

Сосудистые когнитивные нарушения: возможные механизмы развития

И.Б. Зуева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 8 (812) 702–68–11. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Распространенность сосудистых когнитивных нарушений возрастает по мере старения населения. Учитывая растущее медицинское, социальное и экономическое значение сосудистых когнитивных нарушений, их профилактика и лечение являются важными приоритетами в настоящее время. Выявление механизмов развития сосудистых когнитивных нарушений позволит целенаправленно проводить первичную и вторичную профилактику, а также осуществлять своевременную терапию.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, механизмы развития.

Vascular cognitive impairment: possible mechanisms of development

I.B. Zueva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–68–11. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Head of the Cardiology Department № 2 at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The prevalence of vascular cognitive impairment increases with the population ageing. Given the growing medical, social and economic significance of vascular cognitive impairment, its prevention and treatment are important priorities nowadays. Understanding the mechanisms of vascular cognitive impairment contributes to the effective primary and secondary prevention, as well as to proper treatment.

Key words: vascular cognitive impairment, mechanisms.

Статья поступила в редакцию: 01.08.13. и принята к печати: 14.08.13.

Введение

Сосудистые когнитивные нарушения являются второй ведущей причиной развития деменции после болезни Альцгеймера [1, 2]. Учитывая демографические тенденции, связанные с увеличением продолжительности жизни и улучшением выживаемости при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе инсульте, сосудистая деменция, скорее всего, будет оказывать влияние на увеличение количества пациентов с данной патологией в ближайшие десятилетия [3, 4].

Сосудистые когнитивные нарушения представляют собой неоднородную группу, включающую пациентов с деменцией и с додементными расстройствами [5–8]. Сосудистые когнитивные нарушения увеличивают заболеваемость, инвалидность и медицинские расходы пожилого населения и приводят к снижению качества и продолжительности жизни [9–13]. По сравнению с болезнью Альцгеймера сосудистые когнитивные нарушения, особенно сосудистая деменция, ассоциированы с более низкой выживаемостью (6–7 лет в сравнении

с 3–4 годами) [9–11]. Однако механизмы развития сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера могут сочетаться [14, 15]. Например, инсульт является возможной причиной сосудистой деменции и в то же время ухудшает когнитивные эффекты болезни Альцгеймера [16–21]. В большинстве случаев деменции у пожилых людей выявляются доказательства болезни Альцгеймера (нейрофибриллярные сплетения, сенильные бляшки) и сосудистых когнитивных нарушений (лакунарные и церебральные инфаркты головного мозга) [22, 23]. Сосудистые факторы риска могут играть большую роль в клинических проявлениях болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушениях [24]. Традиционно сосудистые когнитивные нарушения рассматриваются в литературе отдельно.

В последние годы диагностика сосудистых когнитивных нарушений эволюционировала [25–28]. В МКБ-10 сосудистая деменция отнесена к разделу психических заболеваний и трактуется как результат церебрального инфаркта вследствие цереброваскулярного заболевания [29]. Основными недостатками критериев сосудистой деменции, приводимых в МКБ-10, являются переоценка значимости инфарктов в ее генезе и недооценка роли патологии белого вещества при сосудистых поражениях головного мозга. Наиболее широко в настоящее время используются критерии сосудистой деменции, предложенные рабочей группой NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [26]. Эти критерии сосудистой деменции так же, как критерии МКБ-10, основаны на концепции инфаркта головного мозга. Сосудистая деменция рассматривается как синдром, имеющий различную этиологию и различные клинические проявления. Для постановки диагноза «сосудистая деменция» в соответствии с критериями NINDS-AIREN необходимы 3 условия: наличие у больного деменции, про-

явлений цереброваскулярного заболевания (анамнестических, клинических, нейровизуализационных) и причинной связи этих двух состояний друг с другом. Большой вклад в разработку критериев диагностики додементных расстройств внес академик Яхно Н.Н. Согласно предложенной им классификации когнитивные функции в зависимости от степени выраженности делят на легкие, умеренные и тяжелые [30] (рис. 1). При легких когнитивных нарушениях возникает снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким преморбидным уровнем обследованного, но оно не выходит за пределы среднестатистической возрастной нормы. Обычно при возникновении легких когнитивных нарушений у пациента появляются жалобы, чаще всего на нарушение памяти, но они выражены незначительно и не вызывают затруднений в повседневной жизни. Умеренные когнитивные нарушения характеризуются снижением когнитивных способностей, которые выходят за пределы возрастной нормы. У пациентов появляются жалобы на нарушение памяти, внимания. Это обращает на себя внимание окружающих, но не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной деятельности. Деменция является крайним, наиболее тяжелым вариантом когнитивного дефицита [30].

