

Дамулин И.В.¹, Екушева Е.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета и ²НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии

В настоящее время при рассмотрении цереброваскулярной патологии, приводящей к когнитивным расстройствам (КН), все большее внимание уделяется деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) возникновения сосудистых КН, включая сосудистую деменцию, является инсульт. Перенесенный инсульт в три раза увеличивает риск возникновения деменции. В генезе сосудистых КН важную роль играют диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), в большинстве случаев обусловленные колебаниями артериального давления (АД) и поражением мелких церебральных сосудов. Ведущими в клинической картине субкортикальной сосудистой деменции являются нарушения исполнительных функций, нередко сочетающиеся с замедлением скорости психомоторных процессов. Выраженные нарушения памяти для субкортикальной деменции, особенно для ее начальных этапов, не характерны. В основе патогенеза КН лежит феномен разобщения, заключающийся в нарушении связей лобных отделов с субкортикальными структурами и другими отделами коры головного мозга. Более 1/4 случаев развития деменции у пожилых обусловлены неадекватной коррекцией артериальной гипертензии в среднем возрасте. Выявление и последующее устранение сосудистых ФР позволяет уменьшить риск развития деменции в пожилом и старческом возрасте. Коррекция повышенного АД в среднем возрасте рассматривается как эффективный метод предотвращения развития деменции в будущем, а вот у пожилых — на фоне присутствующей этой категории больных снижения АД — гипотензивной терапии большого значения не придается. Для лечения широко используются лекарственные средства, действующие на ФР, а также препараты, способные улучшить церебральный метаболизм и кровоток, включая ницерголин.

Ключевые слова: деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов; синдром разобщения; диагностика; лечение; ницерголин.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):94–100.

Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy

Damulin I.V.¹, Ekusheva E.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics and ²Research Department of Neurology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Moscow 119021

Ever-increasing attention now focusses on dementia caused by small vessel damage when considering cerebrovascular disease leading to cognitive impairments (CIs). Stroke is one of the most important risk factors (RFs) of vascular CI, including vascular dementia. Experienced stroke increases thrice the risk of dementia. Diffuse changes in the cerebral white matter (leukoaraiosis) due to fluctuating blood pressure (BP) and cerebral small vessel damage in most cases play an important role in the genesis of vascular CIs. Executive dysfunctions frequently concurrent with delayed psychomotor speed are the leading clinical manifestations of subcortical vascular dementia. Severe memory impairments are not typical for subcortical dementia, its early stages in particular. The basis for the pathogenesis of CIs is the dissociation phenomenon that disrupts connections between the frontal lobes and subcortical structures and other cerebral cortical areas. Inadequate hypertension correction at a middle age is responsible for more than one fourth of cases of dementia developing in the elderly. The detection and further elimination of vascular RFs can reduce the risk of developing dementia in elderly and senile patients. Correction of elevated BP in the middle-aged is regarded as an effective method to prevent dementia in the future, but no premium is placed upon antihypertensive therapy in the elderly to lower elevated BP that is an inherent characteristic of this category of patients. Medications affecting RFs and those improving cerebral metabolism and blood flow, including nicergoline are widely used to treat PD.

Key words: dementia due to cerebral small vessel damage; disassociation syndrome; diagnosis; treatment; nicergoline.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Damulin IV, Ekusheva EV. Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):94–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100>

Сосудистая патология рассматривается как наиболее частая причина деменции у пожилых [1, 2]. Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) возникновения сосуди-

стых когнитивных нарушений (КН), включая сосудистую деменцию, является инсульт. Перенесенный инсульт в три раза увеличивает риск возникновения деменции, а наличие ФР

инсульта в среднем возрасте в дальнейшем, на протяжении 10 лет, повышает вероятность возникновения КН [3]. В остром периоде инсульта КН выявляются у 74% больных с кортикальной локализацией очага и менее чем у 50% — при субкортикальной или инфратенториальной локализации [4].

Считается, что КН после инсульта отмечаются у 10–82% больных, что зависит от критериев, которые использовались в том или ином исследовании, сроков от начала инсульта и характеристик изучаемой выборки [5]. В большинстве исследований оценка когнитивной сферы проводится через 3 мес от начала заболевания. Сразу после инсульта отмечаются снижение скорости психомоторных реакций, акалькулия, нарушения исполнительных и зрительно-пространственных функций, а также конструктивных способностей [5]. В первые полгода наблюдается восстановление этих функций на 35–80%. В течение 2 лет после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) когнитивный статус значительной части больных остается стабильным или даже улучшается. В частности, улучшение отмечается у 14% больных с наличием постинсультной деменции или когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции [5]. Все это свидетельствует об адаптивной перестройке высших мозговых функций, которая развивается в постинсультном периоде. Это особенно важно, поскольку и сами больные, и их близкие и родственники, и даже нередко врачи ошибочно считают, что постинсультные нарушения не могут регрессировать, приводя к деменции.

В последнее время все большее внимание уделяется субкортикальной сосудистой деменции, которая в большинстве случаев не связана с клинически явным перенесенным ОНМК. Считается, что так называемые тихие инсульты, не сопровождающиеся, в частности, сенсомоторным дефицитом или афазией, в практической деятельности встречаются гораздо чаще, чем инсульты, проявляющиеся клинически явной очаговой неврологической симптоматикой [6]. Возникновение «тихих» или «немых» ОНМК в большинстве случаев связано с поражением мелких сосудов, их частота увеличивается при старении, причем они выявляются не только у больных с сосудистой деменцией, но и у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) или депрессией [6]. Наличие «тихих» инфарктов в два раза увеличивает риск возникновения деменции у пожилых [7], при этом у 44% больных нет данных о перенесенном инсульте или транзиторной ишемической атаке (ТИА) [8]. Следует заметить, что подобные инфаркты в области таламуса в основном сопровождаются снижением памяти, а при другой локализации — преимущественно снижением скорости психомоторных процессов [7]. При этом даже очень небольшой инфаркт в парамедиальных отделах таламуса может приводить к тяжелой деменции. И в то же время весьма обширные нейроанатомические изменения у пациентов с «тихим» инсультом не сопровождаются не только сколь-либо значимым неврологическим дефектом, но и существенными изменениями при выполнении стандартных нейропсихологических тестов, они не заметны родственникам, близким и сослуживцам больных [9]. Не так уж редко при заболеваниях мелких церебральных сосудов без какой-либо неврологической симптоматики происходят микрокровоизлияния [10].

В большинстве своем клинически «тихий» характер носят лакунарные инсульты, составляющие, по некоторым данным [11], 1/4 всех ишемических инсультов. Лакунарные ин-

сульты представляют собой небольшие инфаркты диаметром от 2 до 20 мм, локализованные в глубинных отделах белого вещества полушарий головного мозга, базальных ганглиях, в области моста мозга. Они появляются в результате окклюзии небольших перфорирующих артерий, кровоснабжающих субкортикальные отделы головного мозга [11]. Несмотря на существующее мнение о доброкачественности лакунарных инсультов, у 30% больных наступает инвалидизация, а у 25% в течение последующих 5 лет развивается повторный инсульт [11]. Среди общепризнанных сосудистых ФР с развитием лакунарных инсультов связана лишь артериальная гипертензия (АГ) [11]. Характер неврологического дефекта определяется локализацией поражения. Инфаркты в зоне васкуляризации средней мозговой артерии могут приводить к значительному повреждению дорсолатеральной лобной коры, при этом они редко ограничиваются лишь лобной локализацией [12]. Вследствие нарушения кровотока по лентикюлостриарным веточкам, отходящим от средней мозговой артерии, происходит также формирование инфаркта в области хвостатого ядра, внутренней капсулы, бледного шара [12]. Страдают связи хвостатого ядра с корковыми отделами. Все это объясняет то, что небольшой по размерам очаг ишемии может приводить к выраженным клиническим нарушениям.

Было показано, что наличие субкортикальных инфарктов сопровождается диффузным снижением уровня коркового метаболизма, с особым акцентом на передние (лобные) отделы головного мозга [13, 14]. Предиктором последующего когнитивного снижения является низкий уровень метаболизма в дорсолатеральной префронтальной коре, для височной или теменной коры такой зависимости не отмечено [15]. При этом КН часто не носят выраженного характера, а в неврологическом статусе отмечаются нарушения ходьбы, паркинсонизм «нижней части тела» и эмоциональные нарушения [16].

