

блюдений, при умеренной степени дифференцировки (G2) в 50% наблюдений опухоли были анеуплоидными. Для опухолей низкой степени дифференцировки (G3) были характерны более высокие значения содержания анеуплоидных клеток в опухоли по сравнению с G2 ( $33,1 \pm 5,2$  и  $16,5 \pm 6,8$  соответственно).

*В представленной статье конфликт интересов отсутствует.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. *World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2013; 80 p.
2. Patrikidou A., Domont J., Cioffi A., Le Cesne A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2011; 12 (1): 21–31. DOI: 10.1007/s11864-011-0145-5.
3. Coindre J.M. New WHO classification of tumours of soft tissue and bone. *Annales de pathologie.* 2012; 32: 115–116.
4. Базанов К.В. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2014; 6: 1227. [Bazanov K.V. Research of growth rate of recurrent and metastatic sarcomas of soft tissues. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 6: 1227. (In Russ.)]
5. Колобов А.В., Полежаев А.А. Влияние случайной подвижности злокачественных клеток на устойчивость фронта опухоли. *Компьютерные исследования и моделирование.* 2009; 1 (2): 225–232. [Kolobov A.V., Polezhaev A.A. Influence of random

malignant cell motility on growing tumor front stability. *Компьютерные исследования и моделирование.* 2009. 1 (2): 225–232. (In Russ.)]

6. Кит О.И., Новикова И.А., Бахтин А.В. и др. Первый опыт детекции циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови. *Международ. ж. эксперим. образования.* 2013; 11: 37–39. [Kit O.I., Novikova I.A., Bakhtin A.V. et al. The first experience of detection circulating tumor cells in peripheral blood. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya.* 2013; 11: 37–39. (In Russ.)]

7. Неродо Г.А., Новикова И.А., Никитина В.П. и др. Клиническое значение ДНК проточной цитометрии при раке яичников. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2016; 3: 35. [Nerodo G.A., Novikova I.A., Nikitina V.P. et al. Clinical value of DNA flow cytometry in ovarian cancer. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; 3: 35. (In Russ.)]

8. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану.* Пер с англ. Под ред. Е.А. Коган. В 3 т. М.: Логосфера. 2014; 1 (главы 1–10): 312–313. [Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p. Russ. Ed.: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster Dzh.K. *Osnovy patologii zabolevaniy po Robbinsu i Kotranu.* V 3 t. Ed. by E.A. Kogan. Moscow: Logosfera. 2014; 1: 312–313. (In Russ.)]

9. Николаева Т.Г., Добрынин Я.В. Пloidность опухолевых клеток — важный прогностический фактор при некоторых злокачественных эпителиальных новообразованиях человека (собственные и литературные данные). *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2006; 17 (1): 29–36. [Nikolaeva T.G., Dobrynin Ya.V. Tumor cell ploidy is an important factor of prognosis in some human epithelial cancer types (the authors' own and literature findings). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2006; 17 (1): 29–36. (In Russ.)]

УДК 616.831-005.4-036

© 2017 Кулеш А.А. и соавторы

## КОГНИТИВНАЯ ТРАЕКТОРИЯ ПАЦИЕНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Алексей Александрович Кулеш<sup>1\*</sup>, Виктор Евгеньевич Дробаха<sup>1</sup>,  
Елена Михайловна Куклина<sup>2</sup>, Владимир Васильевич Шестаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия;

<sup>2</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов, г. Пермь, Россия

Поступила 13.01.2017; принята в печать 07.03.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-513

**Цель.** Изучить роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов в развитии когнитивных нарушений в восстановительном периоде ишемического инсульта.

**Методы.** У 55 пациентов с ишемическим инсультом проводили оценку глобального когнитивного статуса в остром и восстановительном периодах, исследование концентрации цитокинов (интерлейкина-1β, интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли α) в ликворе и сыворотке крови, изучение морфометрических и диффузионно-тензорных показателей магнитно-резонансной томографии.

