Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, с. 167-174
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081167

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, pp. 167-174
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081167

Профилактика деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

© В.В. ЗАХАРОВ, М.С. НОВИКОВА, Н.В. ВАХНИНА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Когнитивные нарушения — одно самых распространенных последствий церебральной дисфункции. В настоящее время особенно велик интерес врачей и исследователей к диагностике и лечению умеренных когнитивных расстройств как потенциально управляемой стадии когнитивного дефицита. В статье рассматриваются основные методы ведения пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, включая немедикаментозные методики и лекарственную антиоксидантную терапию.

Ключевые слова: *умеренные когнитивные нарушения, профилактика деменции, когнитивный тренинг, антиоксиданты.*

Информация об авторах:
Захаров В.В. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3267; e-mail: zakharovenator@gmail.com*
Новикова М.С. — https://orcid.org/0000-0001-8382-6366
Вахнина Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-0834-4030
* — **автор, ответственный за переписку**

Как цитировать:
Захаров В.В., Новикова М.С., Вахнина Н.В. Профилактика деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):167–174. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081167

Prevention of dementia in patients with mild cognitive impairment

© V.V. ZAKHAROV, M.S. NOVIKOVA, N.V. VAKHNINA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,Russia

Abstract

Cognitive impairment is one of the most common consequences of brain dysfunction. Nowadays, there is an increasing interest in the diagnosis and treatment of cognitive impairment without dementia, as a stage of cognitive deficit spectrum that could be controlled. The article discusses the current approaches to the management of patients with mild cognitive impairment including non-pharmacological strategies as well as medical antioxidant treatment.

Keywords: *mild cognitive impairment, prevention of dementia, cognitive training, antioxidants.*

Information about authors:
Zakharov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3267; e-mail: zakharovenator@gmail.com*
Novikova M.S. — https://orcid.org/0000-0001-8382-6366
Vakhnina N.V. — https://orcid.org/0000-0002-0834-4030
* — **corresponding author**

To cite this article:
Zakharov VV, Novikova MS, Vakhnina NV. Modern approaches to the introduction of patients with non-dementia cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):167–174. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081167

Лечение и профилактика когнитивных расстройств являются важной проблемой современного здравоохранения. Когнитивные нарушения (КН) развиваются при большом количестве различных заболеваний головного мозга. Самыми распространенными из них являются болезнь Альцгеймера (БА) и цереброваскулярные расстройства [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире проживают около 50 млн человек, страдающих БА. К 2050 г. ожидается, что их число увеличится более чем в 2,5 раза [2, 3].

БА и другие заболевания с КН в подавляющем большинстве случаев развиваются достаточно медленно. Клинически очерченной деменции, как правило, предшествует очень дли-

тельный период более мягких и медленно прогрессирующих когнитивных расстройств (так называемые преддементные КН). Согласно общепринятой классификации, в зависимости от выраженности симптомов преддементные КН разделяют на субъективные, легкие и умеренные. *Субъективные КН* представляют собой стойкие жалобы пациента на снижение когнитивного функционирования при отсутствии отклонений от средних нормативов при объективном нейропсихологическом исследовании. О *легких (умеренных) КН* говорят в том случае, когда имеются не только жалобы, но и объективная симптоматика, однако пациент сохраняет самостоятельность в повседневной жизни [4—6].

Распространенность преддементных КН значительно варьирует по данным исследований из разных стран. Так, в Германии, по данным A. Busse и соавт. [7], распространенность легких и умеренных КН составляет 19,4% среди пациентов старше 75 лет. От 40 до 50% жителей США старше 65 лет предъявляют субъективные жалобы на снижение памяти [8]. Среди жителей Индии старше 50 лет около 15% имеют легкие или умеренные КН [9]. Во Франции распространенность синдромов легких или умеренных КН составляет 42% среди пожилых людей (старше 65 лет) [10]. **В табл. 1** приведены данные о распространенности преддементных КН. Отмечаемый значительный разброс соответствующих показателей данных обусловлен в первую очередь различием методологических подходов. Существующие международные рекомендации не называют какой-то один или нескольких конкретных диагностических тестов для объективизации когнитивного статуса. Использование инструментов различного уровня сложности, очевидно, приводит к значительной разнице получаемых результатов. Однако в целом можно сказать, что не менее 15% пожилых лиц имеют КН, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [11, 12].

Лечение преддементных КН должно быть нацелено в первую очередь на замедление прогрессирования основного патологического процесса и, следовательно, на отсрочку или предотвращение деменции. Для этого целесообразно проводить патогенетически обоснованную лекарственную терапию, мишенью которой могут быть универсальные механизмы повреждения нейронов, такие как оксидантный стресс, синдром системного воспаления, эндотелиальная дисфункция и др. Кроме того, большое внимание врачей и исследователей привлекают нелекарственные методы профилактики и лечения когнитивных расстройств. К ним относят планирование питания, физические упражнения, когнитивный тренинг, психотерапию, психологические и поведенческие методики [13, 14].

Планирование питания. Установлено, что увеличение в рационе содержания полиненасыщенных жирных кислот может способствовать замедлению темпов когнитивного снижения. Предполагается, что употребление трансгенных жиров связано с повышенным риском БА и сосудистых КН [15, 16]. Предположительным механизмом негативного влияния трансгенных жиров и насыщенных жирных кислот может быть увеличение поступления в организм экзогенного холестерина [17]. По другим представлениям, неправильное питание приводит к увеличению инсулинорезистентности, что способствует прогрессированию микрососудистых изменений головного мозга и увеличению образования бета-амилоида [18].

