

Основные механизмы развития когнитивных нарушений

© А.Н. БОГОЛЕПОВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из важнейших проблем современной клинической неврологии, что обусловлено их высокой распространенностью и степенью инвалидизации. При этом возникшие КН в большинстве случаев прогрессируют. Развитие КН неизбежно ассоциировано с потерей нейронов и межнейронных синаптических связей. Среди возможных механизмов развития КН выделяют дефицит нейротрофических факторов, нарушения нейротрансмиттерных систем, нарушение энергетического обмена и митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, нейровоспаление, повреждение гематоэнцефалического барьера. Хроническая церебральная гипоперфузия, возможно, является одной из основных причин, поскольку она возникает на начальных этапах развития не только цереброваскулярного, но и нейродегенеративного поражения. Она связывает воедино некоторые из механизмов КН, такие как хроническое воспаление, окислительный стресс, нейродегенерация и атрофия мозга. Одним из препаратов для терапии КН является Мексидол, препарат с мультимодальным действием, включающим антиоксидантные, антигипоксикантные и мембрано-протекторные свойства. Клиническая эффективность Мексидола в отношении умеренных когнитивных расстройств была подтверждена данными метаанализа результатов 10 проспективных клинических исследований.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, окислительный стресс, нейротрансмиттеры, нейротрофические факторы, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

Информация об авторе:

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

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

Как цитировать:

Боголепова А.Н. Основные механизмы развития когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(4 вып. 2):13–18. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512504213>

The main mechanisms of development of cognitive impairment

© A.N. Bogolepova

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;
Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive impairments (CI) are one of the most important problems of modern clinical neurology, which is due to their high prevalence and degree of disability. In most cases, cognitive impairments progress. The development of CI is inevitably associated with the loss of neurons and interneuronal synaptic connections. Possible mechanisms for the development of CI include a deficiency of neurotrophic factors, disorders of neurotransmitter systems, impaired energy metabolism and mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and damage to the blood-brain barrier. Chronic cerebral hypoperfusion is probably one of the main causes, since it occurs at the initial stages of not only cerebrovascular but also neurodegenerative damage. It links together some of the mechanisms of cognitive impairment, such as chronic inflammation, oxidative stress, neurodegeneration, and brain atrophy. One of the drugs for the treatment of CI is Mexidol, a drug with a multimodal effect, including antioxidant, antihypoxant and membrane-protective properties. The clinical efficacy of Mexidol in relation to moderate CI was confirmed by meta-analysis data from 10 prospective clinical studies.

Keywords: cognitive impairment, dementia, oxidative stress, neurotransmitters, neurotrophic factors, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol.

Information about the author:

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Corresponding author: Bogolepova A.N. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

To cite this article:

Bogolepova A.N. The main mechanisms of development of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(4 вып. 2):13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512504213>

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из важнейших проблем современной клинической неврологии, что обусловлено их высокой распространенностью и степенью инвалидизации пациентов. Оценка распространенности КН составила 6,7% в возрастной группе 60—64 лет и увеличилась до 25,2% в возрасте 80—84 лет [1]. В других исследованиях сообщалось о показателях распространенности до 22% среди пожилых людей старше 71 года, проживающих в обществе [2]. Недавнее исследование из Китая оценило распространенность умеренных когнитивных расстройств (УКР) среди взрослых китайцев в 15,5 % [3].

Возникшие КН в большинстве случаев прогрессируют. Метаанализ показал, что кумулятивная частота развития деменции составила 14,9% для пациентов с УКР старше 65 лет в течение двух лет. Относительный риск для всех типов деменции составил 3,3 в течение 2—5 лет в когорте пациентов с УКР и контрольной группы соответствующего возраста. Пациенты с УКР имеют более высокий риск прогрессирования до деменции, чем контрольная группа соответствующего возраста [1]. Ежегодная скорость прогрессирования может составлять 12% в общей популяции и до 20% в группах высокого риска [2]. Группы высокого риска включают пациентов с более выраженными функциональными нарушениями, нейропсихическими симптомами на момент диагностики УКР, более низкими баллами выполнения нейропсихологических тестов и изменениями на структурной МРТ (атрофия гиппокампа). Считается, что пожилой возраст и амнестический вариант УКР также связаны с более быстрым прогрессированием деменции.

