

## Динамика когнитивных функций и биомаркеров ишемии мозга при лечении кортексином пациентов с хронической сосудисто-мозговой патологией

**Резюме.** *Анализируются нарушения когнитивных функций у 60 пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения различной этиологии (атеросклероз, аномалии строения экстрацеребральных артерий в виде гипоплазии, аплазии или патологической извитости позвоночных артерий, отсутствия задних соединительных артерий, на фоне аномалии Киммерле и конкреценции шейных позвонков с ранними признаками грыжеобразования и др.). Этиологические факторы подтверждались данными магнитно-резонансной и компьютерной томографии, доплерографии, транскраниальной ультразвуковой доплерографии, электроэнцефалографии. Когнитивные функции оценивались по предложенной скрининговой схеме А.А. Скоромца и разделялись на пять степеней их расстройств. У всех больных исследованы биомаркеры ишемии головного мозга в виде антител к NMDA-рецепторам до и после 10-дневного курса лечения низкодозированным нейроцитопротектором кортексином (по 10 мг в сутки). Выявлена достоверная корреляция терапевтического эффекта кортексина и концентрации биомаркеров ишемии мозга в сыворотке крови.*

**Ключевые слова:** *хроническая ишемия головного мозга; когнитивные функции; биомаркеры ишемии мозга; антитела к NMDA-рецепторам*

### Введение

При исследовании неврологического статуса у пациентов с различной патологией головного мозга в последние десятилетия неврологи стали активно исследовать и когнитивные функции. К таким функциям относят не только память, но и гнозис, праксис, внимание, речь, мышление, рассуждение, планирование и др. В настоящее время широко используется термин «дефицит когнитивных функций». Оказалось, что их нарушения встречаются довольно часто — как в виде самостоятельных проявлений, так и в сочетании с очаговыми неврологическими расстройствами [1–7]. К настоящему времени нейрофизиологи достаточно четко определили функции нейротрансмиттерных систем, что отражено в табл. 1.

Знание клинических проявлений недостаточности определенных нейротрансмиттерных систем позволяет уточнять и топический диагноз.

### Материалы и методы

Нами проведено рандомизированное выборочное исследование 60 пациентов с хроническими нарушениями церебральной гемодинамики, что было подтверждено данными нейровизуализационных исследований, транскраниальной доплерографии и дуплексного сканирования, электроэнцефалографии. Возраст пациентов — от 40 до 65 лет. Женщин — 27, мужчин — 33. Детальное исследование неврологического статуса позволило выявить у них следующие синдромы: кохлеовестибулярный, церебеллярный, зрительных расстройств, лобно-атактический, амиостатический, астенический и гипоталамические пароксизмы.

Объективная нейровизуализация проводилась компьютерной и магнитно-резонансной томографией (МРТ), включая диффузионно-взвешенный и перфузионный режимы МРТ, режим Flair и др., позволяющие оценить объем и степень поражения головного мозга

Таблица 1. Характеристика церебральных нейротрансмиттерных систем

Медиатор	Ключевые структуры	Психофизиологическая роль	Симптомы недостаточности
Дофамин	Черная субстанция, вентральная зона покрышки	Переключение когнитивных программ, отыскание следа памяти	Когнитивная инертность, персеверации, нарушения воспроизведения
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, ядра ножек моста мозга	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, импульсивность, нарушения запоминания
Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания	Уменьшение умственной работоспособности
Серотонин	Дорсальное ядро шва	Положительное эмоциональное подкрепление при достижении результата деятельности	Снижение фона настроения

при различных видах сосудистой патологии, в частности и в ранние сроки. Благодаря таким методикам удается объективно оценивать терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, а также определять причины недостаточной эффективности лекарств, например, при грубых морфологических поражениях нервной ткани.

У всех наших больных исследованы биомаркеры ишемии головного мозга: аутоантитела к NMDA-рецепторам и GluR1-рецепторам по методике С.А. Дамбиновой [8].