Рассматривая патогенез КН сосудистого происхождения, следует учитывать и наличие повышенной уязвимости определенных зон головного мозга в отношении ишемии. К таким зонам относится и гиппокамп [17]. Клинически у части этих больных могут отмечаться лишь ТИА, а лакуны выявляются либо при нейровизуализационном исследовании, либо на аутопсии. Возникновение же ишемического очага в области гиппокампа после глобального эпизода падения церебральной перфузии, например вследствие кардиологических нарушений, может приводить к клинической картине, напоминающей проявления БА [17]. Следует подчеркнуть отличия лакунарного инсульта, имеющего хорошо известные клинические проявления (чисто моторный инсульт, чисто сенсорный инсульт и т. д.) и ФР, от лакунарных синдромов, составляющих около 17% случаев. Причиной лакунарных синдромов могут быть небольшие внутримозговые кровоизлияния, спонтанные субдуральные гематомы и нелакунарные церебральные инфаркты. От лакунарных инсультов они отличаются иными нейровизуализационными характеристиками и ФР. В частности, у этой категории больных чаще отмечается фибрилляция предсердий. Клиническая значимость небольших внутримозговых кровоизлияний связана с риском развития обширных кровоизлияний, КН и потенциальной опасностью использования антиагрегантов [18, 19]. Эти микрокровоизлияния чаще встречаются у пожилых больных. Среди основных причин их возникновения следует упомянуть АГ с образованием очагов преимущественно в об-

ласти базальных ганглиев и таламуса, и церебральную амилоидную ангиопатию, при которой микрокровоизлияния возникают в области коры [18, 19]. Использование специальных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР-аппаратов с высокой разрешающей способностью позволяет выявлять микрокровоизлияния у клинически здоровых лиц пожилого возраста гораздо чаще – в 36–40% случаев, а не в 5%, как это считалось раньше [18, 19]. Подобные изменения нередко визуализируются у лиц с определенным аполипопротеин-Е-генотипом, с лакунарными инфарктами и лейкоареозом [18]. Среди пациентов с ишемическим инсультом они визуализируются в 34% случаев, с геморрагическим – в 60% [19], причем если у пациентов с инсультом или ТИА подобные изменения выявляются при первом исследовании, то при повторном нейровизуализационном исследовании довольно высока вероятность увеличения их числа [18, 19]. У пациентов с БА они выявляются в одном случае из пяти [19]. Считается, что церебральные микро- и макрокровоизлияния имеют различный патогенез [19].

Помимо «тихих» очагов в генезе сосудистых когнитивных расстройств заметную роль играют диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), в большинстве случаев обусловленные колебаниями артериального давления (АД) и поражением мелких церебральных сосудов. Следует отметить, что наличие лейкоареоза вне зависимости от локализации сопровождается у данной категории больных лобным дефектом с нарушением исполнительных функций, в основе которого лежит снижение метаболизма, продемонстрированное при помощи методов функциональной нейровизуализации [2]. Было показано, что наличие и длительность АГ связаны как с субкортикальным, так и с перивентрикулярным лейкоареозом [20]. При этом даже эпизодическое повышение АД, в том числе во время сна, сопровождается развитием не только лейкоареоза, но и церебральной атрофии [21]. В основе возникновения лейкоареоза лежит снижение вазореактивности мелких церебральных сосудов [22]. Следует заметить, что при нарастании лейкоареоза наблюдаются более выраженные КН, как при сосудистой деменции, так и при БА [23].

Патоморфологической основой лейкоареоза являются разрушение миелина и потеря аксонов, микроинфаркты, астроглиоз, ангионекроз, расширение периваскулярных пространств – при относительной сохранности субкортикальных U-образных волокон [24]. Наличие выраженного лейкоареоза нередко сопровождается атрофией мозолистого тела; при цереброваскулярной недостаточности оба этих параметра коррелируют со степенью КН [25, 26]. Также для сосудистой деменции характерна диффузная церебральная атрофия, однако не столь значительная, как при БА [25]. При этом степень выраженности атрофии гиппокампа при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, вполне сопоставима с изменениями при БА [27].

К уменьшению объема серого вещества лобных долей головного мозга при поражении мелких церебральных сосудов могут приводить либо небольшие по объему инфаркты, локализованные в коре, либо, что более вероятно, вторичные дегенеративные процессы, связанные с анте- и ретроградной трансинаптической дегенерацией, развивающейся при поражении белого вещества передних отделов головного мозга [28]. В основе нарушения корковых функций лежит церебральная ишемия, наиболее выраженная при наличии лаку-