У части пациентов развившиеся нарушения могут восстановиться. Исследования показали, что процент возвращения к норме может варьировать от 14,4% до 55,6% [1]. В среднем у 20% пациентов с УКР когнитивные функции могут полностью восстановиться, однако они остаются в группе более высокого риска повторного развития УКР или деменции, чем те, у кого УКР никогда не диагностировалось. Вероятность возвращения к норме выше у лиц мужского пола, в более молодом возрасте, при однодоменном УКР, неамнестическом типе УКР, при более высоких результатах выполнения когнитивных тестов, меньшем функциональном дефиците, меньшем бремени медицинских заболеваний и наличии обратимых факторов (например, инфекция) [4].

УКР не имеет линейной траектории прогрессирования в сторону деменции или возвращения к норме. У пациентов со стабильным УКР могут меняться подтипы, они могут возвращаться к норме или прогрессировать в деменцию. Высокий риск прогрессирования КН при УКР делает особенно актуальным проведение профилактических и лечебных мероприятий и именно на этом этапе. Для этого важно понимание тех патогенетических механизмов, которые лежат в основе когнитивного дефицита.

Развитие КН неизбежно ассоциировано с потерей нейронов и межнейрональных синаптических связей. Гибель нейронов может быть связана с самыми разными причинами, в первую очередь — острыми поражениями головного мозга, такими как черепно-мозговая травма, инсульт и т.д. Гибель нейронов сопровождается нарушением процессов нейрогенеза, который сохраняется на протяжении всей жизни человека. В то же время показано, что вновь образованные нейроны гиппокампа играют решающую роль в таких функциях мозга, как обучение и память [5].

Одной из причин гибели нейронов может быть нарушение выработки нейротрофических факторов.

Нейротрофические факторы включают большое семейство димерных полипептидов, таких как фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и NT-4/5, которые, как известно, играют решающую роль в росте, дифференцировке и выживании нейронов, а также в регуляции структуры и функций нейронов не только в развитии нервной системы, но и в пластичности мозга у взрослых. Функционирование NGF, BDNF и NT-3 требует их связывания со специфическими рецепторами, а именно киназами рецепторов тропомиозина (TrkA, TrkB и TrkC), что приводит к активации различных внутриклеточных сигнальных путей. BDNF играет важную роль в нейропротекции ЦНС и/или регенерации при различных типах повреждений, способствуя устойчивости нейронных клеток к нейродегенерации. Показана тесная связь BDNF с когнитивными функциями [6].

Возрастные изменения, утрата нейронов, дисметаболические расстройства приводят к тому, что возникают нарушения нейротрансмиттерных систем. Возрастные морфологические изменения сопровождаются снижением нескольких путей нейротрансмиссии, а именно глутаматергических, холинергических и дофаминергических [7, 8]. Эти три системы взаимодействуют, стимулируя или ингибируя активность других [9], и все они принимают активное участие в осуществлении жизненно важных функций, в том числе таких, как когнитивные навыки. Холинергическая система наиболее значимо участвует в процессах формирования памяти и обучения, и нарушение ее функции из-за потери нейронов или нарушения холинергической передачи рассматривается как один из пусковых механизмов в развитии болезни Альцгеймера (БА). При развитии нейродегенеративных заболеваний отмечается снижение активности ацетилхолина и ацетилтрансферазы, при сохранении или увеличении активности ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Было показано нарушение обмена глутамата, что приводит к развитию процессов глутаматной эксайтотоксичности и нейродегенеративной патологии [10]. Дофамин является еще одним ключевым нейротрансмиттером, участвующим во многих физиологических функциях, включая двигательный контроль, модуляцию аффективных и эмоциональных состояний, механизмы вознаграждения, подкрепление поведения и высшие когнитивные функции [11].

Мозг составляет в среднем 2% от общей массы тела, но использует 25% от общей глюкозы организма и 20% от потребления кислорода человеком в состоянии покоя и бодрствования. Как один из органов, потребляющих много энергии, мозг уязвим к нарушению энергетического обмена, так что даже незначительные его изменения тесно связаны с нарушением нервных функций. Принятый в качестве отличительного признака заболевания, церебральный гипометаболизм глюкозы, оцениваемый с помощью позитронно-эмиссионной томографии, в настоящее время используется в качестве общего биомаркера для раннего выявления БА и может предсказывать переход от УКР к деменции, что подчеркивает критическую роль нарушенного энергетического метаболизма в ходе заболевания [12].