**Результаты.** Предикторами стабильного высокого когнитивного статуса оказались низкая концентрация интерлейкинов-6 и -10, а также доминантность интерлейкинов-1β и -10 в ликворе, высокая фракционная анизотропия инспилаторного очага верхнего продольного пучка в остром периоде инсульта. К предикторам положительной динамики когнитивного статуса можно отнести низкий уровень С-реактивного белка, среднее значение фракционной анизотропии обозначенного тракта, высокий уровень липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови и интерлейкина-10 в ликворе, кодоминантность концентраций интерлейкинов-1β и -6 в сы-

воротке крови и интерлейкина-10 в ликворе, преобладание концентрации интерлейкина-10 над концентрацией интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови, а также меньшую степень стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии. В качестве предикторов отрицательной динамики когнитивного статуса можно рассматривать преобладание концентрации интерлейкина-1 $\beta$  над концентрацией интерлейкина-10 в сыворотке, большой объем желудочков мозга, низкую фракционную анизотропию ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также низкий уровень липопротеинов высокой плотности и большую степень стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии.

**Вывод.** Траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеинов высокой плотности и дилатацией желудочков в остром периоде заболевания.

**Ключевые слова:** инсульт, воспаление, цитокины, когнитивные нарушения, прогноз.

#### COGNITIVE TRAJECTORY OF PATIENTS IN THE RECOVERY PERIOD AFTER ISCHEMIC STROKE: ROLE OF NEUROINFLAMMATION AND STRUCTURAL CEREBRAL FACTORS

*A.A. Kulesh<sup>1</sup>, V.E. Drobakha<sup>1</sup>, E.M. Kuklina<sup>2</sup>, V.V. Shestakov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia;*

<sup>2</sup>*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm, Russia*

**Aim.** To study the role of neuroinflammation and cerebral structural factors in the development of cognitive impairment in the recovery period of ischemic stroke.

**Methods.** In 55 patients with ischemic stroke the assessment of global cognitive status in acute and recovery period of ischemic stroke, evaluation of cytokine concentrations (interleukin-1 $\beta$ , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor  $\alpha$ ) in cerebrospinal fluid and blood serum, as well as a number of MRI morphometric and diffusion tensor parameters were performed.

**Results.** Predictors of stable cognitive status were low concentration of interleukin-6 and -10 and interleukin-1 $\beta$  and -10 dominance in cerebrospinal fluid, high fractional anisotropy of ipsilateral superior longitudinal fasciculus in the acute phase of stroke. Predictors of positive trend of cognitive status include low level of C-reactive protein, intermediate values of fractional anisotropy of the designated tract, high level of high-density lipoproteins in serum and interleukin-10 in cerebrospinal fluid, codominance of interleukin-1 $\beta$  and -6 in serum and interleukin-10 in cerebrospinal fluid, predominance of interleukin-10 over interleukin-1 $\beta$  in serum, as well as lesser degree of stenosis of the ipsilateral internal carotid artery. Predominance of interleukin-1 $\beta$  over interleukin-10 in serum, large volume of the brain ventricles, lower values of fractional anisotropy of ipsilateral superior longitudinal fasciculus, low level of high-density lipoproteins and greater degree of stenosis of the ipsilateral internal carotid artery can be considered as predictors of negative trend of cognitive status.

**Conclusion.** The trajectory of cognitive status in the recovery period of ischemic stroke is determined by the profile of neuroinflammation in conjunction with microstructural integrity of the ipsilateral superior longitudinal fasciculus, as well as severity of atherosclerosis of the carotid artery on the side of stroke, level of high-density lipoproteins and ventricular dilation in the acute period of the disease.

**Keywords:** stroke, inflammation, cytokines, cognitive impairment, prognosis.

Актуальность изучения проблемы постинсультных когнитивных нарушений обусловлена их распространённостью, а также негативным влиянием на прогноз функционального восстановления и исход в целом [1]. При этом когнитивные нарушения при инсульте представляют собой патогенетически и клинически гетерогенное состояние [2, 3], которое характеризуется различными траекториями изменения когнитивного статуса [4].

В настоящее время не существует общепринятых моделей прогнозирования когнитивного статуса пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. Целью данной работы стало изучение роли нейровоспаления и структурных церебральных изменений в развитии когнитивных нарушений в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Исследование проведено на базе неврологического отделения для лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАОУЗ ПК «Городская клиническая

больница №4» г. Перми. Критерии включения в исследование: острый период первого ишемического инсульта, нейровизуализационное подтверждение острого инфаркта мозга, способность пациента осуществлять продуктивный контакт с врачом для оценки когнитивного статуса, подписание информированного добровольного согласия.