Сосудистые факторы риска [артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД)] и поведенческие факторы (избыточная масса тела, гиподинамия) связаны с развитием сосудистой деменции [31, 32] (рис. 2). Обсервационные исследования среди пациентов среднего и пожилого возраста продемонстрировали ассоциацию между сосудистыми когнитивными нарушениями и АГ, дислипидемией, СД, ожирением, гиподинамией [33–39]. Повышенное артериальное давление провоцирует структурные изменения в сосудистой системе и органах-мишенях, которые способству-

Рисунок 1. Стадии развития когнитивных нарушений

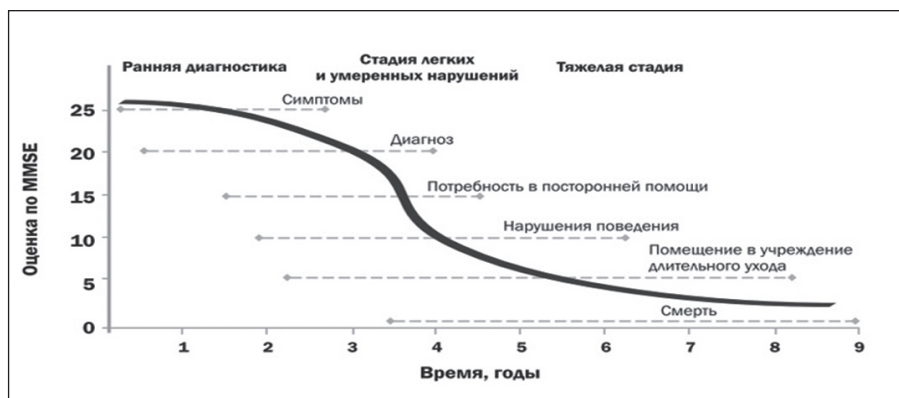


Рисунок 2. Механизмы развития сосудистых когнитивных нарушений (Levine D.A. et al., 2011)



ют развитию и прогрессированию атеросклероза. E.L. Schiffrin с соавторами в 2004 году пришли к заключению, что структура мелких артерий является первоочередной мишенью при АГ [40]. Изменения в мелких артериях, такие как сужение просвета и увеличение соотношения между толщиной стенки и диаметром сосуда, которые возникают в результате перестройки сосудистых гладкомышечных клеток вокруг просвета сосуда, лежат в основе повышения общего периферического сопротивления на фоне АГ [40, 41]. Кроме изменения структуры и функции сосудистых гладкомышечных клеток, важную роль в патологическом ремоделировании мелких артерий у пациентов с АГ играет перестройка внеклеточного матрикса. Часть клеток в результате вазоконстрикции мигрирует, активируется секреция фибриллярных и нефибриллярных компонентов, что ведет к перестройке экстрацеллюлярного матрикса [42]. Перемещение коллагена и других белков способствует уплотнению и утолщению меди и перестройке компонентов сосудистой стенки вокруг просвета сосуда [40]. В результате проведенных экспериментов на животных, а также в ходе исследований, выполненных среди пациентов с АГ, было выявлено, что разрежение артериол и капилляров предшествует клиническим проявлениям АГ [43, 44]. Различают функциональное и структурное разрежение артериол. Функциональное разрежение артериол заключается в ненормально большей доле анатомически существующих, но не кровоснабжаемых микрососудов. Структурное разрежение капилляров представляет собой ситуацию, когда микрососуды анатомически отсутствуют. Это может быть связано как с активной элиминацией, произошедшей в результате тромбоза, облитерации за счет липоглиалиноза капилляров, так и с недостаточным их ростом в процессе развития микроциркуляторной сети [45]. В экспериментах на животных было показано, что АГ вызывает разрежение микро-

циркуляторной сети во многих тканях. В головном мозге отсутствует резерв капилляров и слабо развита система анастомозов между ними. Утрата даже небольшого количества микрососудов сразу отражается на перфузии головного мозга, особенно белого вещества [46]. Вследствие микрососудистого разрежения уменьшается плотность артериол, что способствует повышению сосудистого сопротивления и нарушению доставки к тканям кислорода и может приводить к повреждению головного мозга на фоне АГ [47].