Еще одним вероятным механизмом является нарушение инсулинового сигналинга при КН. Хотя роль инсулина на периферии хорошо изучена, о его многофакторной роли в мозге известно меньше. Инсулин влияет на церебраль-

ный метаболизм, повышает жизнеспособность синапсов и образование дендритных шипиков, а также увеличивает обмен нейротрансмиттеров, таких как дофамин. Инсулин также играет роль в протеостазе, влияя на клиренс амилоидного β -пептида и фосфорилирование тау-протеина, которые являются маркерами БА. Инсулин также модулирует сосудистую функцию посредством воздействия на вазореактивность, липидный обмен и воспаление. Через эти множественные пути нарушение регуляции инсулина может способствовать развитию КН и нейродегенерации [13].

Многие формы активности нейронов требуют больших затрат энергии, и нервная система человека потребляет много энергии. Митохондрии являются основным источником энергии, обеспечивающим АТФ посредством окислительного фосфорилирования для поддержания нормального нейронального гомеостаза и функции. Считается, что здоровый пул митохондрий не только поддерживает нейронную активность, обеспечивая достаточное снабжение нейронов энергией, но и защищает нейроны, минимизируя окислительное повреждение [14]. Нарушение энергетического метаболизма неизменно предшествует клиническому началу БА, митохондриальная дисфункция была установлена как ранняя и значимая черта заболевания [15]. Дисфункция митохондрий приводит к снижению выработки энергии, тем самым изменяя клеточную окислительно-восстановительную динамику в мозге. При этом развиваются процессы окислительного стресса, при которых проокислительные реакции преобладают над антиоксидантными. Это один из центральных факторов патогенеза при многих заболеваниях, он участвует также в снижении когнитивных способностей. При этом наблюдается снижение уровней циркулирующих антиоксидантных ферментов (например, супероксиддисмутазы, каталазы) и антиоксидантной способности (например, глутатиона, эрготионеина). В мозге окислительный стресс вызывает нарушение гомеостаза кальция, что приводит к острой и хронической продукции активных форм кислорода из различных источников, включая цепь переноса электронов, никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы и синтазы оксида азота. В животных моделях окислительный стресс вызывает снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, нарушает сосудистый тонус и усугубляет гипоперфузию мозга. Окислительный стресс также увеличивает уровни циркулирующего ингибитора синтазы оксида азота, снижая его биодоступность, что приводит к нарушению вазодилатации, характерной для КН. Снижение кровоснабжения нарушает клеточную целостность, активирует глиальные клетки и привлекает периферические иммунные клетки в мозг, вызывая гибель соседних клеток и вторичное повреждение тканей.

Нейровоспаление, аутофагия и апоптоз являются предварительными факторами для повреждения эндотелиальных и нейрональных клеток. Это приводит к возникновению и прогрессированию цереброваскулярных расстройств и когнитивной дисфункции. Клетки врожденного иммунитета, рецепторы распознавания образов, Toll-подобный рецептор-4 и связанные с ними воспалительные механизмы нарушают целостность сосудов головного мозга посредством активации глии и повышения уровня провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли- α . [16]. Эти провоспалительные цитокины могут вызывать гибель клеток, повреждение олигодендроцитов и демиелинизацию [17]. Было показано, что ослабление продукции ИЛ-1 β

улучшает состояние мозга, поврежденного вследствие гипоперфузии у мышей [18]. Полиморфизмы инфламмасом и многогранные нейроиммунные взаимодействия дополнительно интегрируют системные и центральные воспалительные пути, которые вызывают повреждение сосудистой ткани и нейродегенерацию [19]. Микроглия и астроциты также выделяют молекулы адгезии и хемокины, которые активируют и облегчают инфильтрацию лейкоцитов. Воспалительный процесс способствует астроглиозу и образованию рубцов, дисфункции олигодендроцитов и эндотелиальных клеток и нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к нейродегенерации, невроваскулярной диссоциации и в итоге — к структурному повреждению мозга [20].

