

Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием

Старчина Ю.А., Косивцова О.В., Соколов Е.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Цереброваскулярные заболевания — одна из самых распространенных патологий в практике врача-невролога. Сосудистые когнитивные нарушения являются ранним и наиболее объективным признаком цереброваскулярной патологии. Ведущее значение в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями отводится коррекции сосудистых факторов риска — антигипертензивной, антитромбоцитарной, гиполипидемической терапии. Необходимо уделять особое внимание нелекарственным методам терапии, таким как отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность. Обсуждаются возможности применения дипиридамола в качестве средства симптоматической и патогенетической терапии.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; хроническая недостаточность мозгового кровоснабжения; сосудистые когнитивные нарушения; деменция; дипиридамола.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97

Management of patients with chronic cerebrovascular disease

Starchina Yu.A., Kosivtsova O.V., Sokolov E.A.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Cerebrovascular disease is one of the most common pathologies in the practice of a neurologist. Vascular cognitive impairment is the earliest and most objective sign of cerebrovascular pathology. The correction of vascular risk factors — antihypertensive, antiplatelet, lipid-lowering therapy, have the leading role in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. It is necessary to pay special attention to non-drug methods of therapy, such as quitting smoking and alcohol abuse, regular physical activity. The possibilities of using dipyridamole for symptomatic and pathogenetic therapy are discussed.

Keywords: cerebrovascular diseases; chronic cerebral circulation insufficiency; vascular cognitive impairment; dementia; dipyridamole.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97

Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — группа нозологий, являющихся осложнением различных патологических сердечно-сосудистых процессов. В отечественной литературе можно встретить ряд синонимов для данного заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, хроническая ишемия мозга, сосудистая энцефалопатия, болезнь мелких сосудов. В связи с разночтениями в трактовке данного термина невозможно определить точную частоту встречаемости ЦВЗ [1]. В 2017 г. в России на каждые 100 тыс. населения было поставлено 5569 диагнозов «Другие цереброваскулярные заболевания» [2]. По данным патоморфологических исследований, микроваскулярные изменения в мозге выявляются примерно у трети пожилых людей, что может служить косвенным признаком распространенности этой патологии в данной возрастной группе [1]. Статистика свидетельствует, что каждый третий человек

старше 65 лет столкнется в своей жизни с инсультом, деменцией или обоими этими заболеваниями как проявлением цереброваскулярной патологии [3]. ЦВЗ приводят, в конечном итоге, к развитию инсульта, деменции и инвалидности и представляют собой существенную социально-экономическую проблему [1, 4].

Диагностика

Несмотря на гетерогенность факторов риска (ФР) и патогенетических вариантов, ЦВЗ проявляются триадой наиболее характерных синдромов: когнитивными нарушениями (КН), эмоциональными расстройствами и двигательными нарушениями. Сосудистые КН включают широкий спектр когнитивных расстройств: от субъективных, легких и умеренных КН [5, 6] до сосудистой деменции, — вызванных сосудистыми ФР отдельно или в комбинации с нейродегенеративным процессом, включая болезнь Альц-

геймера (БА) [4, 7]. На долю сосудистых КН приходится примерно 20–40% всех диагнозов деменции [4]. В отечественной неврологической практике долгое время признаками наличия у пациента ЦВЗ считались, помимо пожилого возраста, жалобы на головную боль, неустойчивость при ходьбе, головокружение, нарушение работоспособности [8]. Эти жалобы неспецифичны и чаще всего обусловлены сопутствующими заболеваниями и состояниями. Данные современных исследований подтверждают, что сосудистые КН – наиболее ранний и объективный симптом хронического ЦВЗ [4, 9]. Выделяют два основных патогенетических варианта сосудистых КН: постинсультный, когда существует четкая временная связь (менее 3–6 мес) между инсультом и развитием КН, и подкорковый, о котором свидетельствуют наличие выраженной сосудистой подкорковой патологии и соответствие характера и качества КН этим патологическим изменениям [10]. Классические клинические признаки лобно-подкорковых КН – нарушения концентрации внимания, брадифрения, нарушение управляющих функций (планирование и контроль), интеллектуальная ригидность, склонность к персеверациям, импульсивность, зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия [4, 9, 11] при лишь умеренных нарушениях памяти неспецифического типа, когда одинаково затруднено воспроизведение как недавних, так и отдаленных событий [4, 9, 11, 12].

Все больше данных свидетельствует о том, что цереброваскулярная патология является наиболее важным фактором, способствующим развитию деменции, с аддитивным или синергетическим взаимодействием с нейродегенеративной патологией [1, 4]. В клинко-патологическом анализе The Religious Orders Study and Memory and Aging Project только в 9% образцов при вскрытии была обнаружена изолированная патология, характерная для БА, у 40% обнаруживалась БА плюс выраженная сосудистая патология (макроскопические инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериолосклероз), а у 44% – БА плюс сосудистая и другая нейродегенеративная патология [13].

Установление диагноза хронического ЦВЗ, таким образом, невозможно только на основании клинических данных. Необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии для подтверждения отражения влияния сосудистых ФР на вещество головного мозга. Нейровизуализационными маркерами ЦВЗ можно считать гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), немые лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, атрофию головного мозга, микроинфаркты и расширение периваскулярных пространств [14–16].

Диагностический алгоритм обследования пациента с хроническим ЦВЗ:

1. Сбор анамнеза и установление ФР ЦВЗ, оценка всех принимаемых лекарственных препаратов, образа жизни пациента.
2. Проведение магнитно-резонансной томографии с поиском характерных маркеров ЦВЗ.
3. Развернутое нейропсихологическое обследование с оценкой качественных особенностей КН.
4. Оценка общего и биохимического анализа крови (обязательно включение показателей липидного профиля, тиреотропного гормона, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, витамина D, гомоцистеина – при возрасте пациента моложе 50 лет).

5. Дуплексное (триплексное) сканирование прецеребральных сосудов.
6. Электрокардиография, по показаниям – холтеровское мониторирование.
7. Дневник артериального давления (АД), по показаниям – суточное мониторирование АД.
8. Консультация офтальмолога, сурдолога – при необходимости коррекции нарушений слуха и зрения.
9. Оценка эмоционального статуса пациента с использованием валидированных шкал тревоги и депрессии, по показаниям – консультация психиатра.
10. Оценка сна, коррекция инсомнии, консультация сомнолога при наличии синдрома обструктивного апноэ сна.

Вопросы терапии

Основная цель ведения пациента с ЦВЗ – первичная и вторичная профилактика ишемического инсульта (ИИ), профилактика прогрессирования КН, лечение сопутствующих заболеваний и улучшение качества жизни. Мероприятия включают изменение образа жизни и рациона питания, коррекцию ФР, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет и нарушения липидного обмена, антитромбоцитарную терапию у пациентов с высоким сосудистым риском и назначение антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (ФП). На основании распространенности потенциально модифицируемых ФР (например, АГ, диабета, гиподинамии) в сочетании со связанным с ними относительным риском развития деменции было подсчитано, что снижение воздействия ФР на 10–25% может предотвратить до половины случаев деменции [17].

Антигипертензивная терапия

Обсервационные исследования показали сильную связь между повышенным АД, особенно в среднем возрасте (40–65 лет), и риском развития КН и деменции [18, 19]. Снижение АД у лиц с АГ является высокоэффективным средством профилактики ИИ: снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. и диастолического АД на 5 мм рт. ст. снижает риск инсульта на 41% и ишемической болезни сердца на 22% [20, 21]. Большинство классов антигипертензивных препаратов продемонстрировали эффективность в первичной профилактике ИИ, за исключением альфа-адреноблокаторов [20]. Стратегии снижения АД специально не тестировались для лечения или профилактики сосудистой деменции. Более того, существует определенное беспокойство по поводу того, что агрессивное снижение АД, особенно у пациентов с церебральным атеросклерозом, потенциально может ухудшить церебральную перфузию и привести к нарастанию степени КН у пациентов с установленным ЦВЗ. Исследования дали противоречивые результаты относительно возможной связи между АГ и нарушением КФ, а также развитием деменции [22–25]. Так, у более пожилых пациентов (старше 80 лет) наблюдается U-образная взаимосвязь между АД и деменцией [26]. Авторы основанного на консенсусе научного обзора Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АСА) утверждают, что снижение АД для уменьшения риска постинсультной деменции является эффективным и что наиболее эффективно снижать АД

в среднем возрасте, чтобы уменьшить риск развития деменции в пожилом возрасте [10]. В обзоре высказано предположение, что о последствиях снижения АД среди лиц старше 80 лет известно меньше. Тем не менее широко обсуждаемое исследование The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) показало, что интенсивное снижение АД (<120/90 мм рт. ст.) улучшило смертность и совокупные сердечно-сосудистые исходы по сравнению со стандартным лечением (<140/90 мм рт. ст.), хотя частота инсультов была одинаковой в обеих группах [27]. Также исследование не показало существенного снижения частоты деменции в группе агрессивного лечения, хотя и негативного эффекта в виде развития церебральной гипоперфузии и нарастания частоты КН продемонстрировано не было [28]. Исследование SPRINT MIND, являющееся частью исследования SPRINT и включавшее оценку влияния обычной и более агрессивной антигипертензивной терапии на объем мозговых структур, показало большее снижение объема гиппокампа в группе более агрессивного лечения, без изменения уровня биомаркеров БА [29].

Антитромбоцитарная терапия

Применение аспирина для первичной профилактики у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировано с более низким абсолютным риском развития ИИ по сравнению с контрольной группой, как показали 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1,27% в группе аспирина против 1,48% в группе без аспирина; отношение шансов (ОШ) 0,81], но аналогично повышался абсолютный риск внутричерепного кровотечения в 12 РКИ (0,43% при приеме аспирина против 0,32% без аспирина; ОШ 1,34) и любого крупного кровотечения (23,1% при приеме аспирина против 16,4% без аспирина на 10 тыс. человек-лет; абсолютное увеличение риска – 0,47%; ОШ 0,11%) [20, 30]. Таким образом, для первичной профилактики инсульта прием аспирина не рекомендуется людям без сердечно-сосудистых заболеваний, но может быть назначен при наличии других ФР, оцениваемых, к примеру, по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Также ни одно рандомизированное исследование не выявило пользы приема аспирина или другой антитромбоцитарной терапии в профилактике или лечении сосудистой деменции [31, 32]. Зато во вторичной профилактике ИИ аспирин весьма эффективен: в объединенном анализе 15 778 участников из 12 РКИ, оценивавших эффективность аспирина, в группе приема аспирина в сравнении с контролем риск раннего повторного ИИ через 6 нед снизился примерно на 60%, а инвалидизирующего или фатального ИИ – примерно на 70% [20, 33].

Прием антикоагулянтов при ФП

Основным ФР развития кардиоэмболического инсульта является ФП. Прием пероральных антикоагулянтов снижает риск ИИ на 60–80% по сравнению с отсутствием лечения [20, 34]. В метаанализе четырех РКИ, в которых 42 411 участников с ФП получали новые оральные антикоагулянты (НОАК) и 29 272 получали варфарин, НОАК снижали риск ИИ или системной эмболии на 19% по сравнению с варфарином (3,1% в группе НОАК против 3,8% в группе варфарина за 2 года наблюдения) [35] при меньшей на 50% частоте геморрагического инсульта (0,44% при при-

еме НОАК против 0,90% в группе варфарина) [35]. Средний процент времени в терапевтическом диапазоне МНО для пациентов, получавших варфарин, составил от 58 до 68. Дополнительные преимущества НОАК заключаются в том, что они не требуют регулярного контроля антикоагулянтной активности и не взаимодействуют с пищевыми продуктами. Аспирин и комбинация аспирина и клопидогрела имеют ограниченный эффект в профилактике ИИ при ФП [36] и потому должны применяться только у пациентов, которым противопоказан прием антикоагулянтов [37]. Аспирин в сочетании с клопидогрелом более эффективен, чем монотерапия аспирином, но потенциальная польза компенсируется повышенным риском кровотечения [36]. Во вторичной профилактике ИИ пероральные антикоагулянты у пациентов с малым ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) снижают риск повторного инсульта примерно на 66% по сравнению с плацебо (4% в год для пероральных антикоагулянтов против 12% в год для плацебо) [38]. НОАК и варфарин также более эффективны, чем аспирин, для профилактики сосудистых осложнений и повторного ИИ [39] и комбинации аспирина и клопидогрела у пациентов с ФП [36, 40]. Оптимальный диапазон международного нормализованного отношения (МНО) для варфарина составляет от 2,0 до 3,0 [41], значение МНО >3,0 приводит к повышенному риску серьезных кровотечений, особенно у пожилых людей [42].

В четырех РКИ, в которых изучалась эффективность НОАК в сравнении с варфарином, из 71 684 пациентов с ФП у 17 298 (24%) в анамнезе ранее был инсульт или ТИА [35]. Снижение риска повторного ИИ или системной эмболии при применении НОАК по сравнению с варфарином было одинаковым среди пациентов с ИИ или ТИА (4,9% при приеме НОАК против 5,7% в группе варфарина) и среди пациентов без предшествующего ИИ (2,3% в группе НОАК против 3,0% в группе варфарина) [43]. Оптимальное время для начала приема пероральных антикоагулянтов после острого ИИ остается неопределенным. Эмпирической рекомендацией является начало антикоагулянтной терапии на 1-й день у пациентов с ТИА, на 3-й день у пациентов с легким ИИ, на 6-й день у пациентов с ИИ средней тяжести и через 2 нед у пациентов с тяжелым ИИ, у которых повторная компьютерная томография не выявила значительной геморрагической трансформации [41].

Гиполипидемическая терапия

Статины представляют интерес для профилактики ЦВЗ как из-за их гиполипидемического действия, так и из-за плейотропного влияния на состояние сосудистой системы, включая ингибирование атеросклероза; тем не менее их влияние на риск развития деменции остается неопределенным [10]. Одно исследование «случай-контроль» выявило существенное снижение риска развития деменции среди пациентов, получавших терапию статинами, но в нем не дифференцировались типы деменции [44]. РКИ по снижению уровня холестерина не показали влияния приема статинов на риск развития КН или деменции, что, возможно, объясняется их недостаточной мощностью [45–47]. Тем не менее статины эффективны для профилактики первичного ИИ (систематический обзор и метаанализ РКИ статинов продемонстрировали снижение частоты развития ИИ на 17% при приеме статинов) [20, 48], причем

польза терапии статинами зависит от абсолютного риска окклюзионных сосудистых событий у конкретного человека и достигнутого абсолютного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При каждом снижении концентрации холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л риск первого ИИ снижается примерно на 21% [47, 48]. Прием статинов пациентами, перенесшими ТИА или ИИ, приводит к снижению частоты повторного ИИ на 16%, как показало исследование SPARCL [49]. Снижение концентрации холестерина ЛПНП примерно на 1 ммоль/л с помощью статинов снижает риск повторного ИИ на 12% [50]. Более интенсивное снижение концентрации холестерина ЛПНП связано с дальнейшим снижением риска инсульта [48]. В недавнем исследовании TST (Treat Stroke to Target) было показано, что среди 2860 пациентов с ИИ или ТИА целевой уровень холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л был связан с более низким риском сердечно-сосудистых событий, чем целевой уровень холестерина ЛПНП 2,3–2,8 ммоль/л [51]. Эти результаты согласуются с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2019 г. и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом, которые рекомендуют целевой уровень холестерина ЛПНП 1,4 ммоль/л для пациентов с высоким сосудистым риском [52]. Среди статинов аторвастатин и розувастатин являются наиболее эффективными в снижении сердечно-сосудистых осложнений [53].

Модификация образа жизни

Пациентам с хроническим ЦВЗ следует настоятельно рекомендовать изменение образа жизни, включая здоровое питание (адаптированное к принципам средиземноморской диеты и со снижением потребления соли) [54–56], снижение массы тела, прекращение курения [57] и регулярную физическую активность [58]. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что ежедневная ходьба от 3800 до 9800 шагов связана с более низким риском деменции [59]. Ходьба на 9826 шагов ассоциировалась со снижением риска развития деменции вдвое, а 3826 шагов в день – уже на 25% [59]. Лонгитюдное исследование физической активности в возрасте 36, 43, 53, 60–64 и 69 лет продемонстрировало, что любая физическая активность на протяжении всей взрослой жизни связана с более высокими когнитивными способностями в возрасте 69 лет [60].

Важный пункт профилактики развития КН у пациентов с ЦВЗ – коррекция нарушений сна. Недавнее проспективное исследование, включавшее 6284 пациента старше 65 лет и длившееся 10 лет, показало, что наличие инсомнии по типу нарушения засыпания (латенция сна более 30 мин) приводит к увеличению риска развития деменции на 51%, а использование снотворных (включая z-препараты) – на 30% [61]; таким образом, предпочтение следует отдавать обучению пациентов гигиене сна и психотерапевтическим методикам.

Применение дипиридамола

В лечении и профилактике ЦВЗ следует отдавать предпочтение препаратам с комплексным механизмом действия, воздействующим сразу на несколько звеньев патогенеза хронических ЦВЗ. В качестве патогенетического и симптоматического лечения может быть рассмотрен пре-

парат дипиридамола (Курантил). Препарат обладает полимодальной активностью, оказывая антиагрегантное, антиоксидантное, вазодилатирующее и противовоспалительное действие [62, 63]. Антиагрегантный эффект дипиридамола реализуется за счет увеличения внеклеточного содержания аденозина вследствие ингибирования его захвата эритроцитами [64, 65], что приводит к активации аденилатциклазы тромбоцитов и повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и подавлению активации тромбоцитов [62, 66]. Данный эффект усиливается ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов и эритроцитов. В результате синергетического действия развивается клинически значимый антиагрегантный эффект [66, 67]. В нескольких крупных рандомизированных международных исследованиях (ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT и PRoFESS) было показано, что комбинация дипиридамола медленного высвобождения с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты более эффективна в профилактике ишемического инсульта и других тромботических событий, чем монотерапия аспирином [68], и сравнима по эффективности с терапией клопидогрелом.

Ингибирование дипиридамолом фосфодиэстеразы гладкомышечных клеток сосудистой стенки приводит к увеличению содержания в них циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и к вазодилатации, что приводит к восстановлению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими реакциями малых церебральных сосудов, смещенному при ЦВЗ в сторону вазоконстрикции [66, 67]. Также вазодилатирующий эффект усиливается опосредованным влиянием на продукцию простагландина, являющегося мощным вазодилататором [69]. Дипиридамола проявляет антиоксидантные свойства за счет молекулярной структуры, позволяющей связывать свободные радикалы в тромбоцитах, эритроцитах и клетках эндотелия [70–71]. Оксидативный стресс – один из ключевых механизмов развития эндотелиальной дисфункции при АГ и атеросклерозе, и возможность его подавления в сочетании с вазодилатирующим эффектом в системе малых церебральных сосудов объясняет нейропротективные свойства дипиридамола [72–74]. В экспериментальных работах были показаны противовоспалительные свойства дипиридамола: при его применении наблюдается ослабление ядерной транслокации фактора NF-κB, снижение синтеза белка хемотаксиса (MCP-1) в моноцитах и общее уменьшение числа воспалительных клеток [73, 74]. Поскольку роль асептического нейровоспаления широко обсуждается в патогенезе как хронических ЦВЗ, так и БА, противовоспалительный эффект курантила может иметь большое значение в качестве адъювантной терапии КН разного генеза [73, 75, 76]. Эффективность курантила при ЦВЗ была показана в работе М.М. Тяньшян и соавт. в 2005 г. [75]: 32 пациента после лечения курантилом в дозе 75 мг три раза в день в течение 2 мес демонстрировали регресс психоневрологических и двигательных симптомов.

Заключение

Таким образом, в лечении пациента с ЦВЗ необходим комплексный подход, включающий оценку и коррекцию всех сосудистых ФР, лечение нарушений сна, эмоциональных расстройств, образа жизни, динамическое наблюдение в отношении эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология: Национальное руководство: В 2-х т. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Т. 1. 880 с. ISBN 978-5-9704-6672-8. [Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, editors. *Neurologiya: Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology: National Guide]: In 2 volumes. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. Vol. 1. 880 p. ISBN 978-5-9704-6672-8.
2. Поликарпов АВ, Александрова ГА, Голубев НА и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. Москва; 2018. 13 с. Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. *Obshchaya zabol'evayemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu* [General incidence of the adult population of Russia in 2017]. Part 4. Moscow; 2018. 13 p. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.)].
3. Wolf PA. Contributions of the Framingham Heart Study to stroke and dementia epidemiologic research at 60 years. *Arch Neurol*. 2012 May;69(5):567-71. doi: 10.1001/archneur.2011.977
4. Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22.
5. Коберская НН, Остроумова ТМ, Перепелов ВА и др. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):66-74. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74 [Koberskaya NN, Ostroumova TM, Perepelov VA, Smirnov DS. Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):66-74. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74 (In Russ.)].
6. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
7. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 [Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 (In Russ.)].
8. Табеева ГР. Головная боль и цереброваскулярные заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):114-21. doi: 10.17116/jnevro2021121021114 [Tabeeva GR. Headache and cerebrovascular diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):114-21. doi: 10.17116/jnevro2021121021114 (In Russ.)].
9. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(4):19-23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(4):39-43 (In Russ.)].
10. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
11. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клиническая геронтология*. 2005;11(9):38-9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9 (In Russ.)].
12. Cannata AP, Alberoni M, Franceschi M, Mariani C. Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):101-11. doi: 10.1159/000048641
13. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):74-83. doi: 10.1002/ana.25123. Epub 2018 Jan 14.
14. Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2347-62. doi: 10.1007/s00415-018-9077-3. Epub 2018 Oct 5.
15. Shaaban CE, Jorgensen DR, Gianaros PJ, et al. Cerebrovascular disease: Neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;165:225-55. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.07.008. Epub 2019 Aug 8.
16. Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2015 Oct 23;10:1695-704. doi: 10.2147/CIA.S90871. eCollection 2015.
17. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2. Epub 2011 Jul 19.
18. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):e67-e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053. Epub 2016 Oct 10.
19. Старчина ЮА, Слепцова КС. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95 [Starchina YuA, Sleptcova KS. Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95 (In Russ.)].
20. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1804-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
21. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665
22. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):630-6. doi: 10.1161/CIRCULATION.105.598722. Epub 2006 Aug 7.
23. Kähönen-Väre M, Brunni-Hakala S, Lindroos M, et al. Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age. *Aging Clin Exp Res*. 2004 Apr;16(2):147-52. doi: 10.1007/BF03324544
24. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223-8. doi: 10.1001/archneur.60.2.223

25. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1667-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be
26. Van Dalen JW, Brayne C, Crane PK, et al. Association of systolic blood pressure with dementia risk and the role of age, U-shaped associations, and mortality. *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):142-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7009
27. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506.
28. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
29. Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):568-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0178
30. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):277-87. doi: 10.1001/jama.2018.20578
31. Williams PS, Rands G, Orrel M, et al. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(4):CD001296. doi: 10.1002/14651858.CD001296
32. Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Sep 1;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
34. Остроумова ОД, Остроумова ТМ. Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100 [Ostroumova OD, Ostroumova TM. Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100 (In Russ.)].
35. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
36. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78. doi: 10.1056/NEJMoa0901301. Epub 2009 Mar 31.
37. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018 Aug 1;20(8):1231-42. doi: 10.1093/europace/euy054
38. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993 Nov 20;342(8882):1255-62.
39. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000185. doi: 10.1002/14651858.CD000185.pub2
40. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
41. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
42. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007 May 29;115(21):2689-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048. Epub 2007 May 21.
43. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017 Aug;12(6):589-96. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15.
44. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1627-31. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03155-x
45. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x
46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
47. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0
48. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532-61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5. Epub 2016 Sep 8.
49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Jun 13:null.
50. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):453-63. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
51. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355. Epub 2019 Nov 18.
52. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
53. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019 Apr;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007. Epub 2019 Jan 10.
54. Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2705-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103234

55. Khan SU, Khan MU, Riaz H, et al. Effects of Nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Ann Intern Med.* 2019 Aug 6;171(3):190-8. doi: 10.7326/M19-0341. Epub 2019 Jul 9.
56. Новикова МС, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 [Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 (In Russ.)].
57. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, et al. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):642-50. doi: 10.1001/jama.2019.10298
58. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, et al. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1774-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b58
59. Del Pozo Cruz B, Ahmadi M, Naismith SL, Stamatakis E. Association of Daily Step Count and Intensity With Incident Dementia in 78 430 Adults Living in the UK. *JAMA Neurol.* 2022 Oct 1;79(10):1059-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2672. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2022 Sep 9.
60. James SN, Chiou YJ, Fatih N, et al. Timing of physical activity across adulthood on later-life cognition: 30 years follow-up in the 1946 British birth cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Feb 21;jnnp-2022-329955. doi: 10.1136/jnnp-2022-329955. Epub ahead of print.
61. Wong R, Lovier MA. Sleep Disturbances and Dementia Risk in Older Adults: Findings From 10 Years of National U.S. Prospective Data. *Am J Prev Med.* 2023 Jan 25;S0749-3797(23)00009-0. doi: 10.1016/j.amepre.2023.01.008. Online ahead of print.
62. Best LC, McGuire MB, Jones PB, et al. Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb Res.* 1979;16(3-4):367-79. doi: 10.1016/0049-3848(79)90084-7
63. Wang C, Lin W, Playa H, et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol.* 2013 Dec 1;86(11):1531-40. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.063. Epub 2013 Sep 7.
64. Dresse A, Chevolet C, Delapierre D, et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):229-34. doi: 10.1007/BF00547559
65. German DC, Kredich NM, Bjornsson TD. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Jan;45(1):80-4. doi: 10.1038/clpt.1989.12
66. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol.* 2012;47:78-86. doi: 10.1159/000338053. Epub 2012 Aug 9.
67. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
68. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russ.)].
69. Costantini V, Talpacci A, Bastiano ML, et al. Increased prostacyclin production from human veins by dipyridamole: an *in vitro* and *ex vivo* study. *Biomed Biochim Acta.* 1990;49(4):263-71.
70. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):s39-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. Epub 2008 Jan 3.
71. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, et al. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Nov;315(2):494-500. doi: 10.1124/jpet.105.089987. Epub 2005 Jul 26.
72. Ciacciarelli M, Zerbini C, Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942
73. Воробьева ОВ. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* 2016;3(25):15-8. [Vorob'yeva OV. Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives. *Effektivnaya farmakoterapiya. Neurologiya.* 2016;3(25):15-8 (In Russ.)].
74. Chakrabarti S, Blair P, Wu C. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
75. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005;(3):8-11. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. The use of chimes in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni.* 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
76. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2012;(3):27-30. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. Dipyridamole in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni.* 2012;(3):27-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.01.2023/22.03.2023/23.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>