

Эффективность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами

Б.А. Абусева¹, М.А. Евзельман², П.Р. Камчатнов³, Х.Я. Умарова⁴

¹ФГБОУ ВО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1;

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. Медицинский институт»;
Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 25;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»;
Россия, 364093, Грозный, ул. А. Шерипова, 32

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов ravkat7@gmail.com

Введение. Когнитивные нарушения — распространенная причина потери работоспособности и нарастающей зависимости от посторонней помощи в повседневном быту. Эффективным считается выявление пациентов, интеллектуальная работоспособность и социальная адаптация которых сохранены, однако имеются нарушения памяти, внимания и иных мозговых функций, рассматриваемые в рамках умеренных когнитивных расстройств (УКР). Обнаружение УКР и своевременное начало лечения у большинства пациентов способны отсрочить развитие тяжелой деменции.

Цель работы. Изучение возможности применения препарата Целлекс® у больных с хронической ишемией головного мозга и УКР.

Материалы и методы. В рамках неинтервенционного наблюдательного несравнительного исследования оценивали результаты применения препарата Целлекс® у 90 больных с УКР. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным обеих групп был проведен 1 курс из 10 подкожных инъекций препарата Целлекс® в дозе 1 мл, при этом пациенты 2-й группы получили 2 идентичных курса с интервалом 2 мес. Обследование, включавшее психометрическое тестирование с использованием опросников (краткая шкала оценки психического статуса, тесты «батарея лобной дисфункции» и «рисование часов», проба Шульте), проводили до начала лечения, через 1 и 2 мес после его окончания.

Результаты. Нейропсихологическое обследование выявило улучшение состояния больных, в большей степени выраженное после 2-го курса терапии.

Обсуждение. Полученные результаты дают основание для применения Целлекс® у пациентов с хронической ишемией головного мозга и УКР и проведения дальнейших исследований по выбору оптимального дозирования препарата.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, умеренное когнитивное расстройство, Целлекс®, нейропсихологическое обследование, цереброваскулярное заболевание, деменция

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23

Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment

В.А. Abusueva¹, М.А. Evzel'man², P.R. Kamchatnov³, Kh. Ya. Umarova⁴

¹Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 1 Pl. Lenina, Makhachkala, 367000, Russia;

²I.S. Turgenev Oryol State University, Medical Institute; 25 Oktyabr'skaya St., Orel, 302028, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴Medical Faculty, Chechen State University; 32 A. Sheripova St., Grozny, 364093, Russia

Background. Cognitive disorders may often lead to professional invalidisation and increasing dependence on the external assistance in every-day life. Identification of patients with preserved intellectual status and social adaptation but with mild cognitive impairment (MCI) is considered to be an effective measure. MCI detection and timely initiation of treatment in most patients is essential to delay the onset of severe dementia.

Objective. Investigating influence of Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and MCI.

Materials and methods. As a part of non-interventional observational comparative study we evaluated the results of Cellex administration in 90 patients with MCI. Patients were divided into 2 groups. Patients from both groups received 1 course of 10 subcutaneous injections of Cellex drug at the dose of 1 mL, and patients from group 2 received two identical courses with an interval of two months. The survey, which included psychometric testing by using special questionnaires (Mini-Mental State Examination, "Frontal Assessment Battery" and "Clock Drawing" tests, Schulte test) was performed before treatment, and at months 1 and 2 after its completion.

Results. Neuropsychological examination revealed improvement in the patients state, more pronounced after the 2nd course of therapy.

Discussion. Our results provide a basis for using Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and MCI, allowing to proceed with further studies on the optimal dosage of that drug.

Key words: chronic cerebral ischemia, mild cognitive impairment, Cellex, neuropsychological testing, cerebrovascular disease, dementia

Введение

Когнитивные нарушения — распространенная причина потери работоспособности и нарастающей зависимости от посторонней помощи в повседневном быту. Вследствие ряда факторов, в частности тенденции к старению населения, трудностей раннего выявления больных со слабо выраженными когнитивными нарушениями, недостаточной эффективности лечебных мероприятий, направленных на устранение уже имеющихся нарушений, следует ожидать увеличения числа пациентов с когнитивными расстройствами [1]. Серьезной проблемой когнитивных нарушений считается, как правило, их прогрессирующий и необратимый характер, в связи с чем через несколько лет развивается тяжелая деменция, не только ограничивающая трудоспособность пациента, но и требующая повседневного ухода за ним. Частая причина когнитивных расстройств — цереброваскулярные заболевания, в частности хроническая ишемия мозга (ХИМ) [2].