В ряде исследований показано, что приверженность средиземноморской диете способствует уменьшению риска КН [19]. B. Singh и соавт. [20] проанализировали данные о влиянии средиземноморской диеты на темпы когнитивного снижения. В исследование вошли проспективные когортные наблюдения длительностью не менее 1 года за пациентами с синдромом умеренных КН или БА, в которых участвовали в общей сложности 482 пациента в возрасте старше 65 лет. Результаты показали, что приверженность средиземноморской диете ассоциирована со снижением относительного риска возникновения умеренных КН и БА в среднем на 33%.

В одной из работ [21] по изучению влияния средиземноморской диеты на когнитивные функции сравнивали ее с контрольной диетой с низким содержанием жиров. Исследовали две модификации средиземноморской диеты: с повышенным содержанием орехов и повышенным содержанием оливкового масла. Когнитивные функции оценивали по краткой шкале психического статуса MMSE и теста рисования часов. Через 6,5 года наблюдения наиболее высокие результаты когнитивного тестирования были в группе средиземноморской диеты с повышенным содержанием оливкового масла, далее следовала группа средиземноморской диеты с включением орехов, наконец, наихудшие когнитивные показатели были в контрольной группе.

Эффективность добавления в рацион полиненасыщенных жирных кислот анализировали также в исследовании Y. Bo и соавт. [22], которые наблюдали 86 пациентов 60 лет и старше с установленным диагнозом легких или умеренных КН. Участники были разделены на две группы: первая получала капсулы с полиненасыщенными жирными кислотами, вторая — плацебо. Через 6 мес наблюдения результаты нейропсихологических тестов были достоверно лучше в группе активного лечения.

В обзоре, проведенном V. Solfrizzi и соавт. [23], были обобщены данные 32 исследований, которые охватывали 3863 пациентов старше 60 лет с различными по степени выраженности КН. Установлено, что употребление насыщенных жирных кислот связано с увеличением риска КН, а употребление моно- и полиненасыщенных жирных кислот, напротив, оказывает нейропротективный эффект и препятствует снижению когнитивных функций.

В некоторых работах проанализировано влияние на когнитивное функционирование различных составляющих средиземноморской диеты. Так, имеются сообщения [24] о том, что достаточное еженедельное потребление ры-

Таблица 1. **Распространенность преддементных КН**

Table 1. **Prevalence of pre-dementia cognitive disorders**

Источник	Страна	Возраст обследованных, годы	Распространенность, %
[7]	Германия	75 и старше	19,4
[8]	США	65 и старше	40—50
[9]	Индия	50 и старше	15
[10]	Франция	65 и старше	42

бы жирных сортов снижает риск деменции, а употребление цельных злаков связано с улучшением когнитивных функций. В то же время употребление молочных продуктов с высоким содержанием жира, напротив, ассоциировано с более низкими когнитивными показателями.

Достаточно перспективной представляется новая модель питания, разработанная на основе средиземноморской и антигипертензивной диет (Dietary Approach to Systolic Hypertension, DASH) — так называемая диета MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) [25]. Для этой модели питания характерно увеличение в рационе растительных продуктов и ограничение продуктов животного происхождения, а также продуктов с повышенным содержанием жира. Эффективность диеты MIND сопоставляли со средиземноморской и DASH-диетами в исследовании M. Morris и соавт. Указанное проспективное неинтервенционное наблюдение включало 923 участника и длилось 4,5 года. Приверженность диете определяли с помощью специальных опросников: участникам исследования было предложено указать обычную частоту потребления в течение предыдущих 12 мес каждого из перечисленных в опроснике 144 продуктов питания. Было показано, что система питания MIND достоверно способствовала снижению заболеваемости БА и замедлению прогрессирования КН.

R. McNamara и соавт. [26] изучали эффективность пищевых добавок омега-3 жирных кислот, антоцианов и флавоноидов у пожилых лиц с субъективным когнитивным снижением. В рамках 24-недельного рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования 94 пациента были разделены на четыре группы: первая получала рыбий жир и плацебо, вторая — чернику и плацебо, третья — рыбий жир и чернику, четвертая группа — плацебо. Оценку проводили по тестам на вербальную память и управляющую функцию. В конце наблюдения лучшие показатели памяти были в группе получающих антоцианы черники и плацебо, а управляющих функций — в группе получающих рыбий жир и плацебо.

Несмотря на достаточно большое количество работ в рассматриваемой области, до сих пор не сформировалось единое мнение о том, благодаря чему питание влияет на когнитивные функции. Высказываются мнения, что это влияние опосредовано уменьшением представленности факторов сердечно-сосудистого риска [27] либо снижением активности процессов перекисного окисления липидов при увеличении в рационе содержания антиоксидантов [28]. Обсуждается также связь между риском КН и массой тела. Однако данные соответствующих исследований противоречивы. Так, показано, что высокий индекс массы тела (ИМТ) у лиц моложе 76 лет сопряжен с более высоким риском деменции, а для лиц старше 76 лет — с меньшим риском деменции. Более важным показателем, чем ИМТ, может быть окружность живота. Показано, что окружность живота достоверно ассоциирована с повышенным риском КН, причем данная связь прослеживается во всех возрастных группах [29].