В исследование включены 55 пациентов в возрасте от 48 до 78 лет (средний возраст 63,4 $\pm$ 7,9 года): 34 мужчины и 21 женщина. Пациенты отличались нетяжёлым инсультом, средний результат шкалы инсульта Национального института здоровья (NIH — от англ. National Institutes of Health) составил 5 (2; 7) баллов. 6 (11%) пациентов за время между визитами перенесли повторный ишемический инсульт.

Пациентам проведено комплексное клиническое и инструментально-лабораторное обследование. Оценку глобального когнитивного статуса осуществляли при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE — от англ. Mini-Mental State Examination) на 2–3-й неделях заболевания и

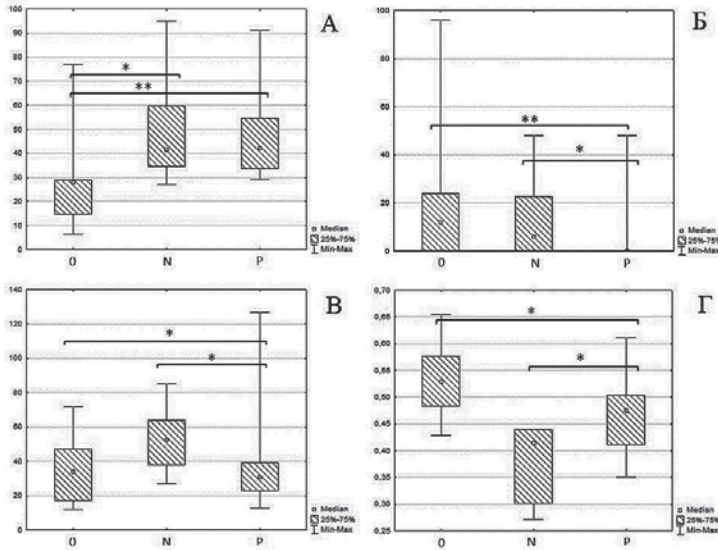


Рис. 1. Различия в показателях концентрации интерлейкина-6 в ликворе (пг/мл; А), С-реактивного белка (мг/л; Б), объёма боковых желудочков (см<sup>3</sup>; В) и фракционной анизотропии ипсилатерального верхнего продольного пучка (Г) в остром периоде инсульта в зависимости от динамики результата MMSE в восстановительном периоде; 0 — пациенты со стабильным когнитивным статусом; N — с отрицательной, P — с положительной его динамикой по результатам MMSE

в динамике через 3–12 мес (в среднем через 7 мес). С 4-го по 21-й день от начала заболевания определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 — и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в сыворотке крови и ликворе, а также ИЛ-4 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем.

Магнитно-резонансную томографию выполняли на магнитном томографе GE HealthcareBrivo MR 355 с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл. Алгоритм сканирования включал импульсные последовательности T2, T1, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения, а также последовательности высокого разрешения сильно взвешенной по T1-Ax 3D T1 FSPGR BRAVO (256 $\times$ 256, Slicethickness 1.2 mm, NEX=1, FOV 24.0, FA-12).

Исследовали следующие магнитно-резонансные морфометрические показатели:

- объём головного мозга;
- объём желудочковой системы головного мозга;
- площадь лейкоареоза;
- размер очага инфаркта;
- объём гиппокампов.

Для оценки трактов и вычисления значений фракционной анизотропии была проведена последовательность для получения диффузионно-тензорного изображения с использованием 12 направлений измерения. Полученные результаты обработаны в

программе OsiriX v. 3.6.1 с использованием приложения DTImap для построения карт фракционной анизотропии, приложения ADCmap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3DSlicer v. 4.4 для трёхмерного построения трактов головного мозга.

В анализ вошли показатели, полученные в скорлупе, таламусе, гиппокампе, колоне, теле и валике мозолистого тела, передней и задней ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке, верхнем продольном пучке, нижнем фронто-окципитальном пучке и в этих зонах на противоположных, симметричных участках.