Лечение больных с тяжелой деменцией, как правило, недостаточно эффективно, основными задачами являются обеспечение максимально комфортных в реальной ситуации условий проживания пациента и предупреждение тяжелых соматических осложнений. Значительно более эффективным считается выявление пациентов, интеллектуальная работоспособность и социальная адаптация которых сохранены, однако имеются нарушения памяти, внимания и иных мозговых функций, рассматриваемые в рамках умеренных когнитивных расстройств (УКР) [3]. Обнаружение УКР и своевременное начало терапии у большинства пациентов способны отсрочить развитие тяжелой деменции.

Для лечения пациентов с когнитивными нарушениями используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы в центральной нервной системе, а также препараты, регулирующие уровень активации глутаматных NMDA-рецепторов [4]. Задача их применения — замедление прогрессирования когнитивных нарушений за счет восполнения дефицита соответствующих нейротрансмиттеров. Наряду с этими препаратами для терапии пациентов с когнитивными расстройствами используют различные лекарственные средства, оказывающие положительное влияние на обмен веществ в нервной системе (нейрометаболические препараты). Предполагается, что их применение способно улучшить энергообеспечение нейронов, восполнить дефицит субстратов для синтетических процессов, устранить или предупредить повреждающее действие избыточного количества

свободных радикалов [5]. В определенных ситуациях такое лечение несомненно оказывает свой положительный эффект. Однако, если принимать во внимание тот факт, что прогрессирующее поражение центральной нервной системы при различных формах деменции связано как с утратой нейронов, так и с нарушением их функциональных способностей, важным представляется не только восстановление в них нормального обмена веществ, но и инициация репаративных процессов [6]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что фармакологически индуцированный синаптогенез, формирование новых отростков нейронов, образование новых связей между нейронами и их потенциация способны обеспечить эффективное функционирование оставшихся нейронов, замедлив тем самым прогрессирование когнитивного снижения [7, 8].

В связи с этим представляет интерес возможность использования средств, обладающих нейротрофическими эффектами и способных активизировать репаративные процессы в нервной системе. Наиболее выражены такие действия у сложных белковых препаратов, в состав которых входят нейротрофические факторы и другие сигнальные молекулы, способные активизировать процессы нейропластичности [9]. Целью их применения является не просто коррекция имеющихся метаболических нарушений, но и активация собственных восстановительных процессов, что позволяет рассматривать такое терапевтическое направление как максимально физиологичное. К таким препаратам относится Целлекс®, представляющий собой органоспецифический средне- и высокомолекулярный белково-пептидный комплекс с массой протеинов 10–250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней.

В эксперименте на животных было продемонстрировано прямое нейрорепаративное действие Целлекс®, проявляющееся в восстановлении регенеративного потенциала клеток мозга (стимуляции экспрессии нейрональных генов, миграции нейрональных стволовых клеток и нейробластов к очагу повреждения, эпигенетической активации теломераз и увеличении лимита Хейфлика) за счет наличия органо- и тканеспецифических сигнальных белков — факторов роста и дифференцировки нервных клеток, сигнальных молекул и регуляторных полипептидов [10].

Прямое репаративное действие Целлекс® на нейрональный и глиальный клеточные пулы нервной ткани доказано в экспериментах на лабораторных

животных в моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза, в клеточных культурах нейронов мозжечка на моделях глутаматной токсичности, глобальной преходящей и неполной гипоксиях мозга [11]. Установлено, что нейрорепаративное действие Целлекс® обусловлено прерыванием апоптоза в зоне пенумбры с уменьшением перифокального отека и увеличением реперфузии, стимуляцией нейрогенеза с направленной миграцией нейрональных стволовых клеток и нейробластов к области повреждения.

Результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования применения Целлекс® у больных в острый период ишемического инсульта показали, что использование препарата может способствовать восстановлению двигательных и сенсорных функций вне зависимости от локализации очага инфаркта [12]. Было отмечено улучшение состояния высших психических функций по тесту «информация — память — концентрация — внимание». В частности, авторы исследования наблюдали более раннее восстановление речевых функций у пациентов в острый период инсульта, получавших Целлекс® [13]. Положительная динамика не была обусловлена естественным течением заболевания, так как результаты психометрического тестирования после окончания курсового применения Целлекс® оказались достоверно выше не только по сравнению с исходным уровнем, но и с группой сравнения, пациенты которой получали плацебо [14]. Кроме этого, у больных с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне применения Целлекс® на протяжении 10 сут было зарегистрировано достоверно более полное восстановление нарушенных речевых функций [15].