нарных инфарктов и лейкоареоза [29]. Именно глобальная церебральная ишемия, приводящая к «нейрональному энергетическому кризису» на клеточном уровне, вне зависимости от других сосудистых факторов является ведущей как в запуске альцгеймеровских изменений у пожилых, так и в возникновении и прогрессировании сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких сосудов [30]. Вероятно, определенное значение в этих случаях имеет и активация микроглии [31]. Таким образом, вполне объяснимы данные, свидетельствующие о том, что субкортикальной сосудистой (связанной с поражением мелких сосудов) деменции предшествуют умеренные когнитивные расстройства, сходные по проявлениям с нарушениями, предшествующими БА [32]. Обращает на себя внимание, что сами по себе заболевания мелких церебральных сосудов и, в частности, обусловленные ими диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, являются ФР возникновения ОНМК [33], впрочем, как и исходно/преморбидно низкий когнитивный уровень у пожилых [34]. Также повышенный риск развития инсульта отмечен у больных с сосудистой деменцией [35]. Любопытно заметить, что в этом же исследовании было показано, что у пациентов с БА, получающих атипичные нейролептики, повышен риск возникновения ТИА [35]. Для больных с сосудистой деменцией такой зависимости отмечено не было.

Ведущими в клинической картине субкортикальной сосудистой деменции являются нарушения исполнительных функций [36, 37], нередко сочетающиеся с замедлением скорости психомоторных процессов [38]. Выраженные нарушения памяти для субкортикальной деменции, особенно для ее начальных этапов, не характерны.

Исполнительные функции осуществляют высший контроль и регуляцию других когнитивных функций и обеспечивают комплексные процессы мышления и поведения, направленные на достижение поставленной перед индивидуумом задачи [12, 39, 40]. Именно с исполнительными функциями связаны процессы торможения и переключения между различными заданиями, параметры рабочей памяти и внимания [39]. Развитие этих функций и их последующие изменения в старческом возрасте происходят параллельно анатомическим изменениям лобных долей головного мозга и их многочисленных связей. Ведущее значение исполнительные функции имеют в осуществлении адаптивного поведения индивидуума, в сохранности этических норм. При их нарушениях отмечается игнорирование/непонимание цели, стоящей перед индивидуумом [40].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что существующие фронто-субкортикальные круги (дорсолатеральный, вентромедиальный и орбитофронтальный) участвуют в обеспечении когнитивных, эмоциональных и мотивационных процессов [12, 39]. Дорсолатеральная лобная кора имеет непосредственные связи с дорсолатеральной частью головки хвостатого ядра и обеспечивает собственно исполнительные функции, включая способность к выбору цели, планированию, к беглости речи, переключению заданий в невербальной сфере, ингибированию неактуальных для текущего момента действий, рабочей памяти, организации когнитивной деятельности, решению проблем, абстрактному мышлению, а также к контролю за производимыми действиями [39, 40]. Вентромедиальный круг, обеспечивающий мотивационные процессы, начинается от передних отделов зубчатой извилины и проецируется в п. ассум-

bens [39]. Он отвечает за осуществление поведенческих реакций и внесение в них требуемых коррективов по мере необходимости [40]. При поражении церебральных структур, входящих в этот круг, часто наблюдаются апатия, замедленность психомоторных реакций, снижение социальных контактов, а также повышенная возбудимость и импульсивность [12, 39]. Пути от орбитофронтальной коры идут к вентромедиальным отделам хвостатого ядра, при их поражении часто отмечается социально неприемлемое поведение [39], в частности, связанное с неверной оценкой рисков и появлением неадекватных ситуаций поведенческих реакций [40]. В целом функционирование вентромедиальных отделов лобных долей в норме и при различных патологических состояниях остается предметом дискуссий [41]. Однако следует заметить, что, помимо прочего, именно эти отделы ответственны за так называемый феномен «предугадывания» [41].

Эмоциональные реакции осуществляются при участии лимбической системы. Коровая часть лимбической системы, или архикортекс, имеет всего лишь три слоя, в отличие от неокортекса, состоящего из шести слоев [42]. Основной анатомо-функциональной структурой лимбической системы являются гипоталамус и связи между гиппокампом и миндалялой, или миндалевидным телом [42]. Также большое значение в регуляции поведения имеют ядра среднего мозга и п. ассимблемс, с которыми тесно связана орбитофронтальная кора. Миндалевидное тело участвует в контроле реакций агрессии, аффективной оценке приходящей сенсорной импульсации, мнестических процессах, возникновении тревоги и психозов [42]. Гиппокамп играет ведущую роль в осуществлении мнестических процессов. Парагиппокампальная доля (часть которой относится к энторинальной коре) является структурой, в которой происходит интеграция афферентных потоков, как поступающих из окружающего мира, так и идущих от различных анатомических структур организма человека. Итоговая импульсация достигает унимодальных первичных сенсорных зон коры головного мозга с последующим поступлением во вторичные сенсорные зоны, а затем в мультимодальную ассоциативную кору [42]. Гиппокамп, мамиллярные тела, передние таламические ядра и зубчатая извилина входят в так называемый круг Пайпеца, который участвует в патофизиологических процессах, связанных с болью, осуществлении функции внимания, мнестических процессах. Поэтому вполне понятен тот спектр поведенческих расстройств, которые могут отмечаться у больных с поражением лобных долей и их связей: у одних пациентов в клинической картине заболевания доминирует апатия, у других — расторможенность, пуэрильность, у третьих может быть сочетание указанных нарушений [43]. В связи с тем что существующие клинические тесты на определение «лобной» дисфункции не всегда способны выявлять имеющийся дефект, лучше ориентироваться на собственно клинические данные, например на поведение больного в обычных и необычных/новых для него условиях [12].

Помимо фронто-субкортикальных связей, лобная кора тесно связана и с другими корковыми отделами [39]. Таким образом, несмотря на несомненную значимость лобных отделов в осуществлении исполнительных функций, другие отделы головного мозга, в частности, теменные и височные доли, также принимают участие в этих процессах [40, 43]. Это приводит к тому, что у пациентов с поражением височных отделов клинические нарушения могут напо-

минать так называемый лобный синдром [43]. В связи с этим весьма важной представляется сохранность способности префронтальных отделов получать афферентную информацию от других отделов головного мозга [40]. Поэтому для осуществления исполнительных функций необходимы не только функционирование фронто-субкортикальных путей, о чем говорилось выше, но и сохранность связей передних отделов с задними отделами головного мозга [40]. При этом следует заметить, что любой поведенческий акт требует планирования и организации — только в зависимости от характера актуального на настоящий момент действия происходит активация тех или иных отделов лобных долей [43].

Рассматривая особенности нарушений связей между различными областями коры головного мозга и между корковыми и субкортикальными структурами, приводящими к развитию феномена разобщения, необходимо учитывать имеющиеся закономерности строения сосудистой системы головного мозга не только на макро-, но и на микроваскулярном уровне. Результаты детальных микроскопических исследований свидетельствуют о большей подверженности повреждению микрососудов, кровоснабжающих глубинные отделы белого вещества, по сравнению с микрососудами, кровоснабжающими серое вещество полушарий головного мозга [44]. При этом имеющиеся анатомические закономерности играют неблагоприятную роль как в условиях значительного повышения АД (например, при болезни Бинсвангера), так и в условиях его снижения [44]. Следует заметить, что при БА, особенно у пациентов старческого возраста, также имеется повреждение мелких церебральных сосудов, проявляющееся лейкоареозом и наличием «тихих» инфарктов по данным методов нейровизуализации, что, безусловно, накладывает определенный отпечаток на клинические особенности заболевания (тазовые расстройства, рефлекс орального автоматизма и др.). Однако подобные микрососудистые изменения не могут объяснить развитие столь характерных для этого заболевания атрофических изменений серого вещества полушарий головного мозга и не коррелируют с выраженностью глобального когнитивного дефекта [45]. Кроме того, несмотря на то что лобные доли и их связи при БА вовлекаются в патологический процесс, происходит это все же на поздних стадиях заболевания [12]. Среди несосудистых причин деменции значительное вовлечение лобных долей характерно для фронто-темпоральной дегенерации (или деменции лобно-височного типа), включая деменцию при боковом амиотрофическом склерозе [12].

Таким образом, в основе возникновения клинических нарушений при субкортикальной сосудистой деменции лежит разобщение лобной коры от стриатума, таламуса и, возможно, медиальных отделов височных долей [38]. Одной из основных причин развития подобного лобного дефекта является повышенное АД, причем именно систолическое [46]. Однако есть данные, не подтверждающие эту точку зрения: в частности, повышенное диастолическое АД у пациентов, не получающих гипотензивную терапию, сопровождается атрофией гиппокампа — структуры, тесно связанной с мнестическими процессами [47], причем наличие атрофии гиппокампа и миндалялы характерно для больных с диффузными изменениями белого вещества головного мозга (лейкоареозом). Следует заметить, что у пациентов, получающих гипотензивные препараты, низкое диастолическое АД сопровож-

ждается более выраженной атрофией гиппокампа и миндалевидного тела [47].

Более 1/4 случаев развития деменции у пожилых обусловлены неадекватной коррекцией АГ в среднем возрасте [48]. Выявление и последующее устранение сосудистых ФР позволяют уменьшить риск развития деменции в пожилом и старческом возрасте [20, 49, 50], при этом особое внимание уделяется правильному лечению АД, что предотвращает в дальнейшем развитие лейкоареоза и церебральных инфарктов [51]. Следует заметить, что, по некоторым данным, коррекция повышенного АД приводит к снижению риска развития инсульта, но не влияет на вероятность возникновения другой сосудистой катастрофы — инфаркта миокарда [52]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о превентивной в плане развития КН и деменции роли гипотензивной терапии [20, 48, 53], причем коррекция повышенного АД в среднем возрасте рассматривается как эффективный метод предотвращения развития деменции в будущем, а вот у пожилых — на фоне присущего этой категории больных снижения АД — гипотензивной терапии большого значения не придается [37]. То же, кстати, относится к гиперхолестеринемии и ее коррекции [37]. В качестве средств для профилактики деменции рассматриваются лишь β -блокаторы; гипотензивные препараты других групп подобного эффекта не продемонстрировали [48], хотя и не все клиницисты разделяют эту точку зрения [37, 50]. Следует заметить, что некоторые препараты подобного фармакологического действия, в частности антагонисты кальциевых каналов, сами по себе обладают антидементным эффектом [53], а при снижении повышенного АД церебральной гипоперфузии не вызывают [54].

Большое, если не ведущее значение в развитии деменции имеет уровень когнитивного резерва, выраженность способности к пластичности. Во всяком случае, у пациентов с умеренными КН при наличии высокого нейропластического потенциала при длительном наблюдении не отмечается развития деменции [55]. Даже несколько лет образования могут увеличивать этот резерв, о чем свидетельствуют результаты клинко-анатомических исследований [56]. При этом предполагается, что наличие подобного адаптационного ресурса в значительной степени нивелирует неблагоприятное влияние патологических факторов на когнитивную сферу, включая существующие лакунарные инсульты и альцгеймеровские изменения [56, 57].

Одним из факторов, определяющих степень когнитивного потенциала, является адекватное функционирование синапсов в структурах ЦНС [58]. Именно пластичность и адекватное функционирование этих структурно-функциональных образований обеспечивают процессы обучения и памяти [58], поэтому неудивительно, что значительная потеря синапсов при старении и различных заболеваниях (первично-дегенеративных, включая БА, сосудистых, вирусных, травматических и пр.) может клинически выражаться развитием нейропсихических синдромов. При БА, в частности, потеря синапсов тесно коррелирует с выраженностью когнитивного дефекта, а синаптическая дисфункция задолго (много лет) предшествует гибели нейронов [58].

С целью профилактики поражения мелких сосудов проводится коррекция сосудистых ФР, в первую очередь АГ [36, 49, 59–61]. Потенциальными мишенями ангиопротективной терапии являются ангиотензин II, оксид азота, свободные радикалы, а также коллаген IV типа, которые игра-

ют значительную роль в процессах поражения стенок мелких сосудов [62–64]. При сосудистой деменции, связанной с поражением мелких сосудов, определенное значение придается коррекции эндотелиальной дисфункции [65].

Большое значение имеет использование лекарственных средств из группы антиагрегантов, при этом необходимо учитывать вероятность возникновения аспирино-обусловленных микрокровоизлияний у больных с патологией мелких сосудов, а также возможность геморрагической трансформации ишемического инсульта (если он возникает) [10]. Результаты метаанализа, включавшего 287 исследований с участием 135 тыс. пациентов, свидетельствуют об эффективности небольших доз аспирина — 75–150 мг/сут — с целью профилактики инфаркта, инсульта, периферических артериальных заболеваний, а также мерцательной аритмии [66]. При длительной терапии именно такая доза аспирина оказывается оптимальной и достаточно эффективной, однако в начале лечения суточная дозировка препарата может быть большей — 150 мг/сут [66].

Большое значение при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, придается лекарственным средствам, способным улучшать церебральный метаболизм и кровоток. Одним из таких препаратов является ницерголин (сермион, Pfizer). Ницерголин является гидратированным полусинтетическим производным эрголина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Фармакотерапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными фармакологическими свойствами: α -адреноблокирующим действием, что приводит к улучшению кровотока, и прямым влиянием на основные церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Ницерголин был разработан в конце 60-х годов прошлого века, а в клинической практике стал использоваться с начала 70-х годов, сперва в Италии, а затем и в других странах [67, 68]. К 2008 г. этот препарат был зарегистрирован более чем в 50 странах мира (Европе, Азии, Латинской Америки) [68].

Ницерголин первоначально рассматривался как сосудистый препарат, антагонистически действующий на $\alpha 1$ -адренергические рецепторы, а его клиническую эффективность связывали с вазодилатацией, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока [67–69]. На основании этого он использовался в клинической практике в основном для лечения деменции, обусловленной сосудисто-мозговой недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия — на молекулярном и клеточном уровне, действуя на сосуды, форменные элементы крови (тромбоциты, в частности, ингибируя их агрегацию) и нейроны [68]. Ницерголин является препаратом, обладающим не только симптоматическим действием при КН. Было показано его влияние на процессы нейропластичности [67–69] и механизмы нейропротекции [70–72].

Ницерголин обладает широким терапевтическим потенциалом и с успехом используется для лечения деменций различного генеза [67, 68]. Положительный эффект препарата в виде уменьшения выраженности КН и поведенческих расстройств отмечается, по некоторым данным, почти у 89% больных, в то время как при назначении плацебо улучшение, обычно преходящее по характеру, наблюдается в 26–50% случаев [68]. Различия в кли-

ническом эффекте между группой пациентов, получавших ницерголин и плацебо, составляют от 5 до 30% в зависимости от длительности терапии и характеристик включенных в исследование больных [73]. Любопытен анализ пациентов, отвечающих на лечение: наиболее значительное улучшение отмечено у более молодых больных и у пациентов с менее выраженными КН [68]. Кроме того, считается, что терапия ницерголином приводит к более значительному улучшению при сосудистой деменции, чем при БА или других вариантах деменции [68].

Таким образом, в настоящее время при рассмотрении гетерогенной по этиологии и патогенезу группы цере-

броваскулярных нарушений, приводящих к КН, все большее внимание уделяется деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Этот вариант сосудистой деменции, вероятно, в практической деятельности встречается наиболее часто — как в «чистом» виде, так и в сочетании с БА (смешанная деменция). В основе клинических расстройств при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, лежит феномен разобщения лобных отделов с нижележащими субкортикальными структурами и другими отделами коры головного мозга. Крайне актуальной является разработка методов профилактики и терапии этого варианта сосудистой деменции.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology*. 2005;64:1548–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000160115.55756.DE>.
- Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004;63:246–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000130530.55104.B5>.
- Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ, et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheim Dement*. 2013;9:572–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.001>.
- Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke*. 2013;8:38–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>.
- De Haan EH, Nys GM, van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:559–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000247612.21235.d9>.
- Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev Neurosci*. 2009;10:861–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2735>.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med*. 2003;348:1215–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022066>.
- Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*. 2000;55:1626–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.11.1626>.
- Blass JP, Ratan RR. «Silent» strokes and dementia. *New Engl J Med*. 2003;348(13):1277–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe030017>.
- Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology*. 2005;65:1914–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000188874.48592.f7>.
- Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:617–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.039982>.
- Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Sem Neurol*. 2000;20(4):427–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-13175>.
- Kwan LT, Reed BR, Eberling JL, et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol*. 1999;56:809–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.7.809>.
- Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol*. 2004;61:1545–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.10.1545>.
- Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Frontal lobe hypometabolism predicts cognitive decline in patients with lacunar infarctions. *Arch Neurol*. 2001;58:494–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.58.3.493>.
- De Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol*. 2003;3:86–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1474-7766.2003.04132.x>.
- Walha K, Ricolfi F, Bejot Y, et al. Hippocampus: a «forgotten» border zone of brain ischemia. *J Neuroimaging*. 2013;23:98–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00610.x>.
- Charidimoi A, Krishnan A, Werring DJ, Jager HR. Cerebral microbleedings: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiol*. 2013;55:655–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-013-1175-4>.
- Cordonnier C. Brain microbleedings: more evidence, but still a clinical dilemma. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:69–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e328341f8c0>.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002;125:765–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf07721>.
- Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain. A 5-year follow-up. *Neurology*. 2005;64:1846–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000164712.24389.BB>.
- Bonoczk P, Panczel G, Nagy Z. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency. *Acta Neurologica Scand*. 2004;110(4):254–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00316.x>.
- Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:390–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e328172d661>.
- Udaka F, Sawada H, Kameyama M. White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlations. *Ann NY Acad Sci*. 2002;977:411–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04845.x>.
- Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Canellas A, et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiol*. 2007;49:1–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-006-0156-2>.
- Yamauchi H. Ischemic white matter damage and cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2003;3:11–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1479-8301.2003.00003.x>.
- Krill JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:747–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.6.747>.
- Righart R, Duering M, Gonik M, et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:854–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.006>.
- Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):621–30.
- Greener M. Clarifying the link between Alzheimer's and vascular disease. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2013;March/April:27–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pnp.276>.
- Benarroch EE. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology*. 2013;81:1079–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a577>.
- Meyer JS, Xu G, Thornby G, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002;33:1981–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024432.34557.10>.
- Poels MMF, Steyerberg EW, Wieberdink RG, et al. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1174–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302381>.
- Elkins JS, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology*. 2004;63:793–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000137014.36689.7F>.
- Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, et al. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology*. 2013;81:910–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35151>.
- Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):74–9. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya*,

- neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):74–9. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>.
37. Stewart R. Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *Br J Psychiatry*. 2002;180:152–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.180.2.152>
38. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;62:912–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B>.
39. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(1):17–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>.
40. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:213–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z41>.
41. Nachev P. Cognition and medial frontal cortex in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:586–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000247609.36482.ae>.
42. Cummings JL, Trimble MR. Concise guide to neuropsychiatry and behavioral neurology. 2nd ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002. 275 p.
43. Della Sala S, Gray C, Spinnler H, Trivelly C. Frontal lobe function in man: the riddle revisited. *Arch Clin Neuropsychol*. 1998;13(8):663–82.
44. Nonaka H, Akima M, Hatori T, et al. Microvasculature of the human cerebral white matter: Arteries of the deep white matter. *Neuropathology*. 2003;23:111–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1789.2003.00486.x>.
45. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, et al. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke*. 2000;31:2182–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2182>.
46. Oostrman JM, de Vries K, Scherder EJA. Executive ability in relation to blood pressure in residents of homes for the elderly. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22:731–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2007.06.001>.
47. Den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*. 2005;64:263–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000149641.55751.2E>.
48. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013;81:888–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a351d4>.
49. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J*. 2006; 82:101–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.035030>.
50. Seshadri S. Delaying dementia: can antihypertensives prevent Alzheimer dementia? *Neurology*. 2013;81:860–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35296>.
51. Hill MD, Mitchell JR. White matter lesions and cognition. It's time for randomized trials to preserve intelligence. *Neurology*. 2006;66:470–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000203412.56752.88>.
52. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355(9207):865–72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4).
53. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci*. 2005;229–230:151–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.020>.
54. Pandita-Gunawardena ND, Clarke SEM. Amlodipine lowers blood pressure without affecting cerebral blood flow as measured by single photon emission computed tomography in elderly hypertensive subjects. *Age Ageing*. 1999;28:451–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/28.5.451>.
55. Calero MD, Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:653–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2003.08.008>.
56. Farfel JM, Nitri R, Suemoto CK, et al. Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology*. 2013;81:650–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f1b>.
57. Преображенская ИС. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):71–7. [Преображенская ИС. Dementia: epidemiology, clinical picture, diagnosis, approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):71–7. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2459>.
58. Van Spronsen M, Hoogenraad C. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:207–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-010-0104-8>.
59. Максимова МЮ, Домашенко МА, Танащян ММ. Современные подходы к профилактике и лечению хронических нарушений мозгового кровообращения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):88–91. [Maksimova MYu, Domashenko MA, Tanashyan MM. Current approaches to preventing and treating chronic cerebral circulatory disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):88–91. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-429>.
60. Парфенов ВА. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта и когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2006;11(4):31–5. [Parfenov VA. Antihypertensive therapy in prevention of a stroke and cognitive frustration. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(4):31–5. (In Russ.).]
61. Стаховская ЛВ, Скворцова ВИ, Чазова ИЕ. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2003;5(8):473–6. [Stakhovskaya LV, Skvortsova VI, Chazova IE. Secondary prevention of an ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2003;5(8):473–6. (In Russ.).]
62. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *New Engl J Med*. 2006;354(14):1489–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053727>.
63. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *New Engl J Med*. 2006;354(14):1451–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp068043>.
64. Vahedi K, Boukobza M, Massin P, et al. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. *Neurology*. 2007;69:1564–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000295994.46586.e7>.
65. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126(2):424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg040>.
66. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324:71–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
67. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2000;14:267–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200014040-00003>.
68. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest*. 2008;28:533–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
69. Cattabeni F. Protein kinase C in synaptic plasticity: A molecular target in the treatment of cognitive disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8 Suppl 1:6–11.
70. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu. *Narusheniya kognitivnykh funktsii pri tserebrovaskulyarnoi patologii* [Violations of cognitive functions at cerebrovascular pathology]. St-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
71. Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. *Brain Res*. 2005;1047:30–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.004>.
72. Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: A role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). *Neurosci*. 2002;109:487–97. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00470-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00470-5).
73. Crook TH. Nicergoline: Parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8 Suppl 1:22–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000106667>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.