Количественные данные представлены как медиана (25–75-й процентиля). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнен с помощью U-критерия Манна–Уитни, связанных выборок — при помощи критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ изученных показателей проведён с использованием непараметрического метода Спирмена.

При анализе изменений результатов шкалы MMSE у 17 (31%) пациентов отмечено его снижение с 28,5 до 26,5 балла, у 20 (36%) пациентов — возрастание с 27,5 до 29 балла, у 18 (33%) обследованных когнитивный статус оставался стабильно на уровне 29 баллов.

Пациенты с положительной динамикой когнитивного статуса характеризовались более низким результатом MMSE в остром

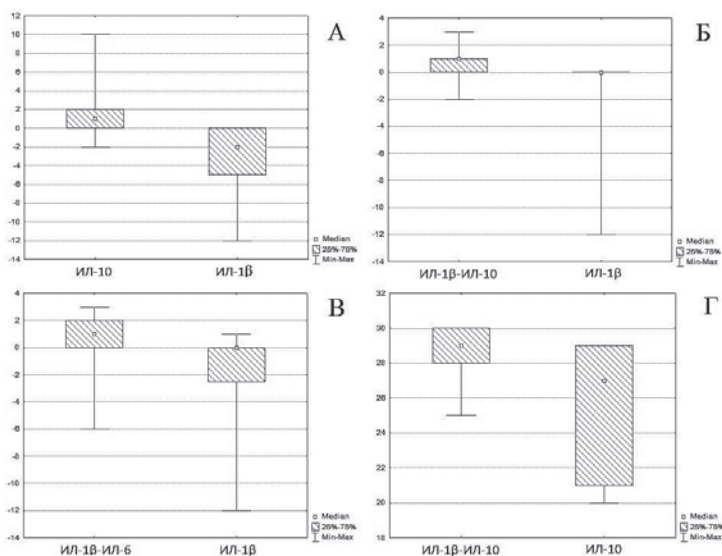


Рис. 2. Динамика MMSE (в баллах) в течение восстановительного периода инсульта (А–В) и результат MMSE (в баллах) при повторном осмотре через 3–12 мес (Г) в зависимости от цитокиновых профилей в остром периоде заболевания. На оси абсцисс: А — преобладание концентрации интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-10 или ИЛ-1β в сыворотке крови; Б — преобладание концентрации ИЛ-1β или сочетание высоких концентраций ИЛ-1β и ИЛ-10 в ликворе; В — преобладание концентрации ИЛ-1β или сочетание высоких концентраций ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови; Г — преобладание концентрации ИЛ-10 или сочетание высоких концентраций ИЛ-1β и ИЛ-10 в ликворе

периоде по сравнению с больными с дальнейшим стабильным течением ( $p=0,001$ ) и не отличались по возрасту и тяжести инсульта.

У пациентов со стабильным результатом MMSE в течение периода наблюдения концентрация ИЛ-6 в ликворе в остром периоде была ниже таковой у больных с положительной ( $p=0,002$ ) и отрицательной ( $p=0,012$ ) динамикой.

У больных с положительной динамикой концентрация ИЛ-10 в ликворе была выше по сравнению с пациентами со стабильным результатом MMSE ( $p=0,041$ ). Также для них были характерны более низкий уровень С-реактивного белка ( $p=0,038$ ;  $p=0,004$ ) и меньший объём боковых желудочков ( $p=0,024$ ;  $p=0,041$ ) по сравнению с остальными пациентами.

Наибольшая фракционная анизотропия ипсилатерального верхнего продольного пучка выявлена у больных со стабильным когнитивным статусом ( $p=0,016$ ), а наименьшая — у пациентов с отрицательной его динамикой ( $p=0,049$ ; рис. 1).

Кроме того, пациенты с негативной динамикой когнитивного статуса характеризовались более низким содержанием липопротеинов высокой плотности ( $p=0,039$ ) и большей выраженностью стеноза ипсилатеральной очагу внутренней сонной артерии ( $p=0,035$ ) по сравнению с больными с положительной динамикой.