Полученные положительные результаты использования Целлекс® в отношении восстановления нарушенных высших мозговых функций у пациентов в острый период инсульта явились основанием для изучения возможности применения данного препарата у больных с УКР.

Цель исследования. Изучить возможности использования Целлекс® у пациентов с ХИМ и УКР.

Материалы и методы

Из 103 больных, получавших Целлекс® в соответствии с показаниями к клиническому применению препарата, были отобраны 90 пациентов с ХИМ и УКР, отвечающие критериям включения.

Критериями включения являлись: возраст 45–75 лет, верифицированное клинико-инструментальными методами сосудистое поражение головного мозга в рамках дисциркуляторной энцефалопатии и наличие когнитивного снижения в рамках УКР.

Критериями исключения были: возраст младше 45 лет и старше 75 лет; значения по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State

Examination, MMSE) ≤ 24 баллов; клинически значимые проявления депрессии (значения по шкале депрессии Гамильтона ≥ 18 баллов) и тревоги (значения по шкале тревоги Гамильтона ≥ 18 баллов); наличие эпилепсии или эпилептического синдрома; перенесенные ранее инсульт, травма головного мозга, воспалительные и другие структурные поражения головного мозга со стойкими остаточными признаками; алкогольная или наркотическая зависимость, одновременный прием противодементных или ноотропных препаратов.

Исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по размеру, среднему возрасту, половому составу и основным клиническим показателям (см. таблицу). Средний возраст пациентов 1-й группы ($n = 45$) — 55 (48; 69) лет, 2-й ($n = 45$) — 57 (45; 68) лет. Соотношение мужчин и женщин в 1-й группе — 25:20, во 2-й — 26:19. Пациенты обеих групп получали Целлекс® по 1 мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, однако больным 2-й группы через 2 мес был проведен повторный курс из инъекций Целлекс® по 1 мл 1 раз в день на протяжении 10 дней.

Клиническое обследование выполняли с использованием психометрического тестирования и полуколличественных опросников, которые прошли валидизацию и широко применяются в клинических исследованиях (MMSE, тесты «батарея лобной дисфункции» и «рисование часов», проба Шульте, шкала общего клинического впечатления, качественная оценка переносимости лечения и регистрация побочных эффектов) [16].

Для верификации ХИМ регистрировали факторы сердечно-сосудистого риска, использовали биохимические показатели (уровень гликемии, концентрация в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, креатинина, мочевины) и результаты инструментального обследования (ультразвуковая доплерография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии и артериального давления, эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга). Для исключения из исследования пациентов с аффективными расстройствами, способными симулировать клиническую картину УКР, применяли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

Всем больным проводили базисную терапию, включающую применение антиагрегантов, антигипертензивных, холестеринснижающих и сахароснижающих препаратов и назначаемую в соответствии с характером и тяжестью имеющейся цереброваскулярной патологии. Суточные дозы препаратов соответствовали указанным в стандартах лечения соответствующих заболеваний, выбирались индивидуально на основании результатов клинико-инструментального обследования и рекомендаций профильных специалистов (кардио-

Клинико-демографическая характеристика наблюдавшихся больных

Показатель	Значение	
	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	55 (48; 69)	57 (45; 68)
Мужчины/женщины	25/20	26/19
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	39 (86,7)	38 (84,4)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	13 (28,9)	15 (33,3)
Перенесенный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	5 (11,1)	4 (8,9)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	5 (11,1)	6 (13,3)
Курение, <i>n</i> (%)	12 (26,7)	15 (33,3)
Сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, <i>n</i> (%)	6 (13,3)	7 (15,6)

лога, эндокринолога и др.). Обследование проводили до начала лечения, через 1 и 2 мес после его окончания.

Результаты обрабатывали с помощью стандартных статистических методов с применением пакета SPSS 13.0. Данные в зависимости от характера распределения были представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей или в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (\pm SD). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты имели сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска, наиболее частыми из которых оказались артериальная гипертензия, курение и наследственная отягощенность (см. таблицу). Большая представленность факторов сердечно-сосудистого риска была у больных 2-й группы, однако различия не имели достоверного характера.