Физическая активность. Имеется значительное число исследований, посвященных влиянию различных видов физической активности на когнитивные функции [30]. Так, в метаанализ G. Panza и соавт. [31] были включены 19 проспективных контролируемых исследований, охвативших 1145 пациентов, средний возраст которых был 77,0±7,5 года, с умеренными КН или наследственной предрасположенностью к БА. В большинстве (65%) работ изучалась эффективность аэробных физических упражнений, реже (35%) — комбинации аэробных и силовых упражнений. Было выявлено, что физические упражнения благоприятно влияют на результаты выполнения нейропсихологических тестов, причем программы аэробных физических упражнений имеют преимущество по сравнению с комбинированными программами.

M. Robinson и соавт. [32] исследовали влияние аэробных физических упражнений на метаболизм глюкозы в коре головного мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Группы молодых и пожилых лиц в течение 12 нед выполняли набор определенных аэробных физических упражнений. В результате в обеих возрастных группах было зафиксировано увеличение метаболизма глюкозы в теменно-височной области и хвостатом ядре.

K. Erickson и соавт. [33] изучали связь между физической активностью, объемом серого вещества и когнитивными функциями при обследовании 299 здоровых лиц без выраженных нарушений когнитивных функций, средний возраст которых был 72,8 года. Объем серого вещества головного мозга определяли методом магнитно-резонансной волюметриии, а когнитивные функции — с помощью MMSE и теста замены цифровых символов. Физическую активность оценивали с помощью специального опросника. Было установлено, что ходьба не менее 12—15 км в 1 нед ассоциирована с большим объемом серого вещества головного мозга и снижением риска развития деменции в 2 раза по сравнению с менее интенсивными физическим нагрузками.

Некоторые данные о влиянии физической нагрузки на когнитивные функции обобщены в **табл. 2** и далее рассматриваются более подробно.

Исследование A. Alfini и соавт. [34] продолжительностью 12 нед включало 18 здоровых лиц без КН и 17 пациентов с умеренными КН. Все они занимались на тренаже-

Таблица 2. **Физическая активность у пациентов с легкими и умеренными когнитивными расстройствами**
Table 2. **Physical activity in patients with mild to moderate cognitive impairment**

Источник	Число пациентов	Длительность наблюдения	Интенсивность нагрузки	Результат
[34]	35	3 мес	Аэробные нагрузки (ходьба) 30 мин в день, 4 нед	Улучшение нейропсихологических тестов
[35]	70	6 мес	Программа аэробных тренировок 3 раза в неделю, 6 мес	Улучшение когнитивных функций по ADAS-cog
[36]	100	6 мес	Когнитивный тренинг и аэробные физические упражнения 2 раза в неделю по 90 мин, 6 мес	Улучшение по MMSE, показателям памяти, снижение темпа церебральной атрофии всего мозга
[37]	60	20 нед	Аэробные физические упражнения по 1,5 ч в день 4 раза в неделю, 6 мес	Улучшение по MMSE, качества сна

ре (ходьба) в течение 30 мин 4 раза в неделю, интенсивность тренировок со временем возрастала. Результаты выполнения нейропсихологических тестов улучшились как у пациентов с умеренными КН, так и у здоровых. В работе T. Liu-Ambrose и соавт. [35] наблюдали 70 пациентов с диагнозом умеренных подкорковых сосудистых КН, которые выполняли комплекс аэробных физических упражнений 3 раза в неделю на протяжении 6 мес. Их когнитивные показатели сравнивали с показателями больных контрольной группы, не имевших соответствующих физических нагрузок. Через 6 мес результаты теста по шкале оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog) в основной группе были достоверно лучше, чем в контрольной. Однако полученный эффект оказался нестойким: через 6 мес после прекращения программы тренировок различия между сравниваемыми группами нивелировались. В исследовании T. Suzuki и соавт. [36] изучали эффективность комбинированной программы когнитивного тренинга и аэробных физических упражнений при умеренных КН амнестического типа. Были рандомизированы на две группы 100 пациентов: в основной группе пациенты выполняли физические упражнения и когнитивный тренинг 2 раза в неделю по 90 мин в течение 6 мес, в контрольной группе пациенты получили лишь общие рекомендации по образу жизни. В результате показатели памяти и общий балл по MMSE в основной группе были достоверно лучше, а показатель церебральной атрофии достоверно меньше по сравнению с таковыми в контрольной группе. Эффективность аэробных нагрузок для пациентов с умеренными КН оценивали также в исследовании K. Bademli и соавт. [37] в процессе обследования 60 пациентов старше 65 лет, которые были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы выполняли физические упражнения по 1,5 ч 4 раза в неделю в течение 20 нед, в контрольной группе эти упражнения не применялись. Когнитивные функции оценивали по MMSE. Кроме того, в этой работе определяли качество сна по Питтсбургскому опроснику. После 20 нед в основной группе отмечено улучшение когнитивных функций и качества сна по сравнению с контрольной группой и исходными показателями.

Положительное влияние физической активности на когнитивное функционирование может объясняться по-разному. Во-первых, важную роль играет улучшение кровообращения и увеличение доставки кислорода к мозгу [30]. Во-вторых, имеются данные, что на фоне физической активности наблюдается активизация синтеза нейротрофических факторов, инсулиноподобного фактора роста и эндотелиального сосудистого фактора [38], которые оказывают нейропротективный и нейротрофический эффекты и замедляют темпы прогрессирования церебрального дегенеративно-атрофического процесса. В исследованиях на животных также было показано, что бег усиливает нейрогенез в зубчатой извилине [39].

Когнитивный тренинг. Когнитивный тренинг представляет собой специально разработанную систему упражнений для тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций. Целью когнитивного тренинга является поддержание оптимального интеллектуального уровня, развитие когнитивных функций, а также обучение стратегиям компенсации утраченных навыков. Теоретическим обоснованием когнитивного тренинга является представление о нейропластичности. Еще в 50-х годах XX века было показано, что головной мозг взрослого индивидуума может меняться под влиянием поступающей информации и других внешних факторов. При этом изменяется как морфологическая структура головного мозга на клеточном уровне, так и его функциональная активность. В основе нейропластичности лежат процессы синапто- и нейрогенеза, апоптоз функционально неактивных нейронов, модификация процессов синаптической передачи и другие процессы [40, 41].

Выделяют компенсаторный и восстановительный когнитивный тренинг, а также когнитивную стимуляцию. Компенсаторный тренинг направлен на максимальное использование сохранных когнитивных функций в решении актуальных задач. В процессе восстановительного обучения предпринимаются попытки заново вернуть пациенту утраченные в результате заболевания навыки [40].

В настоящее время в программы когнитивного тренинга активно внедряются компьютерные технологии, что обеспечивает мобильность и доступность методик. Когнитивная тренировка может проходить в виде тренировочных компьютерных программ, онлайн-игр, дистанционных занятий различного уровня сложности [42—44].

Вызывает большой интерес подход к когнитивному стимулированию путем изучения второго языка. Так, в исследовании G. Bubbico и соавт. [45] было показано, что изучение второго языка приводит к повышению функциональной активности головного мозга и улучшению когнитивных способностей. В цитируемой работе 26 пожилых людей (от 59 до 79 лет) без КН изучали второй язык в течение 4 мес (16 занятий по 2 ч). В результате было зафиксировано улучшение состояния когнитивных функций по шкале MMSE, а также повышение функциональной активности правой нижней лобной извилины, правой верхней лобной извилины и левой верхней теменной доли по данным функциональной МРТ.

E. Bialystok и соавт. [46], анализируя пациентов специализированной клиники памяти, сообщили, что развитие деменции у двуязычных пациентов в среднем происходит на 4—5 лет позже, чем у пациентов, владеющих только одним языком. Сходные данные приводят H. Chertkow и соавт. [47], которые проводили ретроспективную оценку состояния 632 пациентов с деменцией, обратившихся в специализированную клинику памяти. Было показано, что деменция у говорящих на 4 языках и более развивалась в среднем на 5 лет позже, чем у пациентов, знающих только один язык. В основе данного феномена, по предположению E. Guzmán-Vélez и D. Tranel, лежит увеличение так называемого когнитивного резерва [48].

Дополнительные данные о влиянии когнитивного тренинга приведены в **табл. 3.**

В исследовании L. Djabelkhir и соавт. [49] когнитивный тренинг проводили в течение 3 мес 19 пациентам с умеренными КН, средний возраст которых был 75,5±7,2 года. У 10 пациентов использовали компьютеризированную программу, которая требовала взаимодействия между членами группы. У других 9 больных проводили индивидуальную когнитивную тренировку без использования компьютерных программ. Эффективность когнитивного тренинга оценивали с помощью теста прокладывания пути. Обе группы существенно не различались по результатам, однако приверженность тренингу и субъективная оценка больными эффективности тренинга были достоверно выше в первой группе.

В работу J. Savulich и соавт. [50] были включены 42 пациента с диагнозом умеренного КН амнестического типа. Часть пациентов прошли курс когнитивных упражнений в виде специальной игры на планшете 8 ч в неделю в течение 4 нед. Остальные составили контрольную группу. Когнитивные функции оценивали по MMSE, тесту на зрительно-пространственную память и шкале апатии. Было показано,

Таблица 3. **Влияние когнитивного тренинга на состояние пациентов с умеренными когнитивными расстройствами**
Table 3. **Impact of cognitive training on patients with mild cognitive impairment**

Источник	Число пациентов	Дизайн работы	Результат	Длительность тренинга
[49]	19	Сравнение группового и индивидуального компьютерных тренингов	Различий не получено	3 мес
[50]	42	Сравнение игрового тренинга (планшет) и контрольной группы (общие рекомендации)	Преимущество игрового тренинга	4 нед
[51]	78	Сравнение компьютерного когнитивного тренинга и контрольной группы (общие рекомендации)	Преимущество компьютерного когнитивного тренинга	6 мес
[52]	93	Сравнение когнитивного тренинга с элементами творчества и стандартного когнитивного тренинга	Преимущество тренинга с элементами творчества	6 мес

что когнитивный тренинг способствует сохранению более высокого уровня когнитивных способностей и мотивации.

Эффективность компьютерного когнитивного тренинга анализировали также в исследовании B. Li и соавт. [51], которые наблюдали 78 пациентов с умеренными КН. Больные выполняли когнитивные упражнения на компьютере 3—4 раза в неделю в течение 6 мес. Их показатели сравнивали с таковыми в контрольной группе, пациенты которой получали только общие рекомендации по здоровому образу жизни. Эффективность оценивали с помощью функциональной МРТ, а также MMSE и нейропсихологических тестов. В результате оценка по MMSE была достоверно более высокой, а фМРТ показала повышение функциональной активности полюсов височных доли, островков и гиппокампов с двух сторон в группе когнитивного тренинга. Однако полученный эффект оказался нестойким: через 12 мес различия между группами оказались незначительными.

В исследовании J. Zhao и соавт. [52] принимали участие 93 пациента с диагнозом умеренного КН. Когнитивные упражнения, включавшие элементы творчества, выполняли 48 пациентов. Другие 45 пациентов делали стандартные когнитивные упражнения. Было установлено, что включение элементов творчества способствовало более значительному улучшению общего когнитивного функционирования, памяти, управляющих функций и сохранению повседневной функциональной активности. Разница между группами сохранялась в течение 6 мес наблюдения.

J. Park и соавт. [53] обследовали 57 пациентов с умеренными КН, из них 30 получали когнитивный тренинг, а 27 составили группу контроля. Через 12 и 24 нед когнитивного тренинга результаты выполнения нейропсихологических тестов (ADAS-cog, корейская версия MMSE, тест беглости слов, тест Струпа), показатели корейской гериатрической шкалы депрессии, а также субъективная когнитивная оценка были достоверно лучше в основной группе по сравнению с контролем. Однако значимых различий между группами по данным ПЭТ не наблюдали.

В исследование V. Buschert и соавт. [54] были включены 24 пациента с амнестическим типом умеренных КН и 15 — с начальной стадией БА. Части пациентов в течение 6 мес проводили когнитивный тренинг, другая часть составила контрольную группу. Было показано, что на стадии умеренных КН когнитивный тренинг способствует достоверному улучшению когнитивных функций по сравнению с контрольной группой, в то время как при БА различия между группами оказались статистически незначимыми.

В одном из японских исследований [55] 100 пациентов с умеренными КН выполняли программу аэробных физических упражнений в сочетании с когнитивной тренировкой в течение 12 мес. Одновременно с физическими нагрузками пациентам предлагалось пересказать текст или придумать стихотворение. В контрольной группе эту программу не применяли. Когнитивные функции оценивали по MMSE, шкале ADAS-Cog и тесту Векслера. Всем участникам также проводили фМРТ. Было показано, что когнитивный тренинг в сочетании с аэробными физическими нагрузками способствует сохранению более высоких показателей MMSE и теста Векслера и ассоциирован с менее выраженной атрофией гиппокампа и коры больших полушарий.

В исследовании T. Köbe и соавт. [56] оценивали эффективность пищевых добавок омега-3 жирных кислот в сочетании с программой аэробных физических упражнений и когнитивной стимуляцией. При этом 28 пациентов с умеренными КН были разделены на две группы: пациенты первой группы получали омега-3 жирные кислоты, выполняли аэробные физические упражнения и занимались когнитивным тренингом. Пациенты второй группы получали омега-3 жирные кислоты и неаэробные упражнения на повышение гибкости тела.

После 6 мес наблюдения между группами появились достоверные различия по объему серого вещества лобной, теменной и поясной коры: преимущество было у пациентов первой группы.

В крупное финское исследование FINGER [57] были включены 1260 пациентов в возрасте 60—77 лет с высоким риском развития деменции. Пациенты были рандомизированы в две группы: первая участвовала в специально разработанной программе когнитивных и физических упражнений (2—4 раза в неделю), а также в индивидуальном планировании питания совместно с диетологом. Пациенты второй группы получали лишь общие рекомендации по здоровому образу жизни. Через 2 года наблюдения пациенты первой группы достоверно превосходили вторую по общей оценке когнитивных функций показателям управляющих функций и темпу познавательной активности, однако не было зафиксировано достоверных отличий между группами по показателям памяти

Лекарственная терапия. В настоящее время активно разрабатывается патогенетическое лечение преддементных КН. Основные направления патогенетической терапии определяются природой церебрального заболевания, которое вызывает нарушения когнитивных функций. Так, при самом распространенном варианте — БА — большие надежды врачей и исследователей возлагаются на антиамилоидные терапевтические стратегии, целью которых является снижение темпа прогрессирования церебрального амилоидоза. В настоя-

щее время антиамилоидные лекарственные препараты для лечения БА находятся на стадии клинических исследований.

Наряду со специфическими для отдельных нозологических форм видами терапии активно исследуются и в ряде случаев используются в клинической практике лекарственные препараты, воздействующие на универсальные механизмы повреждения нейронов и церебральные репаративные процессы. Так, имеются данные о положительном влиянии на когнитивные функции на начальных стадиях сосудистых и нейродегенеративных заболеваний антиоксидантных препаратов, мембранопротекторов, блокаторов NMDA-рецепторов, лекарственных средств с нейротрофическим эффектом, а также нейротрансмиттерных препаратов, оптимизирующих процессы синаптической передачи.

Как при сосудистых, так и при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга потенциально важной мишенью терапевтического воздействия является окислительный стресс. Показано, что повреждение эндотелия церебральных сосудов, а равно и самих нейрональных мембран при различных по этиологии патологических процессах происходит в конечном итоге в результате накопления свободных радикалов и активации процессов перекисного окисления липидов. Для воздействия на эти процессы используются антиоксиданты — вещества, позволяющие нормализовать молекулярные биохимические процессы на клеточном уровне восстановлением свободных радикалов в стабильную молекулярную форму [58—60].

В последние годы значительный интерес клиницистов и представителей фундаментальных нейронаук вызывает производное яблочной кислоты 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат — Этоксидол. Данный препарат обладает выраженной нейропротективной активностью и способствует большей выживаемости клеток несколькими путями. Во-первых, он обладает собственной антиоксидантной активностью, нейтрализует свободные радикалы и ингибирует перекисное окисление липидов. Во-вторых, на фоне применения Этоксидола наблюдается активация эндогенных «подборщиков» свободных радикалов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона. Одновременно отмечаются снижение общего содержания органических перекисей и блокада окисления β-липопротеидов. Преимущество Этоксидола состоит в том, что препарат восстанавливает собственные антиоксидантные системы (глутатион) и, таким образом, позволяет повторно и многократно их использовать для связывания образующихся в процессе клеточного метаболизма свободных радикалов. Этоксидол способствует увеличению энергетических ресурсов нейронов (молекулы АТФ) путем активации цикла Кребса и его «ответвлений» — дополнительных путей рециркуляции пирувата. В результате на фоне использования препарата отмечаются восстановление нормального мембранного потенциала и нормализация молекулярных реакций в митохондриях. Важно отметить, что Этоксидол хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, так как малат имеет специфические белки-переносчики, которые широко представлены в эндотелии церебральных сосудов [61—63].

По данным О.А. Горошко и соавт. [62], на фоне применения Этоксидола активация собственной антиоксидантной системы организма и снижение концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов наблюдаются уже через 5 дней курсового введения препарата. В это исследование были включены 35 пациентов с диагнозом хронической ишемии головного мозга, у 5 из них в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения, у всех пациентов имелись сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Контрольная группа включала 10 больных, получающих только терапию базисного сосудистого заболевания. Пациентам Этоксидол применяли по 100 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Скорость генерации ионов кислорода измеряли методом люцигенин-зависимой хемилюминесценции. В результате исследования в основной группе пациентов были зафиксированы статистически значимое уменьшение активных форм кислорода, увеличение активности супероксидисмутазы, каталазы и глютатиона, а также уменьшение концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов.

В исследовании М.Н. Дадашевой и соавт. [63], которые наблюдали 50 больных с артериальной гипертензией и недементными КН, все пациенты получали постоянную антигипертензивную терапию. Пациентам назначали Этоксидол в виде инъекций по 100 мг 2 раза в день внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием препарата по 100 мг 2—3 раза в день в течение 3 мес. Нейропсихологическое исследование осуществляли с использованием тестов серийного счета и рисования часов. Проведенная терапия способствует нормализации выполнения нейропсихологических тестов. Так, если до терапии с указанными тестами без ошибок справлялись только 10 пациентов из 50, то после курса антиоксидантной терапии их число возросло до 30 (тест серийного счета) и 50 (тест рисования часов) человек. Было также установлено, что терапия Этоксидолом способствует снижению уровня тревоги, улучшению сна и стабилизации артериального давления.

Таким образом, целью лечения синдрома легких и умеренных когнитивных расстройств является уменьшение риска и скорости прогрессирования деменции. Наиболее эффективно сочетание как нелекарственных методов воздействия, так и нейропротективных антиоксидантных лекарственных средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. US Preventive Services Task Force Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Doubeni CA, Epling JW, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng C-W, John B, Wong JB. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;323:8(2020):757-763. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0435
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia [Electronic resource]. https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015
3. Gaugler J, James B, Johnson T, Marin A, Weuve J. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019;15:321-387.

