitive Impairment / R.I. Castillo-Passi, R.C. Vergara, N.K. Rogers [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2022. – Vol. 87. – Iss. 4. – P. 1695-1711.
110. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults / D. Knopman, L.L. Boland, T. Mosley [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56. – Iss. 1. – P. 42-48.
111. Carotid artery atherosclerosis is correlated with cognitive impairment in an elderly urban Chinese non-stroke population / J. Xiang, T. Zhang, Q.W. Yang [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2013. – Vol. 20. – Iss. 11. – P. 1571-1575.
112. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study / J.R. Romero, A. Beiser, S. Seshadri [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – Iss. 5. – P. 1590-1596.
113. Carotid atherosclerosis among middle-aged individuals predicts cognition: a 10-year follow-up study / H.F. Lin, L.C. Huang, C.K. Chen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 314. – P. 27-32.
114. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function / W. Zhong, K.J. Cruickshanks, C.R. Schubert [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 224. – Iss. 2. – P. 506-510.
115. Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects – the Tromsø study / K.A. Arntzen, H. Schirmer, S.H. Johnsen [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2012. – vol. 33. – Iss. 2. – P. 159-165.
116. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease / C.R. Wendell, A.B. Zonderman, E.J. Metter [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – Iss. 10. – P. 3180-3185.
117. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study / P. Komulainen, M. Kivipelto, T.A. Lakka [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2007. – Vol. 28. – Iss. 4. – P. 207-213.
118. Carotid intima-media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults / J.H. Moon, S. Lim, J.W. Han [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 1024-1030.
119. Carotid intima-media thickness, cognitive performance and cognitive decline in stroke-free middle-aged and older adults. The atahualpa project / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, B.Y. Recalde, V.J. Del Brutto // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 29. – Iss. 2. – P. 104576.

120. Carotid plaque as a predictor of dementia in older adults: The Three–City Study / L. Carcaillon, M. Plichart, M. Zureik [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2015. – Vol. 11. – Iss. 3. – P. 239-248.
121. Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study / K. Sander, H. Bickel, H. Förstl [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. – 2010. – Vol. 25. – Iss. 4. – P. 389-394.
122. Cham, S., Koslik H.J, Golomb B.A. Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: a case series / S. Cham, H.J Koslik, B.A. Golomb // *Drug safety–case reports*. – 2016. – Vol. 3. – Iss. 1. – P. 1-13.
123. Chronic high pressure–induced arterial oxidative stress: involvement of protein kinase C–dependent NAD (P) H oxidase and local renin–angiotensin system / Z. Ungvari, A. Csiszar, P.M. Kaminski [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2004. – Vol. 165. – Iss. 1. – P. 219-226.
124. Cigarette smoke and LDL cooperate in reducing nitric oxide bioavailability in endothelial cells via effects on both eNOS and NADPH oxidase / Y. Steffen, G. Vuillaume, K. Stolle [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2012. – Vol. 27. – Iss. – 3. – P. 176-84.
125. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / A. Poggesi, M. Pasi, F. Pescini [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – P. 72-94.
126. Clinical and genetic association of serum paraoxonase and arylesterase activities with cardiovascular risk / W.H. Tang, J. Hartiala, Y. Fan [et al] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 32. – Iss. 11. – P. 2803-2812.
127. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy / G. Gava, I. Orsili, S. Alvisi [et al.] // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55. – Iss. 10. – P. 668.
128. Cognitive decline after carotid endarterectomy: systematic review and meta–analysis / P. Aceto, C. Lai, F. De Crescenzo [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2020. – Vol. 37. – Iss. 11. – P. 1066-1074.
129. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature / F.C. Bakker, C.J. Klijn, A. Jennekens–Schinkel [et al.] // *Journal of neurology*. – 2000. – Vol. 247. – Iss. 9. – C. 669-676.
130. Cognitive Function Assessment in Patients on Moderate–or High–Intensity Statin Therapy / S. Roy, D. Hyman, S. Ayyala [et al.] // *Journal of clinical medicine research*. – 2020. – Vol. 12. – Iss. 4. – P. 255-265.
131. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease / S.C. Johnston, E.S. O'Meara, T.A. Manolio [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2004. – Vol. 140. – Iss. 4. – P. 237-247.

132. Contributions of sex to cerebrovascular function and pathology / L.S. Robison, O.J. Gannon, A.E. Salinero, K.L. Zuloaga // *Brain research*. – 2019. – Vol. 1710. – P. 43-60.
133. Coronary artery superoxide production and nox isoform expression in human coronary artery disease / T.J. Guzik, J. Sadowski, B. Guzik [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2006. – Vol. 26. – Iss. 2. – P. 333-339.
134. Daiber, A. Redox signaling (cross-talk) from and to mitochondria involves mitochondrial pores and reactive oxygen species / A. Daiber // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Bioenergetics*. – 2010. – Vol. 1797. – Iss. 6–7. – P. 897-906.
135. De la Torre, J.C. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics / J.C. de la Torre // *The Lancet Neurology*. – 2004. – Vol. 3. – Iss. 3. – P. 184-190.
136. Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases / M. Castellazzi, A. Trentini, A. Romani [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2016. – Vol. 81 – P. 356-363.
137. DEF8 and autophagy-associated genes are altered in mild cognitive impairment, probable Alzheimer's disease patients, and a transgenic model of the disease / E. Leyton, D. Matus, S. Espinoza [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2021. – Vol. 82. – Iss. s1. – P. S163-S178.
138. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort / A.B. Newman, A.L. Fitzpatrick, O. Lopez [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – Iss. 7. – P. 1101-1107.
139. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies / G. Cheng, C. Huang, H. Deng, H. Wang // *Internal medicine journal*. – 2012. – Vol. 42. – Iss. 5. – P. 484-491.
140. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort / J.A. Luchsinger, M.X. Tang, Y. Stern [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2001. – Vol. 154. – Iss. 7. – P. 635-641.
141. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / B.R. Ott, L.A. Daiello, I.J. Dahabreh [et al.] // *Journal of general internal medicine*. – 2015. – Vol. 30. – Iss. 3. – P. 348-358.
142. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women / M.M. Carrepeiro, M.M. Rogero, M.C. Bertolami [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 217. – Iss. 1. – P. 171-178.
143. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults / Zh. Zhou, J. Ryan, M.E. Ernst [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77. – Iss. 25. – P. 3145-3156.

144. Effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia / A.A. Sastre, R.W. Vernooij, G.C. Harmand [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 6. – P. CD003804.
145. Effects of statins on oxidative stress / M.I. Yilmaz, Y. Baykal, M. Kilic [et al.] // *Biological trace element research*. – 2004. – Vol. 98. – P. 119-127.
146. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes / D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353. – Iss. 25. – P. 2643-2653.
147. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / E. Nichols, J.D. Steinmetz, S.E. Vollset [et al.] // *The Lancet Public Health*. – 2022. – Vol. 7. – Iss. 2. – P. e105-e125.
148. Evans, M.A. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients / M.A. Evans, B.A. Golomb // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2009. – Vol. 29. – Iss. 7. – P. 800-811.
149. Examination of the FDA Warning for Statins and Cognitive Dysfunction F.M. / Sahebzamani, C.L. Munro, O.C. Marroquin [et al.] // *Australian Journal of Pharmacy*. – 2014. – Vol. 2. – P. 141.
150. Falk, E. Pathogenesis of atherosclerosis / E. Falk // *Journal of the American College of cardiology*. – 2006. – Vol. 47. – Iss. 8S. – P. 7-12.
151. Faraci, F. M. Protecting against vascular disease in brain / F. M. Faraci // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 300. – Iss. 5. – P. H1566-H1582.
152. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33. – Iss. 7. – P. 837d.
153. Förstermann, U. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120. – Iss. 4. – P. 713-735.
154. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasků [et al.] // *Experimental and molecular pathology*. – 2008. – Vol. 84. – Iss. 3. – P. 251-255.
155. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107. – Iss. 9. – P. 1058-1070.
156. Gill, R. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors / R. Gill, A. Tsung, T. Billiar // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 48. – Iss. 9. – P. 1121-1132.

157. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / E. Nichols, C.E. Szeke, S.E. Vollset [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18. – Iss. 1. – P. 88-106.
158. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review / S.L. Geijselaers, S.J. Sep, C.D. Stehouwer [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2015. – Vol. 3. – Iss. 1. – P. 75-89.
159. Grassi, D. Brain protection and cognitive function: cocoa flavonoids as nutraceuticals / D. Grassi, C. Ferri, G. Desideri // *Current pharmaceutical design*. – 2016. – Vol. 22. – Iss. 2. – PC. 145-151.
160. Harman, D. The free radical theory of aging / D. Harman // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2003. – Vol. 5. – Iss. 5. – P. 557-561.
161. High pressure induces superoxide production in isolated arteries via protein kinase c–dependent activation of NAD (P) H oxidase / Z. Ungvari, A. Csiszar, A. Huang [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – Iss. 10. – P. 1253-1258.
162. Hypertension–induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health / Z. Ungvari, P. Toth, S. Tarantini [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17. – Iss. 10. – P. 639-654.
163. Iadecola, C. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension: epidemiology, pathobiology, and treatment / C. Iadecola, R.F. Gottesman // *Circulation research*. – 2019. – Vol. 124. – Iss. 7. – P. 1025-1044.
164. Iadecola, C. The pathobiology of vascular dementia / C. Iadecola // *Neuron*. – 2013. – Vol. 80. – Iss. 4. – P. 844-866.
165. Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics / E. Trushina, T. Dutta, X.M. Persson [et al.] // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8. – Iss. 5. – P. e63644.
166. Immunohistochemical analysis of paraoxonases–1 and 3 in human atheromatous plaques / J. Marsillach, J. Camps, R. Beltran–Debón [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2011. – Vol. 41. – Iss. 3. – P. 308-314.
167. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta–analysis / J.M. McMillan, B.S. Mele, D.B. Hogan, A.A. Leung // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2018. Vol. 6. – Iss. 1. – P. e000563.
168. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway / H. Ota, M. Eto, M.R. Kano [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2010. – Vol. 30. – Iss. 11. – P. 2205-2211.

169. Induction of NAD (P) H oxidase by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells: antioxidative potential of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy / U. Rueckschloss, J. Galle, J. Holtz [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – Iss. 15. – P. 1767-1772.
170. Intima–media thickness and cognitive function in stroke-free middle-aged adults: findings from the coronary artery risk development in young adults study / A.I. Hazzouri, E. Vittinghoff, S. Sidney [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – Iss. 8. – P. 2190-2196.
171. Kaur, A. The MoCA Memory Index Score: an efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnesic mild cognitive impairment / A. Kaur, S.D. Edland, G.M. Peavy // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2018. – Vol. 32. – Iss. 2. – P. 120-124.
172. Li, H. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention / H. Li, S. Horke, U. Forstermann // *Trends in pharmacological sciences*. – 2013. – Vol. 34. – Iss. 6. – P. 313-319.
173. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: the impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study / S. Seshadri, P.A. Wolf, A. Beiser [et al.] // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49. – Iss. 6. – P. 1498-1504.
174. Lipid–core nanocapsules containing simvastatin improve the cognitive impairment induced by obesity and hypercholesterolemia in adult rats / R. Lorenzoni, S. Davies, L.M. Cordenonsi [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 151. – P. 105397.
175. Liu, H. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular oxidative stress / H. Liu, J. Zhang. // *International Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 122. – Iss. 9. – P. 494-499.
176. Madamanchi, N.R. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis / N.R. Madamanchi, M.S. Runge // *Circulation research*. – 2007. – Vol. 100. – Iss. 4. – P. 460-473.
177. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains / P. Palta, A.L. Schneider, G.J. Biessels [et al.] // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2014. – Vol. 20. – Iss. 3. – P. 278-291.
178. Marchesi, C. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Trends in pharmacological sciences*. – 2008. – Vol. 29. – Iss. 7. – P. 367-374.
179. Margaritis, M. Statins and oxidative stress in the cardiovascular system / M. Margaritis, F. Sanna, C. Antoniades // *Current pharmaceutical design*. – 2017. – Vol. 23. – Iss. 46. – P. 7040-7047.
180. Maxwell, C.J. Calcium–channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging / C.J. Maxwell., D.B. Hogan, E.M. Ebly // *Cmaj*. – 1999. – Vol. 161. – Iss. 5. – P. 501-506.

181. Michel, J.P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? / J.P. Michel // *Korean J Fam Med.* – 2016. – Vol. 37. – Iss. 5. – P. 263-266.
182. MicroRNA-mediated therapy modulating blood-brain barrier disruption improves vascular cognitive impairment / K. Toyama, J.M. Spin, A.C. Deng [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2018. – Vol. 38. – Iss. 6. – P. 1392-1406.
183. Midlife atherosclerosis and development of Alzheimer or vascular dementia / A.M. Gustavsson, D. van Westen, E. Stomrud [et al.] // *Annals of neurology.* – 2020. – Vol. 87. – P. 52-62.
184. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study / M.H. Freitag, R. Peila, K. Masaki [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – Iss. 1. – P. 33-37.
185. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later / L.G. Exalto, C.P. Quesenberry, D. Barnes // *Alzheimer's & Dementia.* – 2014. – Vol. 10. – Iss. 5. – P. 562-570.
186. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study / M. Kivipelto, E.L. Helkala, T. Hanninen [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56. – Iss. 12. – P. 1683-1689.
187. Mild Cognitive Deterioration with Subcortical Features: Prevalence, Clinical Characteristics, and Association with Cardiovascular Risk Factors in Community-Dwelling Older Persons (The InCHIANTI Study) / C. Geroldi, L. Ferrucci, S. Bandinelli [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2003. – Vol. 51. – Iss. 8. – P. 1064-1071.
188. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / K. Pal, N. Mukadam, I. Petersen, C. Cooper // *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* – 2018. – Vol. 53. – №. Iss. – P. 1149-1160.
189. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates / A. Ward, H.M. Arrighi, S. Michels, J.M. Cedarbaum // *Alzheimer's & Dementia.* – 2012. – Vol. 8. – Iss. 1. – P. 14-21.
190. Moderating effects of sex on the impact of diagnosis and amyloid positivity on verbal memory and hippocampal volume / J.Z. Caldwell, J.L. Berg, J.L. Cummings [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy.* – 2017. – Vol. 9. – Iss. 72. – P. 1-10.
191. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performance and domain-specific index scores in amnesic versus aphasic dementia / J.L. Wood, S. Weintraub, C. Coventry [et al.] // *Journal of the International Neuropsychological Society.* – 2020. – Vol. 26. – Iss. 9. – P. 927-931.
192. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a Predictor of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease / P. Julayanont, M. Brousseau, H. Chertkow [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2014. – Vol. 62. – Iss. 4. – P. 679-684.

193. Mora, S. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? / S. Mora, P.M. Ridker // *The American journal of cardiology*. – 2006. – Vol. 97. – Iss. 2. – P. 33–41.
194. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet*. – 2002. Vol. 360. Iss. 9326. – P. 7-22.
195. Mutation of the Cyba gene encoding p22 phox causes vestibular and immune defects in mice / Y. Nakano, C.M. Longo–Guess, D.E. Bergstrom [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2008. – Vol. 118. – Iss. 3. – P. 1176-1185.
196. Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion / S. Baldus, T. Heitzer, J.P. Eiserich [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2004. – Vol. 37. – Iss. 6. – P. 902-911.
197. NADPH oxidase 1, a novel molecular source of ROS in hippocampal neuronal death in vascular dementia / D.H. Choi., K.H. Lee, J.H. Kim [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2014. – Vol. 21. – Iss. 4. – P. 533-550.
198. NADPH oxidase activity and function are profoundly greater in cerebral versus systemic arteries / A. Miller, G. Drummond, H. Schmidt, C. Sobey // *Circ Res*. – 2005. – Vol. 97. – P1055-1062.
199. Neurofilament light: a possible prognostic biomarker for treatment of vascular contributions to cognitive impairment and dementia / C. Hoyer-Kimura, J.P. Konhilas, H.M. Mansour [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 18. – Iss. 1. – P. 236.
200. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12. – P. 822–838.
201. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials / D. Apolinario, M.F. Dos Santos, E. Sasaki [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2018. – Vol. 33. – Iss. 7. – P. 893–899.
202. Novak, V. The relationship between blood pressure and cognitive function / V. Novak, I. Hajjar // *Nature Reviews Cardiology*. – 2010. – Vol. 7. – Iss. 12. – P. 686-698.
203. Oesterle, A. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system / A. Oesterle, U. Laufs, J.K. Liao // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120. – Iss. 1. – P. 229-243.
204. Oxidative stress and antioxidant defenses in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / G. Nantachai, A. Vasupanrajit, C. Tunvirachaisakul [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2022. – Vol. 79. – P. 101639.

205. Oxidative Stress in Atherosclerosis. / A.J. Kattoor, N.V.K. Pothineni, D. Palagiri [et al.] // *Current atherosclerosis reports*. – 2017. Vol. 19. – Iss. 11. – P. 42.
206. Paraoxonase 1, B vitamins supplementation, and mild cognitive impairment / J. Perła-Kaján, O. Włoczkowska, A. Ziola–Frankowska [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2021. – Vol. 81. – Iss. 3. – P. 1211-1229.
207. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors / M. Berk, F. Kapczinski, A.C. Andreazza [et al.] // *Neuroscience & biobehavioral reviews*. – 2011. – Vol. 35. – Iss. 3. – P. 804-817.
208. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / L.L. Torres, N.B. Quaglio, G.T. de Souza [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – Vol. 26. – Iss. 1. – P. 59-68.
209. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study / B. Imtiaz, M. Tuppurainen, T. Rikkonen [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – Iss. 11. – P. 1062-1068.
210. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial / J. Shepherd, G.J. Blauw, M.B. Murphy [et al.] // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – Iss. 9346. – P. 1623-1630.
211. Prevalence of cognitive impairment in individuals with vascular surgical pathology: a systematic review and meta-analysis / J.S. Houghton, A.T. Nickinson, B. Bridgwood [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 61. – Iss. 4. – P. 664-674.
212. Prevalence of dementia and main subtypes in rural northern China / Y. Ji, Z. Shi, Y. Zhang [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2015. – Vol. 39. – Iss. 5–6. – P. 294-302.
213. Prevalence of dementia in older adults in Central and Eastern Europe: a systematic review and meta-analysis / B. Cenko, E. Ozgo, P. Rapaport, N. Mukadam // *Psychiatry International*. – 2021. – Vol. 2. – Iss. 2. – P. 191–210.
214. Prevalence of mild cognitive impairment in surgical menopause: subtypes and associated factors / S. Chaikittisilpa, N. Orprayoon, S. Santibenchakul [et al.] // *Climacteric*. – 2021. – Vol. 24. – Iss. 4. – P. 394–400.
215. Psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in healthy participants aged 18–70 / C.J. Bruijnen, B.A. Dijkstra, S.J. Walvoort [et al.] // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 24. – Iss. 3. – P. 293–300.
216. Puerarin attenuates cognitive dysfunction and oxidative stress in vascular dementia rats induced by chronic ischemia / J. Zhang, W. Guo, B. Tian [et al.] // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2015. – Vol. 8. – Iss. 5. – P. 4695–4704.

217. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults / M.F. Muldoon, C.M. Ryan, S.M. Sereika [et al.] // *The American journal of medicine.* – 2004. – Vol. 117. – Iss. 11. – P. 823–829.
218. Ray, K.K. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? / K.K. Ray; C.P. Cannon // *The American journal of cardiology.* – 2005. – Vol. 96. – Iss. 5. – P. 54–60.
219. Redox regulation by NRF2 in aging and disease / C.J. Schmidlin, M.B. Dodson, L. Madhavan, D.D. Zhang // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2019. – Vol. 134. – P. 702–707.
220. Regression-Based Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Its Memory Index Score (MoCA-MIS) for Individuals Aged 18–91 / R.P. Kessels, N.R. de Vent, C.J. Bruijnen [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. – Vol. 11. – Iss. 14. – P. 4059.
221. Reiman, E.M. Alzheimer's prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible / E.M. Reiman, J.B. Langbaum, P.N. Tariot // *Biomarkers in medicine.* – 2010. – Vol. 4. – Iss. 1. – P. 3–14.
222. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / J.Q. Li, L. Tan, H.F. Wang [et al.] *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* – 2016. – Vol. 87. – Iss. 5. – P. 476–484.
223. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy / D.G. Feil, M. Rajan, O. Soroka [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2011. – Vol. 59. – Iss. 12. – P. 2263–2272.
224. Rizzi, L. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types / L. Rizzi, I. Rosset, M. Roriz-Cruz // *BioMed research international.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 908915.
225. Role of 5-lipoxygenase in myocardial ischemia-reperfusion injury in mice / A. Adamek, S. Jung, C. Dienesch [et al.] // *European journal of pharmacology.* – 2007. – Vol. 571. – Iss. 1. – P. 51–54.
226. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A.L. Durham, M.Y. Speer, M. Scatena [et al.] // *Cardiovascular research.* – 2018. – Vol. 114. – Iss. 4. – P. 590–600.
227. Rosuvastatin alleviates high-salt and cholesterol diet-induced cognitive impairment in rats via Nrf2-ARE pathway / I. Husain, M. Akhtar, T. Madaan [et al.] // *Redox Report.* – 2018. – Vol. 23. – iss. 1. – P. 168–179.
228. Rosuvastatin prevents angiotensin II-induced vascular changes by inhibition of NAD(P)H oxidase and COX-1 / R. Colucci, M. Fornai, E. Duranti [et al.] // *British journal of pharmacology.* – 2013. – Vol. 169. – Iss. 3. – P. 554–566.

229. Schultz, B.G. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms / B.G. Schultz, D.K. Patten, J. Berlau // *Translational neurodegeneration*. – 2018. – Vol. 7. – Iss. 5. – C. 1–11.
230. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (PON-1), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study / C. Cervellati, A. Trentini, A. Romani [et al.] // *Journal of neurochemistry*. – 2015. – Vol. 135. – Iss. 2. – P. 395–401.
231. Sex differences in the association between midlife cardiovascular conditions or risk factors with midlife cognitive decline / N. Huo, P. Vemuri, J. Graff–Radford [et al.] // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98. – Iss. 6. – P. e623–e632.
232. Sex–related differences in the prevalence of cognitive impairment among overweight and obese adults with type 2 diabetes / M.A. Espeland, O. Carmichael, S. Yasar [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14. – Iss. 9. – P. 1184–1192.
233. Simvastatin ameliorates memory impairment and neurotoxicity in streptozotocin–induced diabetic mice / S.C. Fang, H. Xie, F. Chen [et al.] // *Neuroscience*. – 2017. – Vol. 355. – P. 200–211.
234. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury / H. Wang, J.R. Lynch, P. Song [et al.] // *Experimental neurology*. – 2007. – Vol. 206. – P. 59–69.
235. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid–lowering effects on endothelial function in humans / U. Landmesser, F. Bahlmann, M. Mueller [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – Iss. 18. – P. 2356–2363.
236. Slower EEG alpha generation, synchronization and “flow”—possible biomarkers of cognitive impairment and neuropathology of minor stroke / J. Petrovic, V. Milosevic, M. Zivkovic [et al.] // *PeerJ*. – 2017. – Vol. 5. – P. e3839.
237. Smith, K.B. The effect of statins on rate of cognitive decline in mild cognitive impairment / K.B. Smith, P. Kang, M.N. Sabbagh // *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. – 2017. – Vol. 3. – Iss. 2. – P. 149–156.
238. Smolina, K. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2011: a retrospective national record linkage cohort study / K. Smolina, C.J. Wotton, M.J. Goldacre // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58. – Iss. 5. – P. 942–950.
239. Spieth, W. Cardiovascular health status, age, and psychological performance / W. Spieth // *Journal of Gerontology*. – 1964. – Vol. 19. – P. 277–284.
240. Statin use and risk of cognitive decline in the ADNI cohort / E.C. Kemp, M.K. Ebner, S. Ramanan [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2020. – Vol. 28. – Iss. 5. – P. 507–517.

241. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature / L.R. Wagstaff, M.W. Mitton, B.M. Arvik [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2003. – Vol. 23. – Iss. 7. – P. 871–880.
242. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short-and long-term cognitive effects / K.J. Swiger, R.J. Manalac, R.S. Blumenthal [et al.] // *Mayo clinic proceedings*. – 2013. – Vol. 88. – Iss. 11. – P. 1213–1221.
243. Statins and cognitive function: a systematic review / K. Richardson, M. Schoen, B. French [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2013. – Vol. 159. – Iss. 10. – P. 688–697.
244. Statins for the prevention of dementia / B. McGuinness, D. Craig, R. Bullock, P. Passmore [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 1. – P. CD003160.
245. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function / H.C. Rossetti, M. Weiner, L.S. Hynan [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241. – Iss. 1. – P. 36–41.
246. Subclinical carotid artery atherosclerosis and cognitive function: a mini-review / H. Ihle-Hansen, Ha. Ihle-Hansen, E.C. Sandset, G. Hagberg // *Frontiers in neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 705043.
247. Sun, M. Rehmannonoside A attenuates cognitive deficits in rats with vascular dementia (VD) through suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis / M. Sun, X. Shen, Y. Ma // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 120. – P. 109492.
248. Superoxide released to high intra-arteriolar pressure reduces nitric oxide-mediated shear stress- and agonist-induced dilations / A. Huang, D. Sun, G. Kaley, A. Koller // *Circulation Research*. – 1998. – Vol. 83. – Iss. 9. – P. 960–965.
249. Suraweera, C. Simvastatin-induced cognitive dysfunction: two case reports / C. Suraweera, V. de Silva, R. Hanwella // *Journal of medical case reports*. – 2016. – Vol. 10. – P. 83.
250. Systolic hypertension-induced neurovascular unit disruption magnifies vascular cognitive impairment in middle-age atherosclerotic LDLr^{-/-}: hApoB^{+/+} mice / O. de Montgolfier, P. Pouliot, M.A. Gillis [et al.] // *Geroscience*. – 2019. – Vol. 41. – Iss. 5. – P. 511–532.
251. Tatley, M. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe / M. Tatley, R. Savage // *Drug Safety*. – 2007. – Vol. 30. – Iss. 3. – P. 195–201.
252. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in long-term smokers / S. Ueda, H. Matsuoka, H. Miyazaki [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – Iss. 1. – P. 71–75.
253. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation / F.J. Sim, C. Zhao, J. Penderis [et al.] // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2002. – Vol. 22. – Iss. 7. – P. 2451–2459.

254. The association between Montreal Cognitive Assessment memory scores and hippocampal volume in a neurodegenerative disease sample / A. Ritter, N. Hawley, S.J. Banks, J.B. Miller // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2017. – Vol. 58. – Iss. 3. – P. 695–699.
255. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies / H. Chang-Quan, W. Hui, W. Chao–Min [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2011. – Vol. 65. – iss. 12. – P. 1295–1305.
256. The effect of statins through mast cells in the pathophysiology of atherosclerosis: a review / H. Kouhpeikar, Z. Delbari; T. Sathyapalan [et al.] // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2020. – Vol. 22. – Iss. 5. – P. 1–8.
257. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease / B. McGuinness, S. Todd, P. Passmore, R. Bullock // *Cochrane Database Syst. Rev.* –2006. –Vol. 2. – P. CD004034.
258. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis / A.M. Brands, G.J. Biessels, E.H. de Haan [et al.] // *Diabetes care*. – 2005. – Vol. 28. – Iss. 3. – P. 726–735.
259. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men / R.O. Roberts, Y.E Geda, D.S. Knopman [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – Iss. 5. – P. 342–351.
260. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – Iss. 4. – P. 695–699.
261. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport / C. Bergt, S. Pennathur, X. Fu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101. – Iss. 35. – P. 13032–13037.
262. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy / C. Griñán–Ferré, A. Bellver–Sanchis, V. Izquierdo [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2021. – Vol. 67. – C. 101271.
263. The protective effect of astaxanthin on learning and memory deficits and oxidative stress in a mouse model of repeated cerebral ischemia/reperfusion / Y. Xue, Z. Qu, J. Fu [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2017. – Vol. 131. – P. 221–228.
264. The UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes / B.A. Golomb, M.H. Criqui, H.L. White , J.E. Dimsdale // *Controlled clinical trials*. – 2004. – Vol. 25. – Iss. 2. – P. 178–202.
265. Thiocyanate catalyzes myeloperoxidase-initiated lipid oxidation in LDL / M. Exner, M. Hermann, R. Hofbauer [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2004. – Vol. 37. – Iss. 2. – P. 146–155.

266. Thioredoxin 1 downregulates oxidized low-density lipoprotein-induced adhesion molecule expression via Smad 3 protein / B. Chen, W. Wang, T. Shen [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – Iss. 9. – P. e76226.
267. Tsiara, S. Early vascular benefits of statin therapy / S. Tsiara, M. Elisaf, D.P. Mikhailidis // *Current medical research and opinion*. – 2003. – Vol. 19. – Iss. 6. – P. 540–556.
268. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia / S. Chatterjee, S.A. Peters, M. Woodward [et al.] // *Diabetes care*. – 2016. – Vol. 39. – Iss. 2. – P. 300–307.
269. Ultrasound markers of carotid atherosclerosis and cognition: the Northern Manhattan Study / H. Gardener, M.R. Caunca, C. Dong [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – Iss. 7. – P. 1855–1861
270. Update on the neurobiology of vascular cognitive impairment: from lab to clinic / L. Vinciguerra, G. Lanza, V. Puglisi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – Iss. 8. – P. 2977.
271. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis / C.S. Chu, P.T. Tseng, B. Stubbs [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8. – Iss. 1. – P. 5804.
272. Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) index scores: a comparison with the cognitive domain scores of the Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) / H. Kim, K.H. Yu, B.C. Lee [et al.] // *Dementia and Neurocognitive Disorders*. – 2021. – Vol. 20. – Iss. 3. – P. 28–37.
273. Vascular cognitive impairment / J.T. O'Brien, T. Erkinjuntti, B. Reisberg [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2003. – Vol. 2. – Iss. 2. – P. 89–98.
274. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress / H.A. Kim, A.A. Miller, G.R. Drummond [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 2012. – Vol. 385. – Iss. 10. – P. 953–959.
275. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – Iss. 9. – P. 2672–2713.
276. Vasquez, B.P. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis / B.P. Vasquez, K.K. Zakzanis // *Journal of neuropsychology*. – 2015. – Vol. 9. – Iss. 1. – P. 109–136.
277. Viswanathan, A. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? / A. Viswanathan, W.A. Rocca, C. Tzourio // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – Iss. 4. – P. 368–374.

278. Wilkie, F. Intelligence and blood pressure in the aged / F. Wilkie, C. Eisdorfer // *Science*. – 1971. – Vol. 172. – Iss. 3986. – P. 959–962.
279. Wolters, F.J. Epidemiology of vascular dementia: nosology in a time of epiomics / F.J. Wolters, M.A. Ikram // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39. – Iss. 8. – P. 1542–1549.
280. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers / S. Guthikonda, C. Sinkey, T. Barenz [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – Iss. 3. – P. 416–421.
281. Yang, M. Blood pressure and statin effects on cognition: a review / M. Yang, J. Williamson // *Current Hypertension Reports*. – 2019. – Vol. 21. – Iss. 9. – P. 1–8.
282. Yew, B. Cerebrovascular resistance: effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia / B. Yew, D.A. Nation // *Brain*. – 2017. – Vol. 140. – P. 1987–2001.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Модифицированная шкала Рэнкина. (*Modified Rankin Scale*)

Модифицированная шкала Рэнкина включает пять степеней функциональной недееспособности после инсульта.

При отсутствии в анамнезе указания на инсульт данная шкала не заполняется.

NB! Трости и другие необходимые средства, помогающие в передвижении, не принимаются во внимание, если пациент может ими пользоваться без посторонней помощи.

0 степень – симптомы отсутствуют.

После перенесенного инсульта у пациента отсутствуют какие-либо остаточные симптомы, не возникло никаких ограничений.

1 степень – незначительное уменьшение дееспособности, несмотря на наличие симптомов пациент, продолжает выполнять все обычные обязанности и виды деятельности.

У пациента имеются некоторые симптомы после перенесенного инсульта, физические или когнитивные, имеющие отношение, например, к речи, чтению или письму; двигательные или чувствительные расстройства; нарушения зрения, дефекации; эмоциональные расстройства. Но при этом пациент в состоянии выполнять весь объем работы, обязанностей, которые выполнял раньше. Нарушения выражены в незначительной степени и не ведут к ограничению активности.

Основной вопрос для определения этой категории: «Существует ли что-то, что вы обычно выполняли ранее, а сейчас не можете?». В качестве «обычных» расцениваются дела, которые пациент делал чаще 1 раза в месяц.

2 степень - лёгкая потеря дееспособности. Пациент не может выполнять в полной мере всё, что выполнял раньше, но может полностью за собой ухаживать.

В данном варианте пациент не может выполнять все те виды деятельности, которые мог выполнять до инсульта (например, водить машину, танцевать, читать, работать), но может полностью ухаживать за собой без посторонней помощи. Пациент может сам одеваться, передвигаться по окрестностям, готовить себе простую еду, есть, отправлять естественные надобности, ходить по магазинам и путешествовать недалеко от дома без посторонней помощи.

Эта категория предполагает, что пациента можно оставить дома более, чем на 1 неделю без присмотра.

3 степень - средняя степень потери дееспособности. Пациент нуждается в помощи, но может самостоятельно ходить.

Пациент может передвигаться самостоятельно (если нужно, используя трость или рамку для ходьбы), может сам одеваться, есть, отправлять естественные надобности. Но не может справиться с более трудными задачами. Например, нужен помощник для походов в магазин, приготовления пищи, уборки квартиры. К пациенту необходимо приходить чаще 1 раза в неделю для того, чтобы убедиться, что все необходимые дела сделаны полностью. Причём, помощь может быть не только физической, но и советом: например, нужна психологическая и интеллектуальная помощь при ведении своих финансовых дел.

4 степень - среднетяжелая степень нарушения дееспособности. Пациент не может ходить без посторонней помощи, не может полностью за собой ухаживать без посторонней помощи.

В данном случае пациенту необходима помощь в ежедневных обязанностях, таких как ходьба, одевание, туалет и еда. Его необходимо навещать один или несколько раз в день, или постоянно жить в одном с ним доме. Для уточнения степени тяжести (4 или 5), уточните, можно ли пациента оставлять одного на некоторые периоды времени в течение дня.

5 степень - тяжёлое нарушение дееспособности. Пациент прикован к постели, имеется недержание мочи. Требуется постоянный уход и внимание сиделки. Необходимо постоянное присутствие и уход сиделки в течение дня и ночью.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Типичная кривая развития Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции биологического образца при перекисном окислении липидов, Рисунок 14.

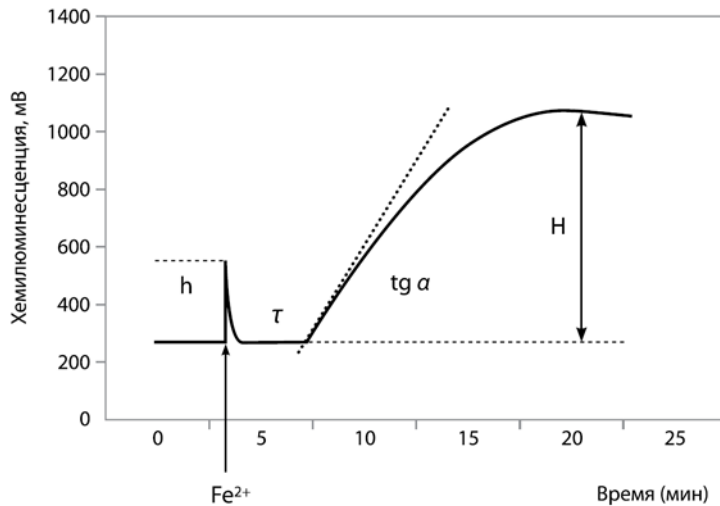


Рисунок 14 – Типичная кривая развития Fe^{2+} - индуцированной хемилюминесценции биологического образца при перекисном окислении липидов

Показатели.

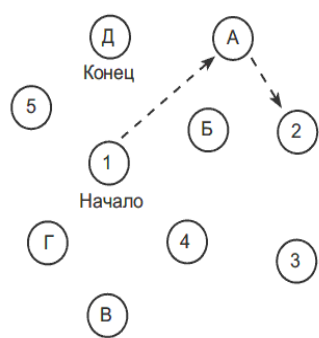
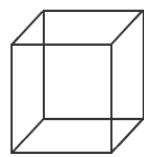
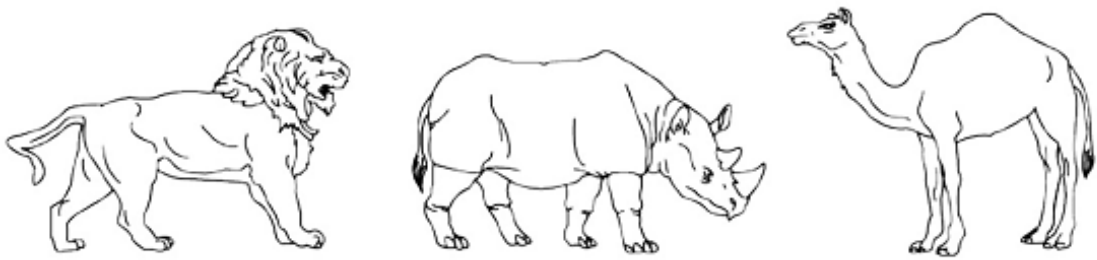
1). « h » – название «липидные гидроперекиси» - отражает интенсивность образования продуктов ПОЛ (преимущественно гидроперекисей).

2). « τ » – название «эндогенные антиоксиданты» - отражает потенциал эндогенной антиоксидантной системы.

3). « H » – название «способность липипротейнов к окислению» - отражает дальнейшее окисление липипротейнов с накоплением продуктов ПОЛ, после истощения запасов эндогенных антиоксидантов.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Монреальская шкала когнитивной оценки, редакция 8.1., Рисунок 15.

Монреальская шкала когнитивной оценки (The Montreal Cognitive Assessment test, MoCa)								
№ ИЦ		№ пациента						
Визит №		Дата						
1) Создание альтернирующего пути 		2) Куб  Скопируйте куб		3) Часы Нарисуйте часы, которые показывают десять минут двенадцатого (3 пункта) <input type="checkbox"/> [] <input type="checkbox"/> [] <input type="checkbox"/> [] Контур Цифры Стрелки			Баллы ____/5	
4) Называние  <input type="checkbox"/> [] <input type="checkbox"/> [] <input type="checkbox"/> []								____/3
5) Память Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.			ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Нет баллов
Попытка 1								
Попытка 2								

6) Внимание Прочитайте ряд цифр (1 цифра/с)		а) Повторить в прямом порядке [] 2 1 8 5 4					____/2		
		б) Повторить в обратном порядке [] 7 4 2							
в) Прочитайте ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой по столу на каждую букву А.									
Нет баллов при > 2 ошибок. [] Ф Б А В М Н А А Ж Л Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б								____/1	
г) Серийное вычитание по 7 из 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.:2 балла, 1 правильный отв.:1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов								____/3	
7) Речь Повторите:		[] [] [] []					____/2		
Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. Кошка всегда пряталась под диван, когда собака была в комнате.									
8) Беглость речи За одну минуту назовите как можно больше слов на букву «К» [] ____ (N≥11)								____/1	
9) Абстракция Что общего между словами, например, банан-яблоко=фрукты		[] поезд и велосипед [] часы и линейка					____/2		
10) Отсроченное воспроизведение	Назвать без подсказки	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы ____/____ 5/(доп 15)		
Дополнительно	Подсказка категории								
	Множественный выбор								
11) Ориентация	[] Число [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город						____/6		
Прибавьте 1 балл, если образование ≤12 лет								____/1	
Сумма баллов								____/30	
ФИО _____									
Подпись _____				Дата ____/____/____					

Рисунок 15 – Монреальская шкала когнитивной оценки