По результатам тестирования по MMSE отмечено, что исходные показатели не отличались у пациентов обеих групп (рис. 1). При исследовании через 1 мес

после окончания введения Целлекс® также отсутствовали отличия от исходных значений и между группами. Различия приобретали достоверный характер по сравнению с исходными при обследовании через 2 мес ($p = 0,0049$; U-критерий Манна–Уитни), при этом различия между группами отсутствовали.

У больных 2-й группы через 1 мес после окончания повторного курса терапии отсутствовали существенные различия с предыдущими данными; результаты тестирования достоверным образом не отличались от таковых у пациентов 1-й группы при обследовании через 2 мес после курса применения Целлекс®. Через 2 мес после окончания повторного курса применения Целлекс® у больных 2-й группы имело место дальнейшее увеличение значений по опроснику MMSE, при этом различия носили достоверный характер по сравнению с предыдущими данными ($p = 0,035$; U-критерий Манна–Уитни). Результаты также достоверно отличались от исходных и достоверно превышали таковые у пациентов 1-й группы после окончания курса терапии.

При раздельном анализе выполнения субтестов опросника MMSE оказалось, что наиболее значимые различия имели место по субтестам перерисовывания фигур и воспроизведения слов. Указанная особенность сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки регуляторных функций использовали тест «батарея лобной дисфункции» (рис. 2). Отмечено, что исходные показатели существенным образом не отличались между группами. Через 1 мес после окончания курса терапии показатели не отличались от исходных значений. Достоверные различия по сравнению с исходными данными регистрировали при исследовании через 2 мес после окончания терапии. У больных 2-й группы через 1 мес после повторного курса введения Целлекс® значения по указанной шкале не отличались от исходных и от полученных при предыдущем тестировании. Максимальные отличия от исходных данных имели место при исследовании через 2 мес после окончания повторного курса

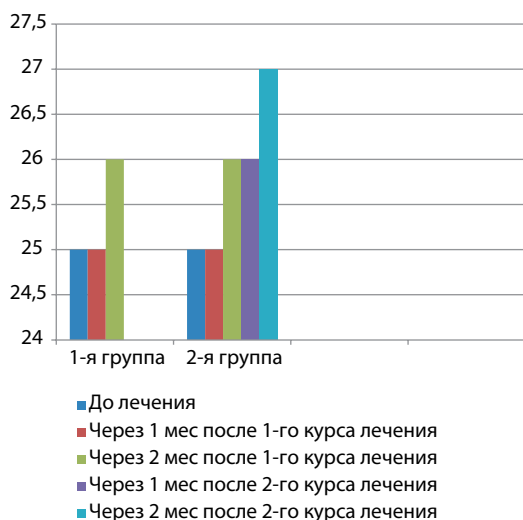


Рис. 1. Результаты тестирования по опроснику MMSE, баллы

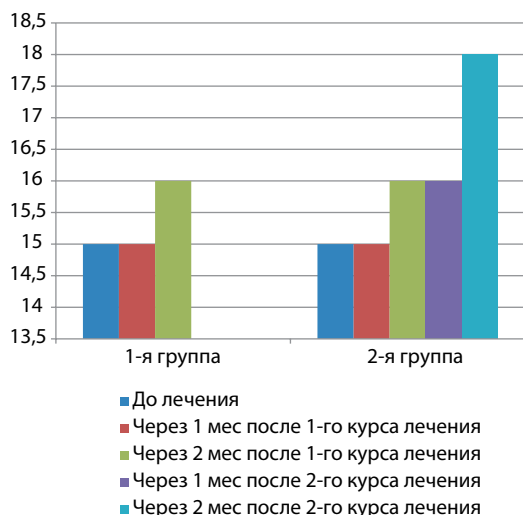


Рис. 2. Результаты теста «батарея лобной дисфункции», баллы

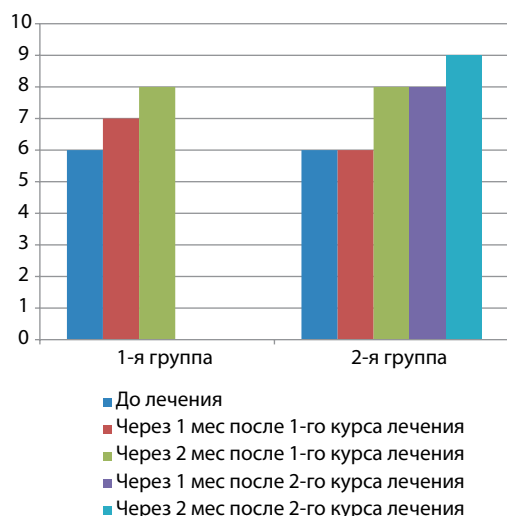


Рис. 3. Результаты теста рисования часов, баллы

применения Целлекс® ($p = 0,046$; U-критерий Манна–Уитни). Указанные значения оказались более высокими, чем в начале повторного курса введения Целлекс®.

Для оценки состояния зрительно-пространственных функций использовали тест рисования часов (рис. 3). Исходные показатели существенным образом не отличались между группами. Через 1 мес в обеих группах имела место тенденция к увеличению показателей, свидетельствующая об улучшении зрительно-пространственных функций, однако различия не носили достоверного характера. Достоверными различия становились через 2 мес после окончания курса терапии препаратом Целлекс®, при этом в обеих группах соответствующие показатели достоверно отличались от исходных ($p = 0,046$ и $p = 0,039$; U-критерий Манна–Уитни).

У больных 2-й группы через 1 мес после окончания повторного курса введения Целлекс® отсутствовала

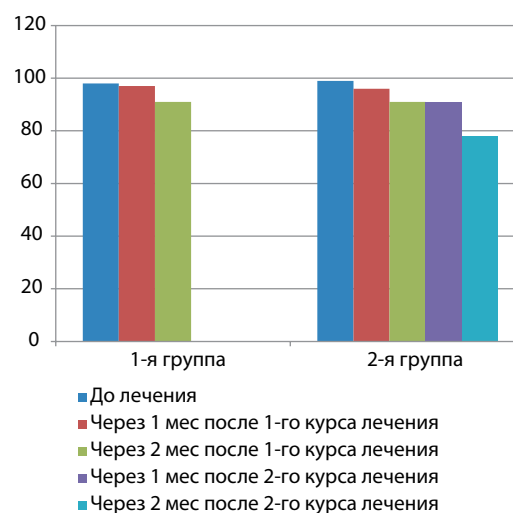


Рис. 4. Результаты выполнения пробы Шульте, с

существенная динамика показателей по сравнению с результатами, зарегистрированными через 2 мес после первого курса применения препарата. Наиболее высокие показатели, приближающиеся к нормальным значениям, наблюдали при обследовании через 2 мес после повторного курса терапии ($p = 0,041$; U-критерий Манна–Уитни). Следует отметить, что выраженность положительной динамики по тесту рисования часов существенно превосходила таковую в отношении теста «батареи лобной дисфункции».

Для оценки внимания использовали пробу Шульте (рис. 4). Исходные значения существенным образом не отличались в 2 группах. При исследовании через 1 и 2 мес после применения Целлекс® достоверных отличий от исходных показателей не зарегистрировано. Имела место тенденция к увеличению скорости выполнения пробы через 2 мес, однако различия по сравнению с исходными данными не носили достоверного характера. Достоверные различия были получены только через 2 мес после повторного курса введения Целлекс® ($p = 0,039$; U-критерий Манна–Уитни).

Все больные хорошо переносили терапию. Нежелательные побочные эффекты в виде локальной гиперемии в месте введения препарата и ощущения зуда были отмечены только у 3 (3,3 %) пациентов. Указанные явления не потребовали изменения дозы препарата и регрессировали самостоятельно.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии положительного влияния препарата Целлекс® на когнитивные функции у пациентов с ХИМ и УКР, при этом улучшение зрительно-пространственного гнозиса и регуляторных функций достигает 20 % и более по сравнению с исходным уровнем. Эффект от применения Целлекс® начинает регистрироваться не сразу, а через 1 мес после окончания курса терапии. При этом на протяжении последу-

ющего месяца положительный эффект нарастает и различия по сравнению с исходным уровнем приобретают достоверный характер ($p < 0,01$). Проведение повторного курса терапии способствует возрастанию положительного эффекта — результаты выполнения психометрических тестов достоверно превышают соответствующие показатели, зарегистрированные до начала исследования, а также полученные при обследовании после окончания первого курса терапии.

Установлено, что Целлекс® хорошо переносится. У пациентов отсутствовали существенные нежелатель-

ные побочные явления, лишь у 3 больных отмечены локальные кожные реакции, которые регрессировали самостоятельно и не потребовали дополнительного лечения или изменения схемы проводимой терапии.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения Целлекс® у пациентов с ХИМ и УКР. Дальнейшие исследования позволяют уточнить режим дозирования препарата, выбрать оптимальные комбинации с другими лекарственными препаратами в зависимости от особенностей клинической картины заболевания.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования

Материал подготовлен при поддержке компании «Фарм-Синтез».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waldemar G., Dubois B., Emre M. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. In book: European handbook of neurological management. Eds.: R. Hughes, M. Brainin, N. Gilhus. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. 640 p.
2. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология и психиатрия 2014;(1):36–43. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. Nevrologiya i psikhiatriya = Neurology and Psychiatry 2014;(1):36–43. (In Russ.)].
3. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and clinical practice. In book: Alzheimer's disease and related disorders. Eds.: S. Gauthier, P. Scheltens, J. Cummings. London, UK: Martin Dunitz, 2004. Pp. 61–69.
4. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Levin O.S. Algorithms of dementia diagnostics and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2012. (In Russ.)].
5. Гусев Е.И., Боголепова Н.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2014. [Gusev E.I., Bogolepova N.N. Cognitive impairment in cerebrovascular disorders. Moscow: MEDpress-inform, 2014. (In Russ.)].
6. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;(2):73–80. PMID: 15071851. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Normal and pathologic brain plasticity. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;(2):73–80. PMID: 15071851. (In Russ.)].
7. Ali M.R., Abo-Youssef A.M., Messiha B.A., Khattab M.M. Tempol and perindopril protect against lipopolysaccharide-induced cognition impairment and amyloidogenesis by modulating brain-derived neurotrophic factor, neuroinflammation and oxidonitrosative stress. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2016;389(6):637–56. DOI: 10.1007/s00210-016-1234-6. PMID: 27026404.
8. Anaeigoudari A., Soukhtanloo M., Shafei M. et al. Neuronal nitric oxide synthase has a role in the detrimental effects of lipopolysaccharide on spatial memory and synaptic plasticity in rats. Pharmacol Rep 2016;68(2):243–9. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.09.004.
9. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 2004. 311 с. [Gomazkov O.A. Neurotrophic brain factors. Moscow: NII biomeditsinskoy khimii RAMN, 2004. 311 p. (In Russ.)].
10. Дурнев А.Д. Исследование мутагенности и потенциальной канцерогенности препарата «белково-пептидный комплекс» (БПК) в краткосрочных тестах. М.: НИИ фармакологии им. В.В. Заварова РАМН, 2011. [Durnev A.D. Studies of mutagenicity and of potential cancerogenicity of the "protein-peptide complex substance" (PPCS) in short term tests. Moscow: NII farmakologii im. V.V. Zakusova RAMN, 2011. (In Russ.)].
11. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(9):52–6. PMID: 21462442. [Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V. et al. Cellex influence on functional and morphologic changes at the experimental focal ischemia of the medial prefrontal cortex. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(9):52–6. PMID: 21462442. (In Russ.)].
12. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(5):22–6. PMID: 24988954. [Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident: results of Russian multicenter comparative open clinical studies. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(5):22–6. PMID: 24988954. (In Russ.)].
13. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(1):40–4. PMID: 25909788. [Kovalenko A.V., Safronova M.N. Cellex influence on the restoration of cognitive and speech deteriorations in the acute period of stroke. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and

- Psychiatry 2015;115(1):40–4. PMID: 25909788. (In Russ.)].
14. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Метаболическая терапия ишемического инсульта. *Фарматека* 2015; 302(9):20–7. [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. Metabolic therapy of the ischemic stroke. *Farmateka* = *Pharmateca* 2015;302(9):20–7. (In Russ.)].
15. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(9):60–3. DOI: 10.17116/jnevro20151159260-63. [Bel'skaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Possibilities for the correction of speech disorders with the neuroprotective therapy in stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2015;115(9):60–3. DOI: 10.17116/jnevro20151159260-63. (In Russ.)].
16. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечение деменции. 5-е издание. М.: МЕД-пресс-информ, 2012. [Levin O.S. Algorithms of dementia diagnostics and treatment. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2012. (In Russ.)].