Различия в динамике MMSE за период наблюдения коррелировали также с соотношением концентраций отдельных цитокинов. Так, преобладание ИЛ-10 над ИЛ-1β в сыворотке крови было ассоциировано с положительной динамикой MMSE за время наблюдения (плюс 1 балл), преобладание же провоспалительного цитокина — с отрицательной динамикой (минус 2 балла;  $p=0,016$ ). Сочетание высокой активности обоих цитокинов в ликворе было сопряжено с возрастанием результата шкалы на 1 балл, тогда как у пациентов с преобладанием ИЛ-1β когнитивный статус оставался неизменным ( $p=0,043$ ). Аналогичная зависимость зарегистрирована для сочетания активности ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови ( $p=0,015$ ). Кодоминантность ИЛ-1β и ИЛ-10 в ликворе также была ассоциирована с высоким результатом MMSE при повторном осмотре, тогда как доминантность ИЛ-10 — с более низким ( $p=0,027$ ; рис. 2).

Представленные выше различия пациентов с вариантами динамики когнитивного статуса обобщены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, предикторы стабильного течения — низкая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 в ликворе, доминантность ИЛ-1β в сравнении с его кодоминантностью с ИЛ-6 в сыворотке крови и ИЛ-10 в ликворе, а также высокая фракционная анизотропия ипсилатерального верхнего продольного пучка.

Характер изменения показателей — потенциальных предикторов динамики когнитивного статуса по шкале MMSE в остром периоде ишемического инсульта

Предиктор	Когнитивный статус		
	Стабильный	Положительная динамика	Отрицательная динамика
Липопротеины высокой плотности	—	↑	↓
С-реактивный белок	↑	↓	↑
ИЛ-6 в ликворе	↓	↑	↑
ИЛ-10 в ликворе	↓	↑	—
Соотношение ИЛ-1β–ИЛ-6 в сыворотке крови	ИЛ-1β–доминантность	Кодоминантность	—
Соотношение ИЛ-1β–ИЛ-10 в сыворотке крови	—	ИЛ-10–доминантность	ИЛ-1β–доминантность
Соотношение ИЛ-1β–ИЛ-10 в ликворе	ИЛ-1β–доминантность	Кодоминантность	—
Стеноз внутренней сонной артерии	—	↓	↑
Объём желудочков	↓	↓	↑
Фракционная анизотропия верхнего продольного пучка на стороне очага	↑	↓	↓↓

Примечание: ↑ — высокое значение предиктора, ↓ — низкое значение предиктора, ↓↓ — значительно сниженная величина предиктора; MMSE (от англ. Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса; ИЛ — интерлейкин.

К предикторам положительной динамики когнитивного статуса можно отнести низкий уровень С-реактивного белка, среднее значение фракционной анизотропии ипсилатерального верхнего продольного пучка, высокий уровень липопротеинов высокой плотности и ИЛ-10 в ликворе, кодоминантность ИЛ-1β с ИЛ-6 в сыворотке крови и ИЛ-10 в ликворе, преобладание ИЛ-10 над ИЛ-1β в сыворотке крови, а также меньшую степень стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии.

В качестве предикторов отрицательной динамики когнитивного статуса можно рассматривать преобладание ИЛ-1β над ИЛ-10 в сыворотке крови, большой объём желудочков мозга, низкую фракционную анизотропию ипсилатерального верхнего продольного пучка, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и большую степень стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии.

Проведённое исследование продемонстрировало высокую значимость показателей нейровоспаления и структурных церебральных факторов в отношении динамики когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта. Роль нейровоспаления в формировании когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта была показана нами ранее [2].

Результаты настоящей работы подтверждают важность соотношения про- и противовоспалительных механизмов [5] в модели-

ровании траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде заболевания, что согласуется с данными других исследователей о весомой роли С-реактивного белка и отдельных цитокинов в отношении исхода мозговой катастрофы [6, 7]. Роль микро- и макроструктурных изменений в развитии когнитивных нарушений также была продемонстрирована в наших предыдущих работах [8, 9].

Можно заключить, что пациенты со стабильными когнитивными функциями характеризовались наиболее благоприятным профилем нейровоспаления (меньшая выраженность про- и противовоспалительных механизмов) и микроструктуры ассоциативного тракта — верхнего продольного пