

НЕВРОЛОГИЯ / NEUROLOGY

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.1>

ДЕМЕНЦИЯ. ОСОБЕННОСТИ ЕЁ ПРОЯВЛЕНИЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обзор

Ширалиева Р.К.¹, Асадова У.А.^{2,*}

²ORCID : 0009-0000-7056-0618;

^{1,2} Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

* Корреспондирующий автор (asadli.u[at]mail.ru)

Аннотация

Современная медицина часто сталкивается с различными видами деменции, связанными с болезнью Альцгеймера, лобно-височными расстройствами и образованием телец Леви в головном мозге, а также развивающимися на фоне болезни Паркинсона.

В данной статье рассмотрены особенности заболевания, вызывающие нарушение поведения, эмоций и взаимоотношений, влияющее на снижение мышления и способностей больного. В статье представлен обзорный анализ научных статей, а также статистических показателей, связанных с клиническими, лабораторными, инструментально-диагностическими проявлениями деменции. Исследование носит описательный характер и основано на результатах ранее опубликованных работ. Представленные данные в основном сосредоточены на особенностях проявлений деменции при различных заболеваниях, ее причин возникновения, видов, стадий и применяемых мер для лечения. Была использована литература как зарубежная, так и на национальном языке.

В результате было выявлено, что исследователи добились значительного прогресса в разработке, тестировании и проверке многих аспектов этого заболевания, в том числе касающихся биологических маркеров, которые обнаруживают признаки патологического процесса.

В итоге выяснилось, что все виды, не исключая деменцию при болезни Альцгеймера, скорее всего, потребуют комплексного лечения, индивидуально подобранного для каждого человека, а старение остается наиболее важным фактором риска его развития.

Ключевые слова: деменция, эпидемиология, болезнь Альцгеймера, поздний возраст, когнитивные расстройства.

DEMENTIA. SPECIFICS OF ITS MANIFESTATIONS. CLINICAL PATTERNS OF DEMENTIA IN ALZHEIMER'S DISEASE

Review article

Shiraliyeva R.K.¹, Asadova U.A.^{2,*}

²ORCID : 0009-0000-7056-0618;

^{1,2} A.Aliyev Azerbaijan State Medical Training Institute, Baku, Azerbaijan

* Corresponding author (asadli.u[at]mail.ru)

Abstract

Modern medicine is often confronted with various types of dementia associated with Alzheimer's disease, frontal temporal disorders and formation of Lewy bodies in the brain, as well as developing on the background of Parkinson's disease.

This article examines the features of the disease that cause disturbances in behaviour, emotions and relationships, affecting the decline in thinking and abilities of the patient. The paper presents a review analysis of research articles, as well as statistical indicators related to clinical, laboratory, instrumental and diagnostic manifestations of dementia. The study is descriptive in nature and is based on the results of previously published works. The presented data are mainly focused on the features of dementia manifestations in various diseases, its causes of occurrence, types, stages and applied measures for treatment. Both foreign and national language literature was used.

As a result, it was found that researchers have made significant progress in developing, testing and validating many aspects of the disease, including those relating to biological markers that detect signs of the pathological process.

In the end, it was determined that all types, not excluding dementia in Alzheimer's disease, are likely to require comprehensive treatment individualized for each person, and ageing remains the most important risk factor for its development.

Keywords: dementia, epidemiology, Alzheimer's disease, advanced age, cognitive disorders.

Введение

Деменция – это собирательный термин. Он используется для описания множества симптомов, которые отражают нарушения как корковых, так и в определённых случаях – подкорковых функций. Данные расстройства могут быть вызваны приобретенным органическим поражением головного мозга. Состояние проявляется утратой ранее приобретенных интеллектуальных способностей, дефектом мышления, внимания, речи, поведения. Во время этого расстройства человек может потерять навыки в профессиональной, бытовой и семейной жизни [1], [2].

Более 55 000 000 человек во всем мире страдают деменцией и более 60% из них живут в странах с низким и средним уровнем дохода. Ежегодно регистрируется около 10 миллионов новых случаев этого коварного состояния [3].

В настоящее время деменция числится седьмой по значимости причиной смертности и одной из основных причин инвалидности, а также зависимости среди пожилых людей во всем мире [4]. В литературных источниках есть данные об экономически значимых затратах со стороны государств, в связи с этим заболеванием. Например, в 2019 году состояние обошлось экономике во всем мире в 1,3 триллиона долларов США [5], [6].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает деменцию приоритетом общественного здравоохранения. В мае 2017 года Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила документ: «Глобальный план действий общественного здравоохранения по борьбе с деменцией на 2017-2025 годы». Он представляет собой комплекс стратегических действий для политиков, международных, региональных и национальных партнеров и ВОЗ относительно данного заболевания. Этот план может быть использован в областях, где деменция представляется как приоритет общественного здравоохранения. Кроме этого, выше оговоренный план можно использовать с целью повышения осведомленности о деменции и создания общества, которое имеет инклюзивное отношение к этому заболеванию, а также как руководство по снижению риска развития деменции, её диагностики, лечения и ухода. Глобальный план действий общественного здравоохранения по борьбе с деменцией может быть применим и для изучения информационных систем по деменции для поддержки лиц, осуществляющих уход за больными, а также при проведении исследований и в применении инноваций по поводу данного заболевания [4], [5], [6].

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции, которая может составлять от 60% до 70% случаев среди заболевших [5], [6], [7]. БА – прогрессирующее заболевание, то есть состояние больного, имеющего этот диагноз, со временем ухудшается и, такая последовательно переменная клиническая картина, получила формулировку – континуум. Скорость континуума и виды нарушенных способностей различаются у разных людей. В этом континууме выделяют три основные фазы: доклиническая стадия БА, легкое когнитивное нарушение (ЛКН) вследствие БА и деменция вследствие БА, также называемая деменцией Альцгеймера Фаза деменции при БА далее подразделяется на три степени: легкую, умеренную и тяжелую [6]. Со временем повреждается все больше нейронов и поражается все больше областей головного мозга. Для выполнения повседневных дел требуется все большая помощь со стороны членов семьи, друзей и профессиональных сиделок. В конце концов, людям может потребоваться помощь в выполнении повседневных дел, которые человек обычно выполняет без посторонней помощи, включая вставание с кровати или стула, купание, одевание, пользование туалетом, прием пищи и уход за собой. У людей, страдающих деменцией Альцгеймера, могут развиваться изменения в настроении, личности или поведении. Одним из видов поведения, вызывающих особую обеспокоенность, является блуждание. Для человека с деменцией блуждание, скорее всего, является намеренной попыткой достичь пункта назначения. Блуждание подвергает людей риску серьезных травм и смерти [8], [9]. Наиболее распространенными характеристиками пациента с болезнью Альцгеймера являются также и забывание недавних событий, языковые проблемы, изменения в абстрактном мышлении, потеря ранее приобретенных навыков, таких как вождение автомобиля и ведение учета, а также забывание привычных мест, имен близких людей [8]. На сегодняшний день в патогенезе БА были идентифицированы только три причинных гена, включая белок-предшественник амилоида (APP), пресенилин1 (PSEN1) и пресенилин2 (PSEN2). APP кодирует белок, называемый предшественником белка амилоида- β , протеолиз которого генерирует амилоид- β (A β), ключевой компонент амилоидных бляшек. Кроме того, пресенилин-1 и пресенилин-2 кодируются PSEN1 и PSEN2, соответственно. Оба они являются субъединицами γ -секретазы и связаны либо с увеличением A β , либо с повышенным соотношением A β 42 по сравнению с A β 40, вызывая образование амилоидных бляшек, и приводя к развитию болезни Альцгеймера с нейродегенеративным исходом [10], [11], [12]. Нормальная функция мозга еще больше нарушается из-за снижения способности мозга метаболизировать глюкозу, его основное топливо. Изменения в головном мозге при БА являются наиболее распространенным фактором, способствующим слабоумию. Так, деменция, вызванная болезнью Альцгеймера, называется деменцией Альцгеймера. Другие ее виды включают деменцию с тельцами Леви, лобно-височные заболевания и сосудистую деменцию. Она может также развиваться после инсульта или в результате некоторых перенесенных инфекций, таких как ВИЧ, длительного, неконтролируемого употребления алкоголя, не однократных физических повреждений головного мозга, именуемых как хроническая травматическая энцефалопатия [3], [8], [13]. В некоторых источниках в качестве причины данного состояния обсуждается дефицит питательных веществ. Исследования показали, что такие модели питания, как средиземноморская диета (СД) (с высоким потреблением овощей, бобовых, свежих фруктов, орехов, оливкового масла и злаков, а также с низким потреблением обработанных углеводов, мяса и насыщенных липидов), скандинавская диета (похожая на средиземноморскую диету), диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – система питания, разработанная для поддержания в норме уровня кровяного давления и диета MIND, представляющая комбинацию средиземноморской и DASH диет, которая включает продукты, ассоциированные с меньшим риском развития деменции, связаны со снижением или задержкой возникновения когнитивной дисфункции, БА и связанного с ним ухудшения биомаркеров, а также обеспечивают некоторые преимущества в случаях легкой и умеренной деменции [14], [15]. Наоборот, есть доказательства того, что западная диета (т. е. диета, богатая обработанными углеводами, солью, насыщенными жирными кислотами и холестерином, но бедная зерновой клетчаткой и содержанием моно- и полиненасыщенных жирных кислот) связана с развитием нейровоспаления и дисбактериоза кишечной микробиоты, что ускоряет нейродегенерацию при БА [14], [15]. Границы между различными формами деменции нечеткие, нередко сосуществуют смешанные формы. Люди часто страдают от комбинации двух или более ее типов. Например, некоторые страдают как болезнью Альцгеймера, так и сосудистой деменцией. У женщин она наблюдается сравнительно чаще, чем у мужчин [1], [3], [7], [8].

Деменция обычно сопровождается потерей памяти. Часто это один из ранних симптомов заболевания. Деменция варьируется по степени тяжести от самой легкой стадии, когда она только начинает влиять на функционирование человека, до самой тяжелой стадии, когда он должен полностью зависеть от других. Признаки и симптомы деменции возникают, когда некогда здоровые нейроны мозга перестают работать, теряют связь с другими клетками мозга и умирают. По данным из литературных источников, пожилой возраст и, возможно, связанная с ним болезнь мелких

сосудов, ишемический инсульт и многие другие причины нарушения мозгового кровообращения, обладают высоким риском развития. Хотя болезнь чаще встречается в преклонном возрасте, вероятность развития ее у всех пожилых не абсолютна. Несмотря на то, что до половины всех людей в возрасте 85 лет и старше могут иметь какую-либо форму деменции, многие доживают до 90 лет и старше без каких-либо ее признаков [3], [8], [11], [16].

Цель исследования: обзор исследований, направленных на рассмотрение клинических проявлений различных видов деменции и обобщение данных относительно скорости прогрессирования ее при болезни Альцгеймера.

Материал и методы

Проводился обзорный анализ научных статей, а также статистических показателей, связанных с проявлениями деменции. Исследование носит описательный характер и основано на результатах ранее опубликованных работ. Представленные в статье данные в основном сосредоточены на особенностях проявлений деменции при различных заболеваниях, их причин возникновения, видов, стадий и применяемых мер для лечения. Для составления обзора были использованы ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, поздний возраст. Статьи были отобраны в базах MedLine/PubMed с 2015 по 2024 годы. Также была использована соответствующая теме литература ближнего зарубежья и на национальном языке, изданная ранее, в 2004, 2005, 2009 годах.

Результаты и обсуждение

Исследователи добились значительного прогресса в разработке, тестировании и проверке биологических маркеров, которые обнаруживают признаки патологического процесса. Например, в дополнение к позитронно-эмиссионному сканированию, которое обнаруживает аномальные бета-амилоидные бляшки и тау-белки в мозге, ученые при поддержке Национального института здравоохранения США, разработали первый коммерческий анализ крови на болезнь Альцгеймера [8], [10]. Широко обсуждаются механизмы воздействия многократного высокого артериального давления на поражение белого вещества головного мозга, приводящего к постепенной дегенерации [17]. Этот и другие тесты, находящиеся в разработке, могут не только помочь в диагностике, но и использоваться при отборе добровольцев для участия в научных исследованиях.

Другие открытия ведут к разработке потенциальных биологических маркеров других видов деменции. К ним относятся обнаружение аномального белка TDP-43, являющегося причиной лобно-височной деменции, и анализ спинномозговой жидкости, помогающий диагностировать деменцию с тельцами Леви и болезнь Паркинсона [14], [18], [19]. Исследования, проведенные на животных, доказывают возможную роль дислипидемии в развитии болезни Альцгеймера [8], [9], [14], [15]. Исследователи также изучают поведенческие и социальные показатели, в том числе проблемы с оплатой счетов и комбинированное снижение памяти и скорости ходьбы, которые могут быть ранними признаками этих заболеваний. Другие ранние маркеры также находятся в стадии изучения [8].

Лобно-височная деменция, как одна из распространенных ее форм, представляет собой группу клинических синдромов, которые характеризуются прогрессирующими изменениями в поведении, исполнительных функциях и речи. Термин «лобно-височная долевая дегенерация» охватывает нейродегенеративные заболевания, которые приводят к этим клиническим синдромам и включают протеинопатии, связанные с дисфункцией лобно-височной области. Достижения в клинических, генетических и молекулярных характеристиках, позволили по-новому взглянуть на эту форму деменции, а также на дегенерацию в этой области мозга с гораздо более широким спектром признаков и симптомов, чем считалось ранее. Точная и ранняя диагностика лобно-височной деменции теперь стала возможной благодаря разработке нейropsychологических методов с особым акцентом на социальное познание. Успешные разработки в области биомаркеров плазмы и спинномозговой жидкости, а также инновации в структурной и функциональной визуализации окажутся полезными для будущих клинических испытаний на людях со всеми видами деменции, в том числе и с лобно-височной формой [18].

Исследования, направленные на выявление биологических механизмов, приводящих к болезни Альцгеймера со связанной с ней деменцией, имеют фундаментальное значение для открытия потенциальных лекарств, нацеленных на них [8], [20], [22], [25]. Существует множество биологических путей, на которые ученые могут воздействовать с помощью исследуемых лекарств. На сегодняшний день всего доступно восемь препаратов (адуканумаб, леканемаб, мемантин, донепезил, мемантин+донепезил, галантамин, ривастигмин, брекспипразол), по-разному влияющих на патогенетические механизмы БА. Например, адуканумаб и леканемаб являются базовыми препаратами, остальные пять лекарственных средств лечат симптомы, увеличивая количество химических веществ, нейротрансмиттеров, улучшающих межнейронные связи. Мемантин же, наоборот, снижает излишнее пагубное влияние нейротрансмиттера-глутамата на клетки мозга [8]. В дополнение к этим восьми препаратам, препарат суворексант, одобренный для лечения бессонницы, в клинических испытаниях показал свою эффективность в лечении проблем с засыпанием и поддержанием сна, которые могут возникнуть у людей с легкой и умеренной болезнью Альцгеймера. Суворексант подавляет активность орексина, типа нейромедиатора, участвующего в цикле сон-бодрствование [16], [26].

Несколько недавних исследований дополнительно выявили, как компоненты иммунной системы, воспаление головного мозга, сосудистые заболевания и, возможно, вирусы и бактерии, включая микробиом кишечника, способствуют развитию этих заболеваний. Микробиом кишечника является динамической сущностью, специфичной для каждого человека [27]. Он меняется с течением времени, с момента колонизации кишечника ребенка вскоре после рождения, при отказе от грудного молока в пользу другой пищи, в период полового созревания, а также в связи с заболеваниями, диетой, приемом антибиотиков, стрессом, старением. Изменению подвержен как его состав, так и численность микробов отдельных групп, а также их взаимные пропорции. Эти процессы могут протекать как без серьезного воздействия на организм хозяина, так и приводить к серьезным системным и метаболическим изменениям, в том числе влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера. В исследовании, проведенном учеными из Университета Невады, были выявлены определенные виды кишечных бактерий, значительно усиливающие

вероятность развития нейродегенеративного заболевания. Исследователи выявили, что 20 из 119 видов кишечного микробиома были в значительной степени связаны с диагнозом болезни Альцгеймера. Шесть из них предполагали наиболее вероятный риск, а остальные потенциальный [28], [29]. Немаловажна роль МРТ в выявлении деменции [30]. Так, этот инструментальный метод больше не ограничивается исключением основных причин когнитивных нарушений. Он может выявить закономерности атрофии, имеющие прогностическую ценность для определенных видов деменции, которые, хотя и не являются специфичными или уникальными для каждого заболевания, но могут помочь подтвердить диагностические подозрения или выявить определенные процессы, происходящие в ткани головного мозга с грядущим её разрушением [30]. По этой причине рентгенологам важно знать характерные признаки наиболее распространенных деменций. При всех возложенных учеными усилиях на поиски причин, разработку диагностики и даже лечения отдельных видов деменции, болезнь Альцгеймера продолжает оставаться загадкой, с точки зрения, как развития, так и безвозвратного прогрессирования симптомов.

Учитывая, что одним из распространенных симптомов деменции является ухудшение когнитивных функций, которое проявляется психологическими и поведенческими симптомами, особенно изменениями в восприятии, содержании мыслей, настроении и поведении, учеными были предложены помимо медикаментозной терапии, для устранения этих симптомов нефармакологические методы лечения [8]. Одним из последних методов является музыкальная терапия. Поскольку эта новая техника реабилитации невербальна, ее можно использовать для лечения пациентов с деменцией на любой стадии, даже когда ухудшение когнитивных функций очень серьезное. Реакция пациентов на музыку сохраняется даже на самых поздних стадиях заболевания [31].

Изучается также негативное влияние на стойкость нейронов бутирилхолинэстеразы, а также возможные механизмы борьбы с ней. Ученые также изучают генетические вариации, которые могут способствовать развитию или предотвращению заболевания [32], [33]. Недавние исследования показали, что генетический риск болезни Альцгеймера различается в зависимости от этнических и расовых групп, что подчеркивает необходимость большего разнообразия в генетических исследованиях. Ученые также открывают генноопосредованные варианты, которые могут помочь защитить от болезни Альцгеймера [10]. Другие исследования выявляют ген зависимые основы родственных видов деменции, включая новые варианты генов, связанные с развитием деменции с тельцами Леви. Изучая большие и разнообразные группы людей, исследователи определяют, какие гены, а также поведение и образ жизни людей приводят к развитию деменции [8]. Популяционные исследования показали, что малоподвижный образ жизни, низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования и проживание в бедном районе могут увеличить риск развития деменции. Эти наблюдательные открытия, наряду со знаниями о генетических и других факторах, могут быть использованы для продвижения разработки методов диагностики, профилактики и лечения на индивидуальном уровне. Исследователи изучают возможности вмешательства, связанного с физическими упражнениями, здоровым питанием, когнитивной тренировкой, профилактическим медицинским обслуживанием и лечением хронических заболеваний, таких как высокое кровяное давление, которые – если они будут приняты на раннем этапе жизни — могут предотвратить или отсрочить симптомы заболевания [8], [34]. Новые области исследований включают меры по повышению когнитивного резерва – способности мозга справляться с последствиями старения – и меры по потенциальной компенсации преждевременного снижения когнитивных функций и деменции, связанных с неблагоприятными воздействиями в раннем возрасте, такими как жестокое обращение и недоедание. В настоящее время национальный институт здравоохранения США поддерживает более 150 исследований по изучению поведения и образа жизни людей в возрасте старше пятидесяти лет. К тому же, ученые из разных концов мира пытаются одновременно с поисками причин развития обсуждаемого недуга, разрабатывать молекулы, играющие большую роль в ее лечении [4], [5], [7], [8].

Заключение

Таким образом, по имеющимся данным относительно деменций, можно предположить, что её виды, не исключая деменцию при болезни Альцгеймера, скорее всего, потребуют комплексного лечения, индивидуально подобранного для каждого человека. Сегодня исследователи изучают потенциальные факторы риска, присутствующие даже в молодом возрасте, чтобы понять, как различные факторы, оказывающие негативное влияние на здоровье на протяжении всей жизни в разные ее периоды, могут повлиять на когнитивное здоровье в более позднем возрасте. Такой подход к жизненному циклу дает возможность разрабатывать профилактические меры на разных этапах жизни. Также становится очевидным, что по мере того, как пожилое население продолжает расти, мы будем наблюдать увеличение числа людей, живущих с этим заболеванием. Ведь старение остается наиболее важным фактором риска развития деменции. Судя по всему вышесказанному, усилия специалистов должны быть направлены на улучшение качества жизни людей, живущих с деменцией, и лиц, осуществляющих уход за ними, что непременно проложит путь к формированию более устойчивой, эффективной и гуманной системе здравоохранения.

Благодарности

Автор благодарит соавтора статьи, профессора Ширалиеву Р.К. за содействие при выборе исследовательской темы.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Acknowledgement

The author thanks the co-author of the article, Professor Shiraliev R.K. for his assistance in choosing a research topic.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Ширалиева Р.К. Клиническая неврология / Р.К. Ширалиева. — Баку: Абшерон Нешр, 2009. — С. 109–118.
2. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Н.Н. Яхно. — Москва: Медицина, 2007. — С. 192–201.
3. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia / Ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson [et al.]. — Martin Dunitz, 2004.
4. The epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2015.
5. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 / World Health Organization.
6. Jack C.R. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / C.R. Jack, M.S. Albert, D.S. Knopman [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2011. — № 7(3). — P. 257–262.
7. Dementia / World Health Organization. — 2023.
8. Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* — 2024. — № 20(5). — P. 3708–3821. — DOI: 10.1002/alz.13809.
9. Byard R.W. Wandering dementia: A syndrome with forensic implications / R.W. Byard, N.E.I. Langlois // *J Forensic Sci.* — 2019. — № 64(2). — P. 443–445.
10. Loy C.T. Genetics of dementia / C.T. Loy, P.R. Schofield, A.M. Turner [et al.] // *Lancet.* — 2014. — № 383. — P. 828–840. — DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60630-3
11. Sun L. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A β 42 and A β 40 peptides by γ -secretase / L. Sun, R. Zhou, G. Yang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2017. — № 114. — P. E476–E485. — DOI: 10.1073/pnas.1618657114.
12. Pereira C.F. Is Alzheimer's disease an inflammasomopathy? / C.F. Pereira, A.E. Santos, P.I. Moreira [et al.] // *Ageing Res Rev.* — 2019. — № 56. — P. 100966.
13. Cai M. Determinants and Temporal Dynamics of Cerebral Small Vessel Disease: 14-Year Follow-Up / M. Cai, M.A. Jacob, M.R. van Loenen [et al.] // *Stroke.* — 2022. — № 53(9). — P. 2789–2798. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.038099.
14. Livingston G. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *Lancet.* — 2020. — № 396. — P. 413–446.
15. Healy E. Impact of the MIND diet on cognition in individuals with dementia / E. Healy // *J Alzheimers Dis.* — 2023. — № 96. — P. 967–977.
16. Masurkar A.V. Factors Affecting Resilience and Prevention of Alzheimer's Disease and Related Dementias / A.V. Masurkar, K. Marsh, B. Morgan [et al.]. — 2024. — DOI: 10.1002/ana.27055.
17. Hilken N.A. Blood pressure variability and white matter hyperintensities after ischemic stroke / N.A. Hilken, F.E. de Leeuw, C.J. Klijn [et al.] // *Cereb Circ Cogn Behav.* — 2024. — № 6. — P. 100205. — DOI: 10.1016/j.cccb.2024.100205.
18. Boeve B.F. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations / B.F. Boeve, A.L. Boxer, F. Kumfor [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2022. — № 21(3). — P. 258–272. — DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00341-0.
19. Savellieff M.G. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade / M.G. Savellieff, G. Nam, J. Kang [et al.] // *Chem Rev.* — 2019. — № 119(2). — P. 1221–1322.
20. Jiang X. Novel cannabidiol-carbamate hybrids as selective BuChE inhibitors: Docking-based fragment reassembly for the development of potential therapeutic agents against Alzheimer's disease / X. Jiang, Z. Zhang, J. Zuo [et al.] // *Eur J Med Chem.* — 2021. — № 223. — P. 113735. — DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113735.
21. Scheltens P. Alzheimer's disease / P. Scheltens, B. De Strooper, M. Kivipelto [et al.] // *Lancet.* — 2021. — № 397(10284). — P. 1–16.
22. Meyers E.A. Impact of Alzheimer's association support and engagement in the AD/ADRD research community through the COVID-19 pandemic and beyond / E.A. Meyers, C. Sexton, H.M. Snyder [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2023. — № 19(7). — P. 3222–3225.
23. Giacobini E. Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease / E. Giacobini, A.C. Cuello, A. Fisher // *Brain.* — 2022. — № 145(7). — P. 2250–2275.

24. Srivastava S. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review / S. Srivastava, R. Ahmad, S.K. Khare // *Eur J Med Chem.* — 2021. — № 216. — P. 113320.
25. Fu W.Y. Targeting neuroinflammation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: mechanisms, drug candidates, and new opportunities / W.Y. Fu, X. Wang, N.Y. Ip // *ACS Chem Neurosci.* — 2019. — № 10(2). — P. 872–879.
26. Han A.H. Suvorexant, a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist, for the Management of Insomnia / A.H. Han, C.R. Burroughs, E.P. Falgoust [et al.] // *Health Psychol Res.* — 2023. — № 10(5). — P. 67898. — DOI: 10.52965/001c.67898.
27. Ma Y.Y. Therapeutics for neurodegenerative diseases by targeting the gut microbiome: from bench to bedside / Y.Y. Ma, X. Li, J.T. Yu [et al.] // *Transl Neurodegener.* — 2024. — Vol. 13. — № 12. — DOI: 10.1186/s40035-024-00404-1.
28. Zhang X. The gut microbiome dysbiosis and regulation by fecal microbiota transplantation: Umbrella review / X. Zhang, X. Luo, L. Tian [et al.] // *Front Microbiol.* — 2023. — № 14. — P. 1286429.
29. Cammann D. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera / D. Cammann, Y. Lu, M.J. Cummings [et al.] // *Sci Rep.* — 2023. — № 13. — P. 5258. — DOI: 10.1038/s41598-023-31730-5.
30. Raposo Rodríguez L. Magnetic resonance imaging in dementia / L. Raposo Rodríguez, D.J. Tovar Salazar, N. Fernández García [et al.] // *Radiología (Engl Ed).* — 2018. — № 60(6). — P. 476–484. — DOI: 10.1016/j.rx.2018.04.003.
31. Gómez-Romero M. Benefits of music therapy on behaviour disorders in subjects diagnosed with dementia: a systematic review / M. Gómez-Romero, M. Jiménez-Palomares, J. Rodríguez-Mansilla [et al.] // *Neurologia.* — 2017. — № 32(4). — P. 253–263. — DOI: 10.1016/j.nrl.2014.11.001.
32. Wang Y. Design, synthesis and evaluation of fused hybrids with acetylcholinesterase inhibiting and Nrf2 activating functions for Alzheimer's disease / Y. Wang, B. Xiong, H. Lin [et al.] // *Eur J Med Chem.* — 2022. — № 244. — P. 114806.
33. Košak U. The magic of crystal structure-based inhibitor optimization: Development of a butyrylcholinesterase inhibitor with picomolar affinity and in vivo activity / U. Košak, B. Brus, D. Knez [et al.] // *J Med Chem.* — 2018. — № 61(1). — P. 119–139.
34. Masse I. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease / I. Masse, R. Bordet, D. Deplanque [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 2005. — № 76. — P. 1624–1629.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Shiralievа R.K. Klinicheskaja nevrologija [Clinical neurology] / R.K. Shiralievа. — Baku: Absheron Neshr, 2009. — P. 109–118. [in Russian]
2. Jahno N.N. Bolezni nervnoj sistemy. Rukovodstvo dlja vrachej [Diseases of the nervous system. A guide for doctors] / N.N. Jahno. — Moscow: Medicine, 2007. — P. 192–201. [in Russian]
3. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia / Ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson [et al.]. — Martin Dunitz, 2004.
4. The epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2015.
5. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 / World Health Organization.
6. Jack C.R. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / C.R. Jack, M.S. Albert, D.S. Knopman [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2011. — № 7(3). — P. 257–262.
7. Dementia / World Health Organization. — 2023.
8. Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* — 2024. — № 20(5). — P. 3708–3821. — DOI: 10.1002/alz.13809.
9. Byard R.W. Wandering dementia: A syndrome with forensic implications / R.W. Byard, N.E.I. Langlois // *J Forensic Sci.* — 2019. — № 64(2). — P. 443–445.
10. Loy C.T. Genetics of dementia / C.T. Loy, P.R. Schofield, A.M. Turner [et al.] // *Lancet.* — 2014. — № 383. — P. 828–840. — DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60630-3
11. Sun L. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A β 42 and A β 40 peptides by γ -secretase / L. Sun, R. Zhou, G. Yang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2017. — № 114. — P. E476–E485. — DOI: 10.1073/pnas.1618657114.
12. Pereira C.F. Is Alzheimer's disease an inflammasomopathy? / C.F. Pereira, A.E. Santos, P.I. Moreira [et al.] // *Ageing Res Rev.* — 2019. — № 56. — P. 100966.
13. Cai M. Determinants and Temporal Dynamics of Cerebral Small Vessel Disease: 14-Year Follow-Up / M. Cai, M.A. Jacob, M.R. van Loenen [et al.] // *Stroke.* — 2022. — № 53(9). — P. 2789–2798. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.038099.
14. Livingston G. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *Lancet.* — 2020. — № 396. — P. 413–446.
15. Healy E. Impact of the MIND diet on cognition in individuals with dementia / E. Healy // *J Alzheimers Dis.* — 2023. — № 96. — P. 967–977.
16. Masurkar A.V. Factors Affecting Resilience and Prevention of Alzheimer's Disease and Related Dementias / A.V. Masurkar, K. Marsh, B. Morgan [et al.]. — DOI: 10.1002/ana.27055.
17. Hilken N.A. Blood pressure variability and white matter hyperintensities after ischemic stroke / N.A. Hilken, F.E. de Leeuw, C.J. Klijn [et al.] // *Cereb Circ Cogn Behav.* — 2024. — № 6. — P. 100205. — DOI: 10.1016/j.cccb.2024.100205.
18. Boeve B.F. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations / B.F. Boeve, A.L. Boxer, F. Kumfor [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2022. — № 21(3). — P. 258–272. — DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00341-0.

19. Savelieff M.G. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade / M.G. Savelieff, G. Nam, J. Kang [et al.] // *Chem Rev.* — 2019. — № 119(2). — P. 1221–1322.
20. Jiang X. Novel cannabidiol-carbamate hybrids as selective BuChE inhibitors: Docking-based fragment reassembly for the development of potential therapeutic agents against Alzheimer's disease / X. Jiang, Z. Zhang, J. Zuo [et al.] // *Eur J Med Chem.* — 2021. — № 223. — P. 113735. — DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113735.
21. Scheltens P. Alzheimer's disease / P. Scheltens, B. De Strooper, M. Kivipelto [et al.] // *Lancet.* — 2021. — № 397(10284). — P. 1–16.
22. Meyers E.A. Impact of Alzheimer's association support and engagement in the AD/ADRD research community through the COVID-19 pandemic and beyond / E.A. Meyers, C. Sexton, H.M. Snyder [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2023. — № 19(7). — P. 3222–3225.
23. Giacobini E. Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease / E. Giacobini, A.C. Cuello, A. Fisher // *Brain.* — 2022. — № 145(7). — P. 2250–2275.
24. Srivastava S. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review / S. Srivastava, R. Ahmad, S.K. Khare // *Eur J Med Chem.* — 2021. — № 216. — P. 113320.
25. Fu W.Y. Targeting neuroinflammation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: mechanisms, drug candidates, and new opportunities / W.Y. Fu, X. Wang, N.Y. Ip // *ACS Chem Neurosci.* — 2019. — № 10(2). — P. 872–879.
26. Han A.H. Suvorexant, a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist, for the Management of Insomnia / A.H. Han, C.R. Burroughs, E.P. Falgoust [et al.] // *Health Psychol Res.* — 2023. — № 10(5). — P. 67898. — DOI: 10.52965/001c.67898.
27. Ma Y.Y. Therapeutics for neurodegenerative diseases by targeting the gut microbiome: from bench to bedside / Y.Y. Ma, X. Li, J.T. Yu [et al.] // *Transl Neurodegener.* — 2024. — Vol. 13. — № 12. — DOI: 10.1186/s40035-024-00404-1.
28. Zhang X. The gut microbiome dysbiosis and regulation by fecal microbiota transplantation: Umbrella review / X. Zhang, X. Luo, L. Tian [et al.] // *Front Microbiol.* — 2023. — № 14. — P. 1286429.
29. Cammann D. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera / D. Cammann, Y. Lu, M.J. Cummings [et al.] // *Sci Rep.* — 2023. — № 13. — P. 5258. — DOI: 10.1038/s41598-023-31730-5.
30. Raposo Rodríguez L. Magnetic resonance imaging in dementia / L. Raposo Rodríguez, D.J. Tovar Salazar, N. Fernández García [et al.] // *Radiologia (Engl Ed).* — 2018. — № 60(6). — P. 476–484. — DOI: 10.1016/j.rx.2018.04.003.
31. Gómez-Romero M. Benefits of music therapy on behaviour disorders in subjects diagnosed with dementia: a systematic review / M. Gómez-Romero, M. Jiménez-Palomares, J. Rodríguez-Mansilla [et al.] // *Neurologia.* — 2017. — № 32(4). — P. 253–263. — DOI: 10.1016/j.nrl.2014.11.001.
32. Wang Y. Design, synthesis and evaluation of fused hybrids with acetylcholinesterase inhibiting and Nrf2 activating functions for Alzheimer's disease / Y. Wang, B. Xiong, H. Lin [et al.] // *Eur J Med Chem.* — 2022. — № 244. — P. 114806.
33. Košak U. The magic of crystal structure-based inhibitor optimization: Development of a butyrylcholinesterase inhibitor with picomolar affinity and in vivo activity / U. Košak, B. Brus, D. Knez [et al.] // *J Med Chem.* — 2018. — № 61(1). — P. 119–139.
34. Masse I. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease / I. Masse, R. Bordet, D. Deplanque [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 2005. — № 76. — P. 1624–1629.