У пациентов были оценены когнитивные функции с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, краткой шкалы оценки психического статуса — MMSE, батареи лобных тестов [9–13]. Однако на исследование этими психологическими методиками требуется более одного часа времени. Поэтому мы могли определить валидность более простого скринингового теста, предложенного в 2000 году А.А. Скоромцом с соавторами [9, 10]. Это тест с запоминанием и воспроизведением нескольких фраз типа: 1) «*один особенный оригинал*»; 2) «*два добрых диких дикобраза*»; 3) «*три толстых тихих тарантула*»; 4) «*пять перепелочек пели, плотно пообедав*», и др. Интерпретация ответов была простой: 1 — неспособность воспроизвести первую фразу расценивали как преддеменцию — тяжелые нарушения когнитивных функций (*пятая степень* нарушения когнитивных функций); 2 — нарушения в воспроизведении (пропуски слов, их замена) при второй фразе оценивали как выраженное нарушение когнитивных функций (*четвертая степень*); 3 — расстройства в воспроизведении третьей фразы — умеренное нарушение когнитивных функций (*третья степень*); 4 — ошибки в воспроизведении пятой фразы оценивали как «норму» (*первая степень* нарушения когнитивных функций).

## Результаты и обсуждение

Среди исследованных нами больных преобладали пациенты с 4–3-й степенью выраженности нарушений когнитивных функций (табл. 2).

Известно, что на стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью успешно применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, ипидакрин) и обратимый

блокатор NMDA-рецепторов мемантин [14–17]. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (легких и умеренных) нарушений когнитивных функций. Предлагаются разные терапевтические подходы. С нашей точки зрения, обоснованным является предложение использовать лекарственные препараты исходя из нейрхимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых нарушений когнитивных функций.

Одним из наиболее важных медиаторов для когнитивных процессов является ацетилхолин. Ранее было показано, что ацетилхолинергическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью нарушений когнитивных функций. Роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, которое необходимо для запоминания новой информации. Таким образом, дефицит ацетилхолина, основным источником которого являются медиобазальные отделы лобных долей (их структуры проецируются в зону гиппокампа и теменно-височные области головного мозга), приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации. Медиатор дофамин (вырабатывается в вентральной части покрышки ствола мозга, структуры которого проецируются в лимбическую систему и префронтальную кору лобных долей) играет важную роль в обеспечении скорости когнитивных процессов, переключаемости внимания, реализации исполнительных функций. Его дефицит приводит прежде всего к нейродинамическим нарушениям и расстройствам исполнительных функций. Оба этих механизма развития нарушений познавательных функций реализуются при сосудистых нарушениях когнитивных функций. По данным литературы, исследован механизм мультимодального действия препарата цераксон, оказывающего нейропротективное и нейрорепаративное действие. Он блокирует токсическое действие глутамата, тормозит активность фосфолипаз, предотвращает формирование свободных жирных кислот и свободных радикалов, тормозит процессы апоптоза. Одним из уникальных механизмов действия препарата является то, что цераксон (рекогнан) улучшает дофамин- и холинергическую передачу, что оправдывает его широкое применение для лечения сосудистых нарушений когнитивных функций.

В настоящее время известны результаты нескольких мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований препарата кортексин в острой фазе мозгового инсульта. Дизайн исследования был стандартный как в клинике неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, так и в клинике Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), а также в нейрореанимационном отделении Свердловской областной больницы № 1 [18–22]. В конечном итоге обследовано 110 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в каротидном бассейне в возрасте от 45 до 60 лет, которым вводили кортексин внутримышечно 20 мг (10 + 10 мг утром и днем) на протяжении 10 дней. В качестве контрольной группы сопоставления с плацебо исследованы 30 больных сходного возраста и с похожей клинической картиной заболевания. Анализ динамики клинических шкал и данных нейровизуализационных исследований показал достоверное ускорение регресса очаговых синдромов. Причем сопоставление случаев ишемического поражения корково-подкорковых зон (первая подгруппа больных) и ишемии глубинных отделов больших полушарий (вторая подгруппа) достоверно показало в 1,5–2 раза более быстрый регресс неврологического дефицита у пациентов первой подгруппы по сравнению со второй подгруппой. Объем зоны ишемии значительно уменьшался со вторых суток от начала введения кортексина. Достоверно быстрее в постинсультном периоде улучшались функциональное восстановление и навыки самообслуживания. На основании динамики по шкалам Тинетти и Маттиса под влиянием лечения кортексином достоверно улучшались функции гнозиса и речи. Достигнутый терапевтический эффект под влиянием курса лечения кортексином (10 дней) сохранялся и через 3 мес. диспансерного наблюдения с исследованием оценочных шкал.