Несколько патогенетических механизмов, включая болезнь Альцгеймера, отложение амилоида, возраст, атеросклероз и АГ, могут быть причиной сосудистой деменции в связи с развитием воспаления и оксидативного стресса в кровеносных сосудах [48–51]. Сосудистые факторы риска могут вести к цереброваскулярной дисфункции через различные пути: с участием β -амилоида и фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы — ключевого звена сосудистого оксидативного стресса [49]. Церебральная дисфункция и изменение гематоэнцефалического барьера способствуют повышению степени уязвимости регионов наиболее значимых для процесса познания (подкорковое белое вещество, кора головного мозга, гиппокамп) к ишемии и гипоксии, которая ведет к нейрональной дисфункции и когнитивным нарушениям [49]. Инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дисфункция эндотелия церебральных артерий малого калибра также может способствовать прогрессированию сосудистых когнитивных нарушений [52–54].

В литературе обсуждается роль гематологических и воспалительных факторов в развитии сосудистых когнитивных нарушений. Как известно, фибрилляция предсердий вызывает такие макроэмболические осложнения, как инсульт. В то же время микроэмболические осложнения могут

также приводить к сосудистой деменции и ускорять снижение когнитивных функций [55]. Высокий уровень фибриногена, фактора VIII или ингибитора активации плазминогена 1 ассоциированы с повышенным риском развития сосудистых когнитивных нарушений [56, 57]. В ряде обсервационных исследований показана потенциальная роль воспаления в развитии сосудистых когнитивных нарушений. Так, в японском исследовании по типу случай-контроль повышение уровня С-реактивного белка и антител к *Chlamydia pneumoniae* преобладало при сосудистой деменции по сравнению с болезнью Альцгеймера [58]. Отмечена ассоциация увеличения уровня интерлейкина-6 с функциональными нарушениями в пожилом возрасте у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями независимо от демографических и клинических факторов, включая предшествующий инсульт [59].

Ведется поиск генов предрасположенности к развитию сосудистых когнитивных нарушений. Наибольшее количество исследований связано с полиморфизмом гена аполипопротеина Е. Аполипопротеин Е представляет собой полиморфный гликопротеид, регулирующий связывание липидных частиц со специфическими липопротеиновыми рецепторами. Он синтезируется в основном в печени, но также в больших количествах экспрессирован в головном мозге, где является главным медиатором транспорта холестерина и липидов [60]. Аллель е4 является независимым фактором риска развития болезни Альцгеймера [61]. Также он ассоциирован с более высокой концентрацией общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови [62, 63]. В ряде работ отмечается связь носительства аллеля е4 с развитием атеросклеротического процесса [64–68]. В некоторых исследованиях показано, что ассоциация между сосудистыми изменениями и деменцией может быть опосредована носительством е4 аллеля гена аполипопротеина Е [69, 70].

Elkins S. и соавторы в 2007 году в исследовании Study of Osteoporotic Fractures проанализировали связь между полиморфизмом гена метилтетрагидрофолатредуктазы и уровнем гомоцистеина в плазме крови. У женщин пожилого возраста, являющихся носительницами генотипа ТТ, было отмечено повышение уровня гомоцистеина и снижение когнитивных функций [71]. В некоторых исследованиях также было отмечено, что генотип ТТ гена метилтетрагидрофолатредуктазы ассоциирован с увеличением риска поражения периферических артерий [72]. Ряд авторов показал, что увеличение в плазме уровня гомоцистеина является фактором риска для развития сосудистой деменции и болезни

Альцгеймера [73–75]. Seshadri S. и соавторы в 2002 году выявили, что увеличение уровня гомоцистеина на каждые 5 ммоль/л повышает риск сосудистой деменции и болезни Альцгеймера на 40 % [76]. Однако в других исследованиях не было найдено ассоциации между различными генотипами гена метилтетрагидрофолатредуктазы и специфическими когнитивными функциями [77].

Два гена являются ключевыми и ассоциируются с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: это ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), расположенный на 17-й хромосоме (17q23) [78], кодирующий белок АПФ, а также ген ангиотензиногена, кодирующий белок ангиотензиноген. Ген ангиотензиногена расположен на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42 [79].

В настоящее время нет единого мнения, есть ли ассоциация между I/D полиморфизмом гена АПФ и ангиотензиногена и состоянием когнитивных функций в целом и рядом отдельных функций [80–82]. В некоторых работах было продемонстрировано, что носительство D аллеля гена АПФ ассоциировано с развитием когнитивного дефицита [83, 84].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система является важным регулятором артериального давления. Эта система посредством экспрессии генов, фиброобразования и воспалительного ответа вовлечена в патологические изменения органов [85, 86]. В различных исследованиях продемонстрировано, что полиморфизм АПФ (I/D) связан с развитием СД, АГ и ишемической болезни сердца [87, 88]. М.С. Hsieh с соавторами в 2001 году показали, что концентрация в плазме АПФ ассоциирована с уровнем триглицеридов и общего холестерина [89]. В последнее время некоторые компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы выявлены в жировой ткани. В регуляции физиологических процессов в жировой ткани и патофизиологии ожирения, а также и АГ, ассоциированной с ожирением, возможно, принимает участие локальная ренин-ангиотензин-альдостероновая система [90]. Механизм возможного различного влияния полиморфизма гена АПФ на развитие изменений в белом веществе головного мозга активно обсуждается в литературе. АПФ играет важную роль в сосудистом ремоделировании в артериях головного мозга [91]. Как известно, уровень АПФ в плазме крови различен у пациентов с разным генотипом гена АПФ, а носительство D аллеля ассоциировано с более высоким риском развития атеросклероза [92, 93]. Возможно, D/D генотип посредством увеличения АПФ активности и образования ангиотензина II может способствовать развитию цереброваскулярной болезни [86]. Связь между

полиморфизмом гена АПФ и поражением сосудов головного мозга была продемонстрирована в ряде исследований. Р. Sharma в 1998 году в метаанализе показал, что увеличение риска инсульта связано с носительством D аллеля [94]. К. Kario с соавторами в 1996 году выявили взаимосвязь между наличием D аллеля гена АПФ и когнитивными нарушениями у пожилых пациентов [95]. В исследовании С. Sierra с соавторами в 2002 году показано, что при наличии DD генотипа гена АПФ у пациентов среднего возраста по данным компьютерной томографии имело место изменение белого вещества головного мозга, однако авторами не проводилась оценка когнитивных функций [86].

В ряде работ отмечена взаимосвязь между генотипом гена ангиотензиногена и АГ [96, 97]. Y.B. Saab с соавторами в 2011 году продемонстрировали ассоциацию носительства T аллеля гена ангиотензиногена с АГ [98]. Высокая концентрация рецепторов к ангиотензиногену отмечается в лобной доле коры головного мозга [99]. I. Hajjar с соавторами в 2010 году выявили, что при M235T полиморфизме СТ генотип в большей степени связан с развитием когнитивной дисфункции по сравнению с ТТ или СС генотипом гена ангиотензиногена [100].

Заключение

Таким образом, различные механизмы развития сосудистых когнитивных нарушений являются основанием для их дальнейшего изучения с целью профилактики, ранней диагностики и проведения своевременного лечения данной патологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group* // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54, № 11, Suppl. 5. — P. 4–9.
2. Wahlund L.E.T., Gauthier S. *Vascular cognitive impairment in clinical practice* // Cambridge, UK: Cambridge University Press. — 2009. — 254 p.
3. He W., Sengupta M., Velkoff V.A., DeBarros K.A. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P23–209, 65+ in the United States: 2005 // U.S. Government Printing Office, Washington, DC. — 2005. — 243 p.
4. Ukraintseva S., Sloan F., Arbeev K., Yashin A. Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37, № 5. — P. 1155–1159.
5. Hachinski V.C., Bowler J.V. *Vascular dementia* // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43, № 10. — P. 2159–2160.
6. Bowler J.V., Steenhuis R., Hachinski V. Conceptual background to vascular cognitive impairment // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1999. — Vol. 13, Suppl. 3. — P. 30–37.
7. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol.* — 2003. — Vol. 2, № 2. — P. 89–98.
8. Moorhouse P., Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7, № 3. — P. 246–255.
9. Rockwood K., Brown M., Merry H., Sketris I., Fisk J. Societal costs of vascular cognitive impairment in older adults // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 6. — P. 1605–1609.
10. Sicras A., Rejas J., Arco S. et al. Prevalence, resource utilization and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2005. — Vol. 19, № 5–6. — P. 305–315.
11. Hill J., Fillit H., Shah S.N., Valle M.C., Futterman R. Patterns of healthcare utilization and costs for vascular dementia in a community-dwelling population // *J. Alzheimers Dis.* — 2005. — Vol. 8, № 1. — P. 43–50.
12. Boyle P.A., Cahn-Weiner D. Assessment and prediction of functional impairment in vascular dementia // *Expert Rev. Neurother.* — 2004. — Vol. 4, № 1. — P. 109–114.
13. Nys G.M., Zandvoort M.J., Worp H.B. et al. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 247, № 2. — P. 149–156.
14. Langa K.M., Foster N.L., Larson E.B. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292, № 23. — P. 2901–2908.
15. Jin Y.P., Legge S., Ostbye T., Feightner J.W., Hachinski V. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population // *Alzheimers Dement.* — 2006. — Vol. 2, № 3. — P. 171–178.
16. Knopman D.S., Roberts R.O., Geda Y.E. et al. Association of prior stroke with cognitive function and cognitive impairment: a population-based study // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66, № 5. — P. 614–619.
17. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Paik M. et al. Clinical determinants of dementia related to stroke // *Ann. Neurol.* — 1993. — Vol. 33, № 6. — P. 568–575.
18. Desmond D.W., Moroney J.T., Sano M., Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 9. — P. 2254–2260.
19. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54, № 5. — P. 1124–1131.
20. Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study // *J. Am. Med. Assoc.* — 1997. — Vol. 277, № 10. — P. 813–817.
21. Esiri M.M., Nagy Z., Smith M.Z., Barnetson L., Smith A.D. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354, № 9182. — P. 919–920.
22. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69, № 24. — P. 2197–2204.
23. Skoog I., Nilsson L., Palmertz B. et al. A population-based study of dementia in 85-year-olds // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328, № 3. — P. 153–158.
24. Ahiluoto S., Polvikoski T., Peltonen M. et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study // *Neurology*. — 2010. — Vol. 75, № 13. — P. 1195–1202.
25. Chui H.C., Victoroff J.I., Margolin D., Jagust W., Shankle R., Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic

and Treatment Centers // *Neurology*. — 1992. — Vol. 42, № 3, Pt. 1. — P. 473–480.

26. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43, № 2. — P. 250–260.

27. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. — 4. — Washington, DC: APA Press., 1994.

28. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. — Switzerland: WHO., 1992. — 267 p.

29. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. — Geneva, 1993. — 263 p.

30. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // *Рос. мед. журн.* — 2005. — Т. 13., № 12. — С. 789–793 / Yakhno N.N., Zakharov V.V. Vascular cognitive disorders // *Russian Medical Journal [Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal]*. — 2005. — Vol. 13, № 12. — P. 789–793 [Russian].

31. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implication // *Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol. 8, № 3. — P. 361–373.

32. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376, № 9735. — P. 112–123.

33. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study // *Neurology*. — 1995. — Vol. 45, № 6. — P. 1161–1168.

34. Kuller L.H., Lopez O.L., Jagust W.J. et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64, № 9. — P. 1548–1552.

35. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B. et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2009. — Vol. 28, № 1. — P. 75–80.

36. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., Shea S., Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 154, № 7. — P. 635–641.

37. Whitmer R.A., Gunderson E.P., Quesenberry C.P., Zhou J., Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia // *Curr. Alzheimer Res.* — 2007. — Vol. 4, № 2. — P. 103–109.

38. Ravaglia G., Forti P., Lucicesare A. et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study // *Neurology*. — 2008. — Vol. 70, № 19, Pt. 2. — P. 1786–1794.

39. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 432–440. / Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanec E.L. et al. Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age individuals // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 432–440 [Russian].

40. Schiffrin E.L. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 12, Pt. 1. — P. 1192–1200.

41. Izzard A.S., Rizzoni D., Agabiti-Rosei E., Heagerty A.M. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 2. — P. 247–250.

42. Intengan H.D., Thibault G., Li J.S., Schiffrin E.L. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in

spontaneously hypertensive rats: effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100, № 22. — P. 2267–2275.

43. Antonios T.F.T., Singer D.R.J., Markandu N.D. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — P. 998–1001.

44. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension — a new target for treatment? // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 6. — P. 735–740.

45. Le Noble F.A., Stassen F.R., Hacking W.J., Struijker-Boudier H.A. Angiogenesis and hypertension // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16, № 11. — P. 1563–1572.

46. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Lev B.I. Hypertension. A disease of the microcirculation? // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 48, № 6. — P. 1–7.

47. De Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study // *Brain*. — 2002. — Vol. 125, № 4. — P. 765–772.

48. Casserly I., Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, № 9415. — P. 1139–1146.

49. Iadecola C., Park L., Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. — *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, № 3, suppl. — P. 40–44.

50. Iadecola C., Gorelick P.B. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, № 2. — P. 335–337.

51. Middleton L.E., Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66, № 10. — P. 1210–1215.

52. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66, № 3. — P. 300–305.

53. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S. et al. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, № 3. — P. 806–812.

54. Murray A.M. The brain and the kidney connection: a model of accelerated vascular cognitive impairment // *Neurology*. — 2009. — Vol. 73, № 12. — P. 916–917.

55. Puccio D., Novo G., Baiamonte V. et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? // *Minerva Cardioangiol.* — 2009. — Vol. 57, № 2. — P. 143–150.

56. Oijen M., Witteman J.C., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 12. — P. 2637–2641.

57. Gallacher J., Bayer A., Lowe G. et al. Is sticky blood bad for the brain?: Hemostatic and inflammatory systems and dementia in the Caerphilly Prospective Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30, № 3. — P. 599–604.

58. Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A. et al. Dementia after stroke: the Framingham Study // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35, № 6. — P. 1264–1268.

59. Zuliani G., Guerra G., Ranzini M. et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with vascular dementia // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 22, № 4. — P. 305–311.

60. Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease trends // *Neuroscience*. — 1994. — Vol. 17, № 12. — P. 525–530.

61. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90, № 5. — P. 1977–1981.

62. Sing C.F., Davington J. Role of apolipoprotein E genetic polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation // *Am. J. Hum. Gen.* — 1985. — Vol. 37, № 2. — P. 268–285.
63. Davignon J., Gregg R.E., Sing S.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // *Arteriosclerosis*. — 1988. — Vol. 8, № 1. — P. 1–21.
64. Terry J.G., Howard G., Mercuri M., Bond M.G., Crouse J.R. 3rd. Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment-specific extracranial carotid artery intima-media thickening // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27, № 10. — P. 155–175.
65. Cattin L., Fiscaro M., Tonizzo M. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17, № 1. — P. 91–97.
66. Vauhkonen I., Niskanen L., Ryyanen M. Divergent association of apolipoprotein E polymorphism with vascular disease in patients with NIDDM and control subjects // *Diabet. Med.* — 1997. — Vol. 14, № 9. — P. 748–756.
67. Hanon O., Girerd X., Luong V., Jeunemaitre X., Laurent S., Safar M.E. Association between the apolipoprotein E polymorphism and arterial wall thickness in asymptomatic adults // *J. Hyperten.* — 2000. — Vol. 18, № 4. — P. 431–436.
68. Hillen T., Nieceza R., Munzmerg H. et al. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin Ageing Study // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 247, № 6. — P. 679–688.
69. Baum L., Lam L.C., Kwok T. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with vascular dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2006. — Vol. 22, № 4. — P. 301–305.
70. Kuller L.H., Lopez O.L., Newman A. et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study // *Neuroepidemiol.* — 2003. — Vol. 22, № 1. — P. 13–22.
71. Elkins J.S., Johnston C.S., Elad Ziv E. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Cognitive Function in Older // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 166, № 6. — P. 672–678.
72. Khandanpour N., Willis G., Meyer F.J. et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis // *J. Vasc. Surg.* — 2009. — Vol. 49, № 3. — P. 711–718.
73. Clarke R., Smith A.D., Jobst K.A., Refsum H., Sutton L., Ueland P.M. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55, № 11. — P. 1449–1455.
74. McIlroy S.P., Dynan K.B., Lawson J.T., Patterson C.C., Passmore A.P. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 10. — P. 2351–2356.
75. Datta S., Pal S. K., Mazumdar H., Bhandari B., Bhattacharjee S., Pandit S. Homocysteine and cerebrovascular accidents // *J. Indian Med. Assoc.* — 2009. — Vol. 107, № 6. — P. 345–346.
76. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 7. — P. 476–483.
77. Tsai S.J., Hong C.J., Yeh H.L. et al. Heterozygote advantage of the MTHFR C677T polymorphism on specific cognitive performance in elderly Chinese males without dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2011. — Vol. 32, № 3. — P. 159–163.
78. Margues G.M.D., Krieger J.E., Casarini D.E. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 20, suppl. 4. — 263 p.
79. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell*. — 1992. — Vol. 71, № 1. — P. 169–180.
80. Liu H., Liu M., Li W. Association of ACE I/D gene polymorphism with vascular dementia: a meta-analysis // *J. Geriatr. Psych. Neurol.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 10–22.
81. Liu M.E., Tsai S.J., Lu T. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia // *Neuromol. Med.* — 2011. — Vol. 13, № 3. — P. 212–216.
82. Zhang Z., Deng L., Bai F. Alteration of resting brain function by genetic variation in angiotensin converting enzyme in amnesic-type mild cognitive impairment of Chinese Han // *Behav. Brain Res.* — 2010. — Vol. 208, № 2. — P. 619–625.
83. Zhang Z., Deng L., Bai F. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment // *Behav. Brain Res.* — 2011. — Vol. 218, № 1. — P. 114–120.
84. Bai F., Zhang Z., Watson D.R. et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment // *Biol. Psych.* — 2009. — Vol. 65, № 11. — P. 951–958.
85. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome // *Br. J. Nutr.* — 2000. — Vol. 83, suppl. 1. — P. S39–S84.
86. Sierra C., Gómez-Angelats E., Poch E. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39, № 2, Pt. 2. — P. 343–347.
87. Mykkanen L., Kuusisto J., Pyorala K., Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects // *Diabetologia*. — 1993. — Vol. 36, № 6. — P. 553–559.
88. Nicholls M.G., Richards A.M., Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease // *J. Hum. Hypertens.* — 1998. — Vol. 12, № 5. — P. 295–299.
89. Hsieh M.C., Lin S.R., Hsieh T.J. Increased frequency of angiotensin-converting enzyme D/D genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15, № 7. — P. 1008–1013.
90. Cassis L.A., Police S.B., Yiannikouris F., Thatcher S.E. Local adipose tissue renin-angiotensin system // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 93–98.
91. Van Swieten J.C., Geyskes G.G., Derix M.M.A. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline // *Ann. Neurol.* — 1991. — Vol. 30, № 6. — P. 825–830.
92. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86, № 4. — P. 1343–1346.
93. Staessen J.A., Ginocchio G., Petrov V. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J. Hyperten.* — 1997. — Vol. 15, № 12, Pt. 2. — P. 1579–1592.
94. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* — 1998. — Vol. 64. — P. 227–230.
95. Kario K., Kanai N., Saito K., Nago N., Matsuo T., Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93, № 9. — P. 1630–1633.
96. Niu T., Yang J., Wang B. et al. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174 M: no excess transmission to hypertensive Chinese // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33, № 2. — P. 698–702.
97. Taittonen L., Kontula K., Kainulainen K. Angiotensinogen converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, angiotensinogen gene polymorphisms, family history of hypertension,

and childhood blood pressure // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 858–866.

98. Saab Y.B., Gard P.R., Overall A.D. The association of hypertension with renin-angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* — 2011. — Vol. 12, № 4. — P. 588–594.

99. Lenkei Z., Palkovits M., Corvol P. et al. Expression of angiotensin type-1 (AT1) and type-2 (AT2) receptor mRNAs in the adult rat brain: A functional neuroanatomical review // *Frontiers Neuroendocrinol.* — 1997. — Vol. 18, № 9, Pt. 1. — P. 383–439.

100. Hajjar L., Kritchevsky S., Newman A.B. Renin angiotensin system gene polymorphisms modify angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors' effect on cognitive function: the Health, Aging and Body Composition Study // *J. Am. Geriatr. Society.* — 2010. — Vol. 58, № 6. — P. 1035–1042.