4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменции*. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2010. Yahno NN, Zaharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mhitaryan EA. *Demencii*. Ruk-vo dlya vrachej. 2-e izd. M.: Medpress-inform; 2010. (In Russ.).
5. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4-12. Yahno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskij Zhurnal*. 2006;11(1):4-12. (In Russ.).
6. Захаров В.В., Кабаева А.Р. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные. *Нервные болезни*. 2017;4:3-9. Zaharov VV, Kabaeva AR. Non-demented cognitive impairment: subjective, mild case or moderate. *Nervnye Bolezni*. 2017;4:3-9. (In Russ.).
7. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild Cognitive Impairment: Long-Term Course of Four Clinical Subtypes. *Neurology*. 2006;67:12:2176-2185. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1
8. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Doubeni CA, Epling JW, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng C-W, Wong JB. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;323(8):757-763. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0435
9. Das SK, Bose P, Biswas A, Dutt A, Banerjee TK, Hazra A, Raut DK, Chaudhuri A, Roy T. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology*. 2007;68:2019-2026.
10. Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues J-F, Tzourio C, Rouaud O, Poncet M, Pasquier F, Auriacombe S, Touchon J, Ritchie K. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):979-984. https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136903
11. Цой Р.Т., Туруспекова С.Т., Клипицкая Н.К. Современное состояние вопроса распространенности умеренных когнитивных нарушений и деменции. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2018;1(50):47-53. Coj RT, Turuspekova ST, Klipickaya NK. Modern state of the problem of the prevalence of mild cognitive impairment and dementia. *Nejrohirurgiya i Nevrologiya Kazahstana*. 2018;1(50):47-53. (In Russ.).
12. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11:718-726. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016
13. Захаров В.В. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. 2014;16:2:24-29. Zaharov VV. Medicinal and non-medicinal methods of correction of cognitive violations. *Consilium Medicum*. 2014;16:2:24-29. (In Russ.).
14. Преображенская И.С., Фанталис Д., Абдышова С.А., Киндарова А.А. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2019;11(3):68-77. Preobrazhenskaya IS, Fantalis D, Abdyshova SA, Kindarova AA. Non-drug therapies for cognitive impairment. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika*. 2019;11(3):68-77. (In Russ.).
15. Ruan Y, Tang J, Guo X, Li K, Li D. Dietary Fat Intake and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(9):869-876. https://doi.org/10.2174/1567205015666180427142350
16. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. 2014;35(suppl 2):59-64. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038
17. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding Pharmacoepidemiol. *Drug Saf*. 2013;22:345-358.
18. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2006;5(2):113. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2
19. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):694-699. https://doi.org/10.1093/ajcn.82.3.694
20. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271-282. https://doi.org/10.3233/JAD-130830
21. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, Julián BS, Sanchez-Tainta A, Ros E, Valls-Pedret C, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-1325. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792
22. Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, Pang W, Liu W, Jiang Y, Lu Q. The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2017;9(1):54. Published 2017 Jan 10. https://doi.org/10.3390/nu9010054
23. Solfrizzi V, Agosti P, Lozupone M, Custodero C, Schilardi A, Valiani V, Santamato A, Sardone R, Dibello V, Lena LD, Stallone R, Ranieri M, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Sabbà C, Logroscino G, Francesco Panza F. Nutritional interventions and cognitive-related outcomes in patients with late-life cognitive disorders: A systematic review [published correction appears in Neurosci Biobehav Rev. 2020;108:889]. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;95:480-498.
24. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Arampatzi X, Bougea A, Labropoulos I, Scarmeas N. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182048. Published 2017 Aug 1. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182048
25. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1007-1014. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009
26. McNamara RK, Kalt W, Shidler MD, McDonald J, Summer SS, Stein AL, Stover AN, Krikorian R. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2018;64:147-156. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.003
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290 [retraction of: *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-1290]. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2441-2442. https://doi.org/10.1056/NEJMc1806491
28. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):694-699.
29. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: The current evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(5):677-708. https://doi.org/10.1586/ern.11.56
30. Arenaza-Urquijo EM, de Flores R, Gonneaud J, Wirth M, Ourry V, Callewaert W, Landeau B, Egret S, Mézenge F, Desgranges B, Chételat G. Distinct effects of late adulthood cognitive and physical activities on gray matter volume. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(2):346-356. https://doi.org/10.1007/s11682-016-9617-3
31. Panza GA, Taylor BA, MacDonald HV, Johnson BT, Zaleski AL, Livingston J, Thompson PD, Pescatello LS. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):487-495. https://doi.org/10.1111/jgs.15241
32. Robinson MM, Lowe VJ, Nair KS. Increased Brain Glucose Uptake After 12 Weeks of Aerobic High-Intensity Interval Training in Young and Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):221-227. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01571
33. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, Gach HM, Thompson PM, Ho AJ, Kuller LH. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010;75(16):1415-1422. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359
34. Alfini AJ, Weiss LR, Nielson KA, Verber MD, Smith JC. Resting Cerebral Blood Flow After Exercise Training in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(2):671-684. https://doi.org/10.3233/JAD-180728
35. Liu-Ambrose T, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Lee PE, Jacova C, Boyd LA, Brasher PM, Munkacsy M, Cheung W, Hsiung GR. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082-2090. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003332

36. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PloS One vol.* 2013;8,4 e61483.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061483

37. Bademli K, Lok N, Canbaz M, Lok S. Effects of Physical Activity Program on cognitive function and sleep quality in elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Perspect Psychiatr Care.* 2019;55(3):401-408.
https://doi.org/10.1111/ppc.12324

38. Flöel A, Ruscheweyh R, Krüger K, Willemer C, Winter B, Völker K, Lohmann H, Zitzmann M, Mooren F, Breitenstein C, Knecht S. Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *Neuroimage.* 2010;49:2756-2763.

39. Merritt JR, Rhodes JS. Mouse genetic differences in voluntary wheel running, adult hippocampal neurogenesis and learning on the multi-strain-adapted plus water maze. *Behav Brain Res.* 2015;280:62-71.
https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.030

40. Rodakowski J, Saghafi E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med.* 2015;43-44:38-53.
https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003

41. Johnston MV. Plasticity in the Developing Brain: Implications for Rehabilitation. *Developmental Disabilities Research Reviews.* 2009;15:2:94-101.
https://doi.org/10.1002/ddrr.64

42. Hahn C, Lee CU. A Brief Review of Paradigm Shifts in Prevention of Alzheimer's Disease: From Cognitive Reserve to Precision Medicine [published correction appears in Front Psychiatry. 2019 Dec 17;10:900]. *Front Psychiatry.* 2019;10:786. Published 2019 Oct 31.
https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00786

43. Kueider AM, Parisi JM, Gross AL, Rebok GW. Computerized cognitive training with older adults: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(7):e40588.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040588

44. Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues J-F, Tzourio C, Rouaud O, Poncet M, Pasquier F, Auriacombe S, Touchon J, Ritchie K. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):979-984.
https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136903

45. Bubbico G, Chiacchiaretta P, Parenti M, di Marco M, Panara V, Sepede G, Ferretti A, Perrucci MG. Effects of Second Language Learning on the Plastic Aging Brain: Functional Connectivity, Cognitive Decline, and Reorganization. *Front Neurosci.* 2019;13:423. Published 2019 May 15.
https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00423

46. Bialystok E, Craik FI, Freedman M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia.* 2007;45(2):459-464.
https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.009

47. Chertkow H, Whitehead V, Phillips N, Wolfson C, Atherton J, Bergman H. Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: evidence from a bilingual community. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(2):118-125.
https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181ca1221

48. Guzmán-Vélez E, Tranel D. Does bilingualism contribute to cognitive reserve? Cognitive and neural perspectives. *Neuropsychology.* 2015;29(1):139-150.
https://doi.org/10.1037/neu0000105

49. Djabelkhir L, Wu YH, Vidal JS, Cristancho-Lacroix V, Marlats F, Lenoir H, Carno A, Rigaud A-S. Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1967-1975. Published 2017 Nov 21.
https://doi.org/10.2147/CIA.S145769

50. Savulich G, Piercy T, Fox C, Suckling J, Rowe JB, O'Brien JT, Sahakian BJ. Cognitive Training Using a Novel Memory Game on an iPad in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment (aMCI). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(8):624-633.
https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx040

51. Li BY, He NY, Qiao Y, Xu H-M, Lu Y-Z, Cui P-J, Ling H-W, Yan F-H, Tang H-D, Chen S-D. Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: A neuropsychological and fMRI study. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101691.
https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101691

52. Zhao J, Li H, Lin R, Wei Y, Yang A. Effects of creative expression therapy for older adults with mild cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomized controlled clinical trial. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1313-1320. Published 2018 Jul 24.
https://doi.org/10.2147/CIA.S161861

53. Park J, Kim SE, Kim EJ, Lee BI, Jeong JH, Na HR, Choi SH, Kang D-Y, Park KW. Effect of 12-week home-based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnestic mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1167-1175. Published 2019 Jun 28.
https://doi.org/10.2147/CIA.S200269

54. Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, Möller HJ, Hampel H, Buerger KJ. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *Alzheimers Dis.* 2011;25(4):679-694.

55. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnestic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012;12:128. Published 2012 Oct 31.
https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-128

56. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Lesemann A, Fabian S, Tesky VA, Pantel J, Flöel A. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2016;131:226-238.
https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.050

57. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255-2263.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5

58. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;1:74-79.
Vahnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika.* 2014;1:74-79. (In Russ.).

59. Кадыков А.С. Шахпаронова Н.В. Перспективы нейропротективной терапии в лечении когнитивных нарушений. *Consilium Medicum.* 2007;9:12:72-75.
Kadykov AS, Shahparonova NV. Prospects of neuroprotective therapy in the treatment of cognitive disorders. *Consilium Medicum.* 2007;9:12:72-75. (In Russ.).

60. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Якушева Л.М. Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. *Журнал неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;114(5):22-27.
Hasanova DR, Zhitkova YuV, Yakusheva LM. Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments. *Zhurnal Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika.* 2014;114(5):22-27. (In Russ.).

61. Сернов Л.Н. Новый отечественный антиоксидант второго поколения. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия.* 2013;3:4-7.
Sernov LN. New domestic antioxidant of the second generation. *Lekarstvennye Preparaty i Racional'naya Farmakoterapiya.* 2013;3:4-7. (In Russ.).

62. Горошко О.А., Новиков К.Н., Кукес В.Г., Воейков В.Л., Архипов В.В., Буравлева Е.В., Бердникова Н.Г., Жестовская А.С. Коррекция окислительного стресса у больных хронической ишемией головного мозга. *Клиническая медицина.* 2016;94(7):549-553.
Goroshko OA, Novikov KN, Kukes VG, Voejkov VL, Arhipov VV, Buravleva EV, Berdnikova NG, Zhestovskaya AS. Correction of oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Klinicheskaya Medicina.* 2016;94(7):549-553. (In Russ.).

63. Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю., Агафонов Б.В., Чудаков С.Ю. Патогенетическая терапия новым отечественным антиоксидантом Этоксидолом при цереброваскулярной болезни. *Вестник семейной медицины.* 2015;1-2:12-18.
Dadasheva MN, Taranenko NY, Agafonov BV, Chudakov SY. Pathogenetic therapy with a new domestic antioxidant Ethoxidol in cerebrovascular disease. *Vestnik Semejnoj Mediciny.* 2015;1-2:12-18. (In Russ.).

Поступила 05.06.2020
Received 05.06.2020
Принята к печати 13.07.2020
Accepted 13.07.2020