Эффективность низкодозированной нейропротекции подтверждена в 2012 г. в ходе рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований применения кортексина в остром и раннем восстановительном периодах при терапии полушарного ишемического инсульта, проводившихся в 7 специализированных сосудистых центрах страны под руководством специалистов Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В исследовании участвовало 272 пациента с полушарным ишемическим инсультом; больным (136 чел.) назначали кортексин также в дозе 20 мг (10 мг + 10 мг утром и днем), внутримышечно, двумя десятидневными курсами, с перерывом 10 дней, либо кортексин в течение первого курса и плацебо во втором (72 чел.), либо плацебо, внутримышечно, в вышеуказанных дозировках, по такому же графику времени введения и курсами (64 чел.). Установлены безопасность и эффективность повторного курса кортексина, обеспечивающие максимальное вос-

становление повседневной активности (шкалы Rankin, Barthel, NIH, Ривермид) и полное восстановление когнитивных функций (шкала MMSE), что подтверждает высокий реабилитационный потенциал препарата.

Влияние кортексина на метаболизм головного мозга у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения с использованием методики функциональной МРТ в Научном центре неврологии РАМН в Москве изучено в 2011 г. Исследование проводили по методике предъявления определенных психологических заданий как до лечения кортексином, так и после курса его введения по 20 мг (10 + 10 мг утром и днем) в сутки в течение 10 дней. На функциональной МРТ четко регистрировались зоны метаболической активности в нейронах различных отделов коры головного мозга. Установлено, что после лечения кортексином аналогичное задание больными выполнялось быстрее, с минимальным количеством ошибок и задействованием максимального количества функциональных зон нейрональной активности. Эти данные позволили достоверно сформулировать вывод об энергосберегающем эффекте кортексина при его использовании в терапии хронической ишемии головного мозга. Авторы (Танашян М.М. и др., 2011) пришли к подобным выводам (которые соответствуют результатам проведенных ранее исследований кортексина):

1. Кортексин в комплексной терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией обеспечивает положительный результат лечения и улучшает качество жизни у 97 % больных, при этом в 90 % случаев отмечается уменьшение выраженности субъективных симптомов: эмоциональной лабильности, утомляемости, головной боли, головокружения.

2. Впервые в клинических условиях достоверно доказан факт энергетически сберегающего действия кортексина. Препарат оказывает модулирующее действие на когнитивную деятельность путем уменьшения энергетических затрат мозга, необходимых для выполнения когнитивных функций.

3. Подтверждено, что кортексин обладает универсальными нейропротективными свойствами — улучшает внимание, когнитивные и мнестические функции.

4. Кортексин может быть рекомендован как нейропротектор не только при сосудисто-церебральных заболеваниях, но и при разных патологических состояниях, сопровождающихся ухудшением когнитивных функций мозга.

5. На фоне лечения кортексином отмечается положительная динамика в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибуло-мозжечковых и вегетативных расстройств. Эффект лечения сохраняется и после отмены препарата (контрольные тесты — через 6 мес.).

По дизайну нашего исследования у всех 60 пациентов имелось хроническое нарушение мозгового кровообращения без эпизодов мозговых инсультов. Этиологическими факторами были атеросклероз с гипертонической болезнью, аномалии строения экстрацеребральных артерий (аплазия, гипоплазия или патологическая

**Таблица 2. Состояние выраженности нарушения когнитивных функций до и после лечения пациентов кортексином (n = 60)**

Степень выраженности нарушений когнитивных функций	До лечения кортексином	После курса кортексина. Когнитивные функции оставались в прежней степени выраженности (и процент успеха терапии)
Первая	0	0
Вторая	0	0
Третья	16 (26,7 %)	3 (81,25 %)
Четвертая	32 (53,3 %)	9 (79,1 %)
Пятая	12 (20,0 %)	2 (83,3 %)
Итого	60	14 (76,7 %)

**Таблица 3. Концентрация биомаркеров ишемии головного мозга у пациентов до и после курса монотерапии кортексином (n = 60), нг/мл**

Степень расстройств когнитивных функций	Концентрация антител к NMDA-рецепторам до лечения кортексином	Концентрация антител к NMDA-рецепторам после лечения кортексином	Процент динамики
Первая	–	–	–
Вторая	–	–	–
Третья	0,969 ± 0,153	0,479 ± 0,175	49,4
Четвертая	1,129 ± 0,173	0,239 ± 0,121	21,17
Пятая	1,273 ± 0,345	0,836 ± 0,155	65,7

извитость позвоночных артерий, отсутствие задних соединительных артерий, костная аномалия Киммерле, конкреценция шейных позвонков и т.п.).

Все пациенты получали по 10 мг кортексина внутримышечно в первую половину дня на протяжении 10 дней. Состояние когнитивных функций и динамика уровня концентрации антител к NMDA-рецепторам и GluR1-рецепторам у всех пациентов исследованы до и после курса лечения кортексином (табл. 2, 3).

В целом кортексин оказывает нейропротекторное, ноотропное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие на головной мозг и периферическую нервную систему. Препарат снижает интенсивность цитотоксического отека паренхимы мозга, нормализует репаративные процессы в головном мозге и ремиелинизацию структур периферической нервной системы. Также препарат улучшает процессы обучения и памяти, ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах и клетках глии, активирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы.

При необходимости курс лечения можно повторить через 3–4 мес.

После первого курса лечения кортексином наблюдали улучшение у 83,3 % пациентов с пятой степенью выраженности нарушений когнитивных функций (из 12 больных не было улучшения только у 2), среди 32 пациентов с четвертой степенью расстройств когнитивных функций улучшение наступило у 79,1 %, при третьей степени нарушений улучшение отмечено у 81,25 % пациентов. В целом из 60 пациентов после курса лечения кортексином улучшение когнитивных функций наступило у 76,7 %.

Из табл. 3 видно, что имеется достоверная связь уровня концентрации антител к глутаматным рецепторам

со степенью выраженности нарушений когнитивных функций: у пациентов с 3-й степенью выраженности концентрация антител к NMDA-рецепторам до лечения кортексином была  $0,969 \pm 0,153$  нг/мл, а после терапии в течение 10 дней снизилась на 49,0 % ( $p = 0,05$ ). При тяжелой (пятой) степени расстройств когнитивных функций исходная концентрация таких антител была значительно выше ( $1,273 \pm 0,345$  нг/мл), чем в группе пациентов с третьей степенью расстройств. Под влиянием лечения кортексином достоверно снижалась и концентрация антител к исследованным рецепторам —  $0,836 \pm 0,155$ , т.е. на 65,7 % ( $p = 0,05$ ).

## Выводы

1. Модифицированный скрининговый тест оценки выраженности расстройств когнитивных функций может успешно использоваться в клинической амбулаторной практике неврологов, и степень его достоверности подтверждается динамикой биомаркеров ишемии головного мозга (концентрацией антител к NMDA-рецепторам).

2. При наличии нарушений когнитивных функций у пациентов с хронической сосудисто-мозговой патологией достоверно эффективны курсы лечения низкими дозами нейроцитопротектора кортексина (по 10 мг внутримышечно в течение 10 дней).

3. Концентрация антител к NMDA-рецепторам достоверно коррелирует со степенью выраженности нарушений когнитивных функций и достоверно оценивает терапевтическую эффективность кортексина при хронической сосудисто-мозговой патологии.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Алифиров В.М., Дадашева М.Н., Доронин Б.М., Коваленко А.В. и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — № 4. — С. 41-46.
2. Бугрова С.Г., Новиков А.Е. Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения Пронораном // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 8. — С. 63-65.
3. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии. Разработка, исследование и практика. — СПб.: ООО «ИПК КОСТА», 2013. — 336 с.
4. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // *Consilium medicum*. — 2004. — № 2. — С. 149-153.
5. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. Многолетний опыт низкодозированной пептидной нейропротекции в медицине // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. — 2015. — Т. 2, вып. 26. — С. 147-153.
6. Евзельман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 10. — С. 36-39.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // *РМЖ*. — 2004. — № 10. — С. 573-576.
8. Левин О.С., Голубева Н.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // *Consilium medicum*. — 2006. — № 2. — С. 106-112.
9. Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н., Абрамова В.В. Влияние терапии кортексином на вероятность развития СПОН при ишемическом инсульте // *Фарматека*. — 2015. — № 7. — С. 58-63.
10. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. — 9-е изд. — СПб.: Политехника, 2014. — 623 с.
11. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Неврологический статус и его интерпретация: Учебное руководство для врачей. — 2-е изд., испр. и допол. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 256 с.
12. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Шеховцова К.В., Кебриков О.Б., Буренчев Д.В., Гаврилова О.В., Скворцова В.И. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Приложение «Инсульт». — С. 22-32-38.
13. Смолко Д.Г. Кортексин как современный нейропротектор в терапии хронической сосудисто-мозговой недостаточности // *МНЖ*. — 2014. — № 3. — С. 96-102.
14. Шавловская О.А. Клиническая эффективность нейропептидов при цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — № 8. — С. 88-93.
15. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврологический журнал*. — 2006. — Приложение 1. — С. 5-12.
16. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Archives Neurology*. — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 303-308.
17. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // *Res. Pract. Alzheimer's Dis.* — 2005. — Vol. 10, № 1. — P. 24-32.
18. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // *Neurology*. — 2000. — Vol. 55, № 11. — P. 1621-1626.
19. Benton A.L., Varney N.R., Hamsher K.D. Visuospatial judgment. A clinical test // *Arch. Neurol.* — 1978. — Vol. 35, № 6. — P. 364-367.
20. Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S. Boston Naming test. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
21. Kumar V., Messina J., Hartman R., Cicin-Sain A. Presence of vascular risk factors in AD patients predicts greater response to cholinesterase inhibition // *Neurobiol. Aging*. — 2000. — Vol. 21, № 1. — P. 218.
22. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia — evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 226. — P. 63-66.
23. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician // *J. Psych. Res.* — 1975. — Vol. 12. — P. 189-198.
24. Lovestone S., Gauthier S. *Management of dementia*. — London: Martin Dunitz, 2001.

Получено 11.09.2016 ■

Смолко Д.Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

### Динаміка когнітивних функцій і біомаркерів ішемії мозку при лікуванні кортексином пацієнтів із хронічною судинно-мозковою патологією

**Резюме.** Аналізуються порушення когнітивних функцій у 60 пацієнтів із хронічними порушеннями мозкового кровообігу різної етіології (атеросклероз, аномалії будови екстрацеребральних артерій у вигляді гіпоплазії, аплазії або патологічної звивистості хребетних артерій, відсутності задніх сполучних артерій, на тлі аномалії Кіммерле і конкресценції шийних хребців з ранніми ознаками грижеутворення та ін.). Етіологічні чинники підтверджувалися даними магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії, доплерографії, транскраніальної ультразвукової доплерографії, електроенцефалографії. Когнітивні функції оцінювалися за запропонованою скринінговою схемою О.О. Скоромця і поділялися на п'ять ступенів їх розладів. У всіх хворих досліджені біомаркери ішемії головного мозку у вигляді антитіл до NMDA-рецепторів до і після 10-денного курсу лікування низькодозованим нейроцитопротектором кортексином (по 10 мг на добу). Виявлена вірогідна кореляція терапевтичного ефекту кортексину і концентрації біомаркерів ішемії мозку в сироватці крові.

Ключові слова: хронічна ішемія головного мозку; когнітивні функції; біомаркери ішемії мозку; антитіла до NMDA-рецепторів

D.H. Smolko

M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

### The dynamics of cognitive functions and biomarkers of cerebral ischemia during the cortexin treatment of patients with chronic cerebrovascular pathology

**Summary.** We have analyzed cognitive impairment in 60 patients with chronic disorders of cerebral circulation of various etiologies (atherosclerosis, structure anomalies of extracerebral arteries as hypoplasia, aplasia or pathologically tortuous vertebral arteries, absence of posterior communicating arteries, on the background of Kimmerle anomaly and conrescence of cervical vertebrae with early signs of herniation, etc.). Etiological factors were confirmed by magnetic resonance imaging and computer tomography, Doppler examination, transcranial Doppler ultrasonography, electroencephalography. Cognitive functions were assessed by a

proposed screening scheme (Skoromets O.O.) and divided into five degrees of their disorders. In all patients, we have studied biomarkers of cerebral ischemia in the form of antibodies to the NMDA-receptors before and after the 10-day course of low-dose treatment with neurocytoprotective agent cortexin (10 mg daily). A significant correlation was revealed between cortexin therapeutic effect and the concentration of biomarkers of cerebral ischemia in the blood serum.

**Keywords:** chronic ischemia of the brain; cognitive functions; biomarkers of cerebral ischemia; antibodies to NMDA-receptors