Гематоэнцефалический барьер и его сохранность играют важную роль в функционировании нейронов. Эндотелиальные клетки ГЭБ характеризуются экспрессией белков плотных контактов между соседними клетками, сниженной скоростью трансцитоза и других трансцеллюлярных перемещений через барьер в мозг или из него. При КН наблюдается повышенная проницаемость ГЭБ [21], что связано с потерей нейронов и дегенерацией белого вещества во время прогрессирования заболевания. Повреждение ГЭБ может быть вызвано повышенной эксайтотоксичностью, воспалением и окислительным стрессом, что может способствовать дальнейшему повреждению мозга через такие механизмы, как повышенная инфильтрация лейкоцитов. Присутствие провоспалительных цитокинов может напрямую повреждать ГЭБ, снижая его целостность, вызывая эндцитоз белков плотных контактов, тем самым ослабляя их соединение. Увеличение количества активных форм кислорода в эндотелиальных клетках снижает уровень эпителиального кадгерина и биодоступность оксида азота, что приводит к дисфункции эндотелия и ГЭБ.

Хроническая церебральная гипоперфузия, возможно, является одной из основных причин, поскольку она возникает на начальных этапах развития не только цереброваскулярного, но и нейродегенеративного поражения. Она связывает воедино некоторые из механизмов КН, такие как хроническое воспаление, окислительный стресс, нейродегенерация и атрофия мозга. Возрастные сосудистые изменения приводят к состоянию глобальной церебральной гипоперфузии и вызывают патофизиологические изменения, такие как дисфункция ГЭБ, что приводит к повышенной уязвимости к болезням даже при отсутствии факторов риска [22]. Нарушение поступления глюкозы и кислорода ставит под угрозу выработку аденозинтрифосфата (АТФ). Возникающее в результате состояние энергетического дисбаланса нарушает функцию АТФ-зависимых натрий-калиевых насосов, которые имеют решающее значение для поддержания мембранного потенциала покоя нейронов. Таким образом, нейроны спонтанно деполяризуются и высвобождают возбуждающий нейротрансмиттер глутамат в синаптическую щель. Избыточное накопление глутамата в синаптической щели усугубляется другими дефектами ионных насосов, которые не могут повторно использовать глутамат, что приводит к постоянной деполяризации и чрезмерной стимуляции соседних нейронов, то есть развивается эксайтотоксичность. Чтобы компенсировать недостаток глюкозы, мозг начинает использовать анаэробный гликолиз, который сопровождается образованием лактата. Накопление лактата в мозге, в свою очередь, приводит к ацидозу и ацидотоксичности.

Гипоксия — это состояние пониженного снабжения кислородом и избыточного потребления кислорода. Тяжесть КН коррелирует с продолжительностью и степенью гипоксии. Развитие гипоксии запускает процессы гликолиза, окислительный стресс, митохондриальные нарушения, нейровоспаление и эксайтотоксичность, которые способствуют молекулярным механизмам когнитивного дефицита. При длительной гипоксии нарушается нейроваскулярное сопряжение, усиливается апоптоз, воспаление, опосредованное транскрипционными факторами, а также накопление Аβ и фосфорилирование тау, которые служат маркерами нейродегенерации. Более того, при хронической гипоксии могут быть выявлены структурные изменения мозга с атрофией гиппокампа и коры, расширением желудочков, сенильными бляшками и отложением нейрофибриллярных клубков [23].

Такое разнообразие механизмов развития КН делает необходимым включение в терапию препарата с мультимодальным действием. Таким препаратом является Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинасукцинат) — отечественный оригинальный препарат, обладающий выраженными антиоксидантными, антигипоксантами и мембранопротекторными свойствами [24]. В эксперименте Мексидол достоверно дозозависимо подавлял развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, снижал уровень малонового диальдегида в гомогенатах мозга, подвергнутого воздействию L-глутамата. Антиоксидантное действие препарата подтверждено его влиянием на аскорбатзависимое — неферментативное и НАДФН2-зависимое — ферментативное железоиндуцируемое перекисное окисление липидов в гомогенатах мозга. Авторы связывали это как с прямым антиоксидантным действием (препарат способен инактивировать свободные радикалы), так и с его влиянием на активность антиоксидантных ферментов (способность повышать активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы). Непрямая антиоксидантная активность проявляется в повышении экспрессии в условиях ишемии транскрипционного фактора Nrf2, отвечающего за развитие устойчивости клеток к окислительному стрессу. Мексидол умеренно подавлял активность индукцибельной изоформы NO-синтазы, что может быть свидетельством повышения резистентности нейронов к гипоксии [25, 26].

Мексидол влияет на обмен нейротрансмиттеров: увеличивает концентрацию дофамина в лобной коре головного мозга за счет увеличения его биосинтеза, может усиливать действие эндогенных серотонина и дофамина без грубого вмешательства в тонкий нейротрансмиттерный баланс [27, 28]. Мексидол увеличивает уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий, АТФ-синтазы, то есть обладает энерготропным действием, способностью стимулировать церебральный митохондриогенез, а также увеличивает фактор роста эндотелия сосудов, способствуя ангиогенезу [29].

При этом изучение фармакокинетики показало, что мексидол хорошо проникает через ГЭБ в разные отделы головного мозга. Мексидол был обнаружен в коре больших полушарий, мозжечке, таламусе и продолговатом мозге, однако наибольшая его концентрация определялась в ткани коры больших полушарий. Внутри нервных клеток Мексидол обнаруживался как в цитоплазме, так и в митохондриях [30]. Наличие в молекуле Мексидола янтарной кислоты способствует поддержанию работы цикла Кребса в условиях недостатка кислорода и запускает каскад биохимических реакций, повышающих резистентность организма к недостатку кислорода [24].

Все эти эффекты лежат в основе того значимого клинического действия, которое оказывает препарат. Наиболее выраженный эффект при применении Мексидола отмечается со стороны когнитивных функций. Значимые результаты отмечались при оценке динамики сосудистых когнитивных нарушений. На фоне проведения терапии отмечались улучшение памяти, концентрации внимания, повышение работоспособности, беглости речи и вербальных ассоциаций, а также нормализация эмоционального фона [31—33].

По результатам клинических исследований наиболее эффективной была признана последовательная терапия препаратами Мексидол (инъекции 500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней) у пациентов с УКР при хронической ишемии мозга [34—38]. Клиническая эффективность Мексидола в отношении УКР была подтверждена данными метаанализа результатов 10 проспективных клинических исследований (основная группа — 482 пациента, группа сравнения — 455). При использовании статистической модели случайных эффектов размер эффекта составил 2,06 балла, 95% ДИ для разности эффективности в двух группах — [0,98; 3,14 балла] ($p=0,0002$) [39].

Заключение

Таким образом, КН имеют несколько возможных механизмов развития, включающих дефицит нейротрофических факторов, нарушения нейротрансмиттерных систем и энергетического обмена и митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, нейровоспаление, повреждение ГЭБ. Хроническая церебральная гипоперфузия, возможно, является одной из основных причин. Она связывает воедино некоторые из механизмов КН, прежде всего такие, как хроническое воспаление, окислительный стресс, нейродегенерация и атрофия мозга. Важным компонентом терапии КН является Мексидол, препарат с мультимодальным действием, проявляющий антиоксидантные, антигипоксантами и мембранопротекторные свойства, имеющий обширную доказательную базу.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, et al. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):873-93. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.009>
- Jia L, Du Y, Chu L, et al.; COAST Group. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*. 2020;5(12):e661-e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
- Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):753-72. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
- Kim TA, Syty MD, Wu K, Ge S. Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease. *Zool Res*. 2022;43(3):481-496. <https://doi.org/10.2472/j.issn.2095-8137.2021.479>
- Pisani A, Paciello F, Del Vecchio V, et al. The Role of BDNF as a Biomarker in Cognitive and Sensory Neurodegeneration. *J Pers Med*. 2023;13(4):652. <https://doi.org/10.3390/jpm13040652>
- Kumar A, Foster TC. Alteration in NMDA receptor mediated glutamatergic neurotransmission in the hippocampus during senescence. *Neurochem Res*. 2019;44:38-48. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2634-4>
- Luo Z, Ahlers-Dannen KE, Spicer MM, et al. Age-dependent nigral dopaminergic neurodegeneration and α -synuclein accumulation in RGS6-deficient mice. *JCI Insight*. 2019;5:e126769. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126769>
- Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:654931. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.654931>
- Bukke VN, Archana M, Villani R, et al. The dual role of glutamatergic neurotransmission in Alzheimer's disease: from pathophysiology to pharmacotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7452. <https://doi.org/10.3390/ijms2107452>
- Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells*. 2021;10(4):735. <https://doi.org/10.3390/cells10040735>
- Sorensen A, Blazhenets G, Rucker G, et al. Prognosis of conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia by voxel-wise cox regression based on FDG PET data. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101637. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101637>
- Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):758-766. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
- Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00376-6>
- Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-1416. <https://doi.org/10.3233/JAD-170585>
- Belkhefai M, Beder N, Mouhoub D, et al. The involvement of neuroinflammation and necroptosis in the hippocampus during vascular dementia. *J Neuroimmunol*. 2018; 34(7):34-39. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.004>
- Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019;29:347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- Poh L, Fann DY, Wong P, et al. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. *Mol Psychiatry*. 2021;26:4544-4560. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00971-5>
- Wang XX, Zhang B, Xia R, Jia QY. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(18):9601-9614. https://doi.org/10.26355/eurrev_202009_23048
- Wu M, Li D, Qiu F, et al. Aging aggravates cognitive dysfunction in spontaneously hypertensive rats by inducing cerebral microvascular endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2025 Mar 13;20(3):e0316383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316383>
- Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Violation of the blood-brain barrier is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019;25(2):270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
- Rajeev V, Chai YL, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):93. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01590-1>
- Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2022;37(1):51-66. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00796-3>
- Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
- Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Schulkin AV. The effect of Mexidol on the development of the phenomenon of excitotoxicity of neurons *in vitro*. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2):35-39 (In Russ.).
- Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93. Schulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
- Мирошниченко И.И., Смирнов Л.Д., Воронин А.Е. и др. Влияние Мексидола на содержание медиаторных моноаминов и аминокислот в структурах головного мозга крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1996;2:170-172. Miroshnichenko II, Smirnov LD, Voronin AE et al. The effect of Mexidol on the content of mediator monoamines and amino acids in the structures of the rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1996;2:170-172. (In Russ.).
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокин А.И. и др. Хемотранскриптомный анализ молекулы этилметилгидроксипиридина сукцината в контексте постгеномной фармакологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):130-137. Gromova OA, Torshin IYu, Sorokin AI, et al. Chemotranscriptome analysis of the ethylmethylhydroxypyridine succinate molecule in the context of postgenomic pharmacology. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):130-137. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-130-137>
- Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(4):42-46. Kirova YuI, Germanova EL. New aspects of the energy-tropic action of mexidol. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2018;62(4):42-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>
- Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):70-73. Shchulkin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(8):70-73.
- Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:156-15. Shetekaury SA. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency with mexidol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:156-15 (In Russ.).
- Янишевский С.Н. Опыт применения препарата "Мексидол" в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных

- брахицефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:159-163.
- Yanishevsky SN. The experience of using the drug "Mexidol" in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesion of the main brachycephalic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:159-163 (In Russ.).
33. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(11):35-41.
- Abramenko YuV. Assessment of the clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of Mexidol in elderly patients with discirculatory encephalopathy. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(11):35-41 (In Russ.).
34. Антипенко Е.А., Шульдин А.В., Беяков К.М. Нейрометаболическая терапия умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3):42-51.
- Antipenko EA, Shulyndin AV, Belyakov KM. Neurometabolic therapy of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3):42-51. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403142>
35. Визило Т.Л., Арефьева Е.Г. Повышение эффективности фармакотерапии у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):51-55.
- Vizilo TL, Arefieva EG. Improving the effectiveness of pharmacotherapy in comorbid patients with chronic cerebral ischemia on an outpatient basis. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):51-55. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303151>
36. Шепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. и др. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):32-37.
- Shchepankevich LA, Nicolaev YuA, Taneeva EV, et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):32-37. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110132>
37. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45.
- Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
38. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16.
- Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121117>
39. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Применение Мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):82-88.
- Zakharov VV, Vakhnina NV. The use of Mexidol in patients with mild (moderate) cognitive impairment: results of a meta-analysis. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):82-88. (In Russ.).
- <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401182>

Поступила 13.03.2025

Received 13.03.2025

Принята к печати 14.03.2025

Accepted 14.03.2025