

Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга

© А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1,2}, Э.А. МХИТАРЯН^{1,3}, О.С. ЛЕВИН^{4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия;

³ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Резюме

Когнитивные нарушения (КН), имеющие высокую распространенность, особенно среди пожилых, приводят к снижению качества жизни пациентов, нарушениям повседневной активности, увеличению риска деменции и смертности. В настоящее время большое внимание уделяется умеренным КН. В статье рассматриваются критерии диагностики и возможные клинические варианты этого синдрома. Учитывая высокую частоту прогрессирования умеренных КН до деменции, необходимо выделение групп риска и проведение профилактических мероприятий. В качестве перспективного направления терапии рассматривается коррекция потенциально модифицируемых факторов риска. Необходимы достаточная физическая и умственная активность, соблюдение правильного рациона питания, нормализация сна, остроты зрения и слуха. Профилактика инсульта и контроль факторов сердечно-сосудистого риска могут снизить риск прогрессирования умеренных КН до степени деменции.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, деменция, инсульт, сосудистые факторы риска, терапия, Прспекта.

Информация об авторах:

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Мхитарян Э.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>

Левин О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

Автор, ответственный за переписку: Боголепова А.Н. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Как цитировать:

Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., Левин О.С. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4 вып. 2):12–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>

Cognitive impairment in cerebrovascular diseases

© А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1,2}, Э.А. МХИТАРЯН^{1,3}, О.С. ЛЕВИН^{4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

³Russian Gerontology Research and Clinical Centre — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive impairment, which is highly prevalent, especially among older people, leads to a decrease in the quality of life of patients, impairment of daily activities, and an increased risk of dementia and mortality. Currently, much attention is paid to mild cognitive impairment. The article discusses diagnostic criteria and possible clinical variants of this syndrome. Given the high rate of progression of mild cognitive impairment to dementia, it is necessary to identify risk groups and carry out therapeutic preventive measures. Correction of potentially modifiable risk factors is considered as a promising direction of therapy. Sufficient physical and mental activity, proper diet, normalization of sleep, visual acuity and hearing are necessary. Preventing stroke and controlling vascular risk factors may reduce the risk of mild cognitive impairment progressing to dementia.

Keywords: vascular cognitive impairment, dementia, stroke, vascular risk factors, therapy, Prospekta.

Information about the authors:Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>Mkhitarian E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>Levin O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>**Corresponding author:** Bogolepova A.N. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru**To cite this article:**Bogolepova AN, Mkhitarian EA, Levin OS. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4 вып 2):12–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — синдром когнитивных расстройств, связанных с цереброваскулярными заболеваниями. СКН включают весь спектр когнитивных нарушений (КН): от умеренных до сосудистой деменции и ишемической или геморрагической этиологии и/или обусловленной факторами сердечно-сосудистого риска (ФССР), возможно, в сочетании с нейродегенеративной патологией. Распространенность СКН достаточно высока. Сосудистая деменция является второй наиболее распространенной причиной деменции в США, составляя от 15 до 20% клинически диагностированных случаев деменции в Северной Америке и Европе. В Азии и некоторых развивающихся странах предполагаемое бремя сосудистой деменции приближается к 30% [1]. Возможно, в реальной практике частота СКН значительно выше. Все больше данных указывает на то, что цереброваскулярная патология является наиболее важным фактором риска деменции с аддитивным или синергическим взаимодействием с нейродегенеративной патологией. В клинко-патологическом анализе, проведенном в рамках проектов The Religious Orders Study и The Memory and Aging Project, только в 9% аутопсийных случаев была изолированная болезнь Альцгеймера (БА), у 40% — БА плюс выраженная сосудистая патология (макроскопические инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериосклероз), у 44% — БА плюс сосудистая, а также другая нейродегенеративная патология [2].

Основной вклад в развитие СКН вносят ФССР. Почти 10% взвешенного популяционного риска развития деменции приходится на четыре фактора: курение (5,2%), артериальная гипертензия (АГ, 1,9%), сахарный диабет (СД, 1,2%) и отсутствие физической активности (1,6%) [1]. Показано, что состояние ФССР, оцененных в среднем возрасте, позволяет предсказать КН и деменцию в более позднем возрасте [3]. АГ, высокий уровень холестерина, СД и курение в среднем возрасте связаны с увеличением риска деменции на 20–40%, причем в зависимости от их количества, так что риск деменции увеличивается с 1,3 при наличии одного фактора риска до 2,4 при наличии четырех ФССР [3]. Очень важно, что влияние ФССР может быть скорректировано путем раннего изменения образа жизни и приемом лекарств.

ФССР преобладают среди лиц пожилого и старческого возраста. В рамках широкомасштабного Фрамингемского исследования риск развития АГ в течение жизни составлял >90% [4]. В связи со старением населения в дальнейшем прогнозируется увеличение числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что неизбежно приведет к росту числа больных с СКН.

Различные виды цереброваскулярного поражения могут привести к СКН. К ним относятся болезнь мелких сосу-

дов головного мозга, атеросклероз крупных артерий, кровоизлияния в мозг, кардиоэмболический инсульт и другие менее распространенные варианты инсульта. Возраст, генетические факторы, а также факторы окружающей среды и образа жизни приводят к развитию ФССР, субклинических заболеваний артерий и в итоге вызывают нарушение мозгового кровотока и дисфункцию нейрональных сетей, которые являются отличительными признаками СКН. Наиболее частый механизм, лежащий в основе СКН, — хроническое нарушение регуляции регионального мозгового кровотока (*англ.*: cerebral blood flow, CBF), при этом гипоксия, повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление являются дополнительными механизмами [5]. Регуляция CBF является достаточно сложным механизмом. Необходимы обеспечение адекватной доставки кислорода и питательных веществ и быстрая адаптация к колебаниям гемодинамики. Хотя мозг имеет более высокую потребность в кислороде и глюкозе по сравнению с другими органами, он содержит лишь незначительные запасы энергии и, таким образом, сильно зависит от состояния CBF и поступления энергетических субстратов. Регуляция CBF должна поддерживать постоянное метаболическое снабжение, нормальные кровяное и внутричерепное давление, а также предотвращать повреждение от проникновения потока высокого давления из крупных сосудов в дистальное микроциркуляторное русло [6].

Наибольший акцент в настоящее время делается на выявлении лиц с ранними КН, обусловленными ФССР и сосудистой патологией, поскольку они подвержены высокому риску прогрессирования СКН, и профилактические меры могут в определенной степени предотвратить это развитие. Субклинические поражения белого вещества головного мозга и микроинфаркты являются наиболее частыми причинами СКН. Распространенность поражения белого вещества достигает 50% у людей в возрасте от 45 лет и до 95% — в возрасте 80 лет [7, 8]. Распространенность бессимптомных инфарктов головного мозга составляет до 40% в зависимости от возраста и представленности ФССР [9]. В Роттердамском [10] и Фрамингемском [11] исследованиях наличие бессимптомных инфарктов удваивало риск развития деменции. В исследовании NOMAS большее бремя поражений белого вещества и немые инфаркты были ассоциированы с ухудшением когнитивных функций и увеличением скорости психомоторных реакций [12]. Кроме того, у людей в возрасте 70 лет и старше с большей выраженностью поражения белого вещества наблюдались худшие показатели эпизодической и семантической памяти. В исследовании The Religious Orders Study микроинфаркты головного мозга были связаны с нарушениями эпизодической и семантической памяти, скорости восприятия [13]. Метаана-

лиз показал, что распространенность микроинфарктов головного мозга в 2 раза выше у пациентов с деменцией [14].

С точки зрения патофизиологии СКН — очень неоднородная группа пациентов, и последние диагностические критерии СКН выделяют четыре фенотипические категории, включая подкорковую ишемическую сосудистую, постинсультную, мультиинфарктную и смешанную деменцию [15]. Обычно при субкортикальной ишемической сосудистой деменции наблюдаются постепенное прогрессирование исполнительной дисфункции и снижение скорости обработки информации. Наиболее информативной для выявления указанных нарушений является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*англ.*: Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [16]. При постинсультных нарушениях наиболее значимыми являются КН, обусловленные локализацией инсульта. Как правило, эти нарушения должны присутствовать либо сразу после инсульта, либо в течение 6 мес и не иметь значительного регресса [15]. Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта и критериями Международной ассоциации исследований в области нейронаук (NINDS-AIREN) указывается, что наибольшее влияние на когнитивные функции оказывают очаги, захватывающие угловую извилину, таламус, базальную часть переднего мозга, базальные ганглии, зоны кровоснабжения задних (включая гиппокамп) и передних мозговых артерий [17]. В настоящее время наиболее значимыми стратегическими структурами для развития глобального когнитивного снижения считаются левая угловая извилина, левые базальные ганглии и белое вещество вокруг них [18].

Мультиинфарктная деменция в соответствии с критериями The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (VICCCS) [15] означает участие множественных крупных корковых инфарктов в развитии СКН, а нейропсихологическое исследование может выявить такие корковые симптомы, как апраксия, афазия, игнорирование и др.

Вероятно, наиболее распространенной формой является смешанная деменция, при которой у больного присутствует сочетание СКН и нейродегенеративной патологии, например БА, хотя возможны комбинации с другими нейродегенеративными заболеваниями. Когнитивный профиль пациентов в этом случае может быть очень похож на профиль пациентов с чистой БА с преимущественно амнестическим синдромом, однако характеристики нейровизуализации будут отличаться.

В контексте патологического звена для развития КН при цереброваскулярных заболеваниях, БА, болезни Паркинсона рассматривается белок S100B [19]. S100B — многофункциональный внеклеточный сигнальный Ca^{2+} -связывающий белок [20], сверхэкспрессия которого коррелирует с такими заболеваниями, как БА, шизофрения, рассеянный склероз, эпилепсия [21]. S100B активно высвобождается астроцитами, кишечной глией [22], адипоцитами [23] и взаимодействует с различными рецепторами, запуская внутриклеточные сигнальные пути. Среди механизмов, вовлеченных в регуляцию физиологических функций (рост нейронов, их выживание и регенерация) и патологические процессы (БА, атеросклероз, СД), обсуждается роль взаимодействия S100B с рецептором конечных продуктов гликирования белков (*англ.*: Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE) [24]. RAGE представляет собой мультилигандный 3-доменный рецептор, С-концевой цито-

плазматический домен которого служит для передачи сигналов *in vivo*. Дисрегуляция экспрессии RAGE-рецепторов отмечается при атеросклерозе, нейродегенерации, воспалительных заболеваниях [25].

Проявление тех или иных функций S100B зависит от его концентрации и активации RAGE-рецепторов. Физиологические концентрации S100B могут способствовать нормализации гомеостаза Ca^{2+} , дифференцировке клеток и нейрональному восстановлению. Высокие уровни S100B коррелируют с деструктивными процессами: нейровоспалением, нейродегенеративными заболеваниями, старением, препятствуя восстановлению тканей [26]. Низкая концентрация S100B стимулирует нейротрофические процессы [27, 28]. С внеклеточными функциями S100B могут быть связаны уменьшение образования активных форм кислорода НАДФН-оксидазой и изменения экспрессии и активности ферментов, ответственных за уровень оксида азота [29].

Влияние на активность S100B без нарушения его физиологических функций является целью разработки лекарственных препаратов [30]. Одним из перспективных подходов для разработки препаратов с ноотропным эффектом является воздействие на S100B. Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ») — ноотропный препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S100B, аффинно очищенные, модифицированные (10 000 ЕМД¹). Препарат, модифицируя функциональную активность S100B, улучшает интегративную деятельность мозга на всех уровнях организации нейронных систем [31]. Благодаря этому Проспекта нормализует интегративную активность мозга [31], что проявляется ноотропным, нейропротективным, нейротрофическим, антиоксидантным, антиастеническим эффектами.

Препарат Проспекта всесторонне изучен в серии многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием взрослых пациентов с КН различного генеза и степени выраженности и астеническим синдромом [32–35]. Применение препарата Проспекта в течение 24 нед продемонстрировало клинически значимое улучшение когнитивных функций (шкала MoCA) у 91,9% пациентов с умеренными КН в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта vs 82,1% пациентов, принимавших плацебо ($p=0,02$). Средний балл по шкале MoCA за 24 нед применения препарата Проспекта увеличился на 3,8 ($p=0,04$ по сравнению с плацебо). В ходе терапии препаратом Проспекта наблюдалось восстановление активности в повседневной жизнедеятельности по шкале Бартел у 90,1% пациентов с постинсультными двигательными нарушениями ($p=0,03$ по сравнению с плацебо). Количество нежелательных явлений (НЯ) не различалось в двух группах ($p=1,00$). Клинически значимых изменений показателей жизненно важных функций, отклонений лабораторных показателей на фоне приема исследуемой терапии не выявлено [32].

Терапия препаратом Проспекта на протяжении 4 нед способствовала статистически значимому снижению значений по шкале оценки выраженности усталости (*англ.*: Fatigue Severity Scale, FSS) на 16,5 балла ($p=0,0016$ по сравнению с плацебо) у пациентов молодого и среднего возраста с постковидной астенией. У 99% пациентов на фоне при-

¹Единицы Модифицирующего Действия.

ема препарата Проспекта наблюдалось уменьшение выраженности астенического синдрома ($p=0,04$). Антиастенический эффект препарата сохранялся у 90% пациентов в течение 1 мес после окончания терапии. Количество НЯ у пациентов с постковидной астенией, принимавших препарат Проспекта, было сопоставимым с количеством НЯ у пациентов в группе плацебо ($p=1,00$) [33].

Показана терапевтическая эффективность препарата Проспекта у пациентов пожилого и старческого возраста с сосудистой деменцией при его приеме в течение 24 нед в виде уменьшения выраженности КН. На фоне лечения препаратом Проспекта наблюдалось увеличение значений по шкале MoCA на 3,3 балла ($p<0,0001$ по сравнению с плацебо). Терапия препаратом Проспекта способствовала значимому снижению выраженности психических, поведенческих симптомов сосудистой деменции, что проявлялось снижением значений по Нейропсихиатрической рейтинговой шкале для клиницистов (*англ.*: Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale) на 17,1 балла ($p=0,0028$ по сравнению с Плацебо), по мнению как врачей, так и ухаживающих лиц. Не зарегистрировано случаев негативного взаимодействия препарата Проспекта с бета-адреноблокаторами, препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторами кальциевых каналов, антикоагулянтами, гиплипидемическими препаратами, противовоспалительными, противоревматическими средствами, анальгетиками [34].

В ходе РКИ применение препарата Проспекта в течение 90 дней для лечения умеренных КН у пациентов с инфарктом мозга в бассейне сонных артерий способствовало статистически значимому увеличению среднего балла по шкале MoCA на 3,9 ($p=0,0006$ по сравнению с плацебо) при отсутствии статистически значимых различий с группой плацебо в отношении показателей безопасности [35].

В исследовании в реальной клинической практике с участием более 11 тыс. пациентов с КН различного происхождения [36], астеническим синдромом, в том числе на фоне соматических и цереброваскулярных заболеваний [37], подтверждены заявленные эффекты препарата Проспекта. Полученные в серии исследований результаты свидетельствуют о высокой эффективности и убедительном профиле безопасности препарата Проспекта в лечении КН различного генеза и астении у пациентов в возрасте от 18 лет.

Заключение

СКН являются весьма распространенной в практике неврологической патологией. При этом о сосудистой этиологии КН свидетельствуют нейропсихологические особенности выявляемых расстройств, отражающие их связь с дисфункцией лобных отделов головного мозга. Наличие, наряду с нейропсихологическими симптомами лобной дисфункции, первичных нарушений памяти свидетельствует в пользу смешанной сосудисто-дегенеративной этиологии КН. Терапия СКН, направленная как на лечение основного заболевания (АГ, гиперхолестеринемии, реологических нарушений), так и на нейрохимические механизмы КН, способствует повышению качества жизни пациента и его родственников при любой выраженности нарушений. Наибольшего эффекта терапии следует ожидать при ее начале на этапе легкой деменции или КН, не достигающих стадии деменции.

Работа выполнена при поддержке ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

The work was carried out with the support of the Research and Production Company «MATERIA MEDICA HOLDING».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chang WE, Chang CH. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):750-780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>
2. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018;83(1):74-83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>
3. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-281. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2>
4. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(2):195-204. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52058.x>
5. Zlokovic BV, Gottesman RF, Bernstein KE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16(12):1714-1733. <https://doi.org/10.1002/alz.12157>
6. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1-20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>
7. Wen W, Sachdev PS, Li JJ, et al. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44-48. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(4):1155-1167. <https://doi.org/10.1002/hbm.20586>
8. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):9-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>
9. Dhamoon MS, Cheung Y-K, DeRosa JT, et al. Association between subclinical brain infarcts and functional decline trajectories. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(11):2144-2150. <https://doi.org/10.1111/jgs.15557>
10. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215-1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022066>
11. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010;41(4):600-606. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.570044>
12. Dong C, Nabizadeh N, Caunca M, et al. Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2015;85(5):441-449. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001716>

13. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, et al. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*. 2011;42(3):722-727. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595082>
14. Cao L, Tan L, Wang H-F, et al. Cerebral microinfarcts and dementia: a systematic review and metaanalysis. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(7):802-808. <https://doi.org/10.2174/1567205013666161201200429>
15. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(6):624-633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>
16. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJV, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(6):1290-1293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.579888>
17. Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia*. 1994;5(3-4):189-192. <https://doi.org/10.1159/000106721>
18. Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: a multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(8):1299-1311. <https://doi.org/10.1177/0271678X17728162>
19. Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р. и др. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):107-112.
20. Esin RG, Safina DR, Khakimova AR, et al. Neuroinflammation and neuropathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(4):107-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>
20. Zareba-Kozioł M, Burdukiewicz M, Wyśłouch-Cieszyńska A. Intracellular Protein S-Nitrosylation-A Cells Response to Extracellular S100B and RAGE Receptor. *Biomolecules*. 2022;12(5):613. <https://doi.org/10.3390/biom12050613>
21. Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, et al. S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World J Biol Chem*. 2013;4(1):1-12. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v4.i1.1>
22. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(6):1008-1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.009>
23. Baudier J, Gentil BJ. The S100B Protein and Partners in Adipocyte Response to Cold Stress and Adaptive Thermogenesis: Facts, Hypotheses, and Perspectives. *Biomolecules*. 2020;10(6):843. <https://doi.org/10.3390/biom10060843>
24. Ostendorp T, Leclerc E, Galichet A, et al. Structural and functional insights into RAGE activation by multimeric S100B. *EMBO J*. 2007;26(16):3868-3878. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601805>
25. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А. и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. *Вестник РАМН*. 2015;70(6):694-703.
25. Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Pozhilenkova EA, et al. Ligands of RAGE-Proteins: Role in Intercellular Communication and Pathogenesis of Inflammation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):694-703. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn566>
26. Leclerc E, Sturchler E, Vetter SW. The S100B/RAGE Axis in Alzheimer's Disease. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;2010:539581. <https://doi.org/10.1155/2010/539581>
27. Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, et al. Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective. *J Med Chem*. 2017;60(17):7213-7232. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00058>
28. Bianchi R, Kastrisianaki E, Giambanco I, et al. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release. *J Biol Chem*. 2011;286(9):7214-7226. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.169342>
29. Ghatak S, Dolatabadi N, Gao R, et al. NitroSynapsin ameliorates hyper-synchronous neural network activity in Alzheimer hiPSC models. *Mol Psychiatry*. 2021;26(10):5751-5765. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0776-7>
30. Wilder PT, Varney KM, Weber DJ. Targeting S100 Calcium-Binding Proteins with Small Molecule Inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:291-310. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9030-6_19
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Дата обращения: 15.02.24.
31. Instructions for the medical use of the drug Prospecta. Date of access: 02/15/2024. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f
32. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-39.
32. Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(5):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>
33. Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. и др. Терапия астении у пациентов после острой новой коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Терапия*. 2022;8(8):146-157.
33. Ostroumova OD, Ebzeeva EYu, Polyakova OA, et al. Therapy of asthenia in patients after acute novel coronavirus infection (COVID-19): results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Therapy*. 2022;8(8):146-157. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.8.146-157>
34. Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Колыхалов И.В. и др. Лечение когнитивных, психических и поведенческих нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7):41-49.
34. Tkacheva ON, Mkhitaryan EA, Kolykhalov IV, et al. Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(7):41-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307141>
35. Хасанова Д.Р., Якупова А.А., Камчатнов П.Р. и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):24-32.
35. Khasanova DR, Yakupova AA, Kamchatnov PR, et al. Therapy of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid artery system: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):24-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-24-32>
36. Левин О.С., Ковальчук В.В., Путилина М.В. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС). Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2022;18(43):78-83.
36. Levin OS, Kovalchuk VV, Putilina MV, et al. Treatment of mild cognitive impairment of various origins in patients with chronic somatic diseases: results of a multicenter open prospective observational program (PARUS). *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2022;18(43):78-83. (In Russ.).
37. Шварцман Г.И., Скоромец А.А., Живолупов С.А. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):82-88.
37. Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(8):82-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208188>

Поступила 21.02.2024

Received 21.02.2024

Принята к печати 21.02.2024

Accepted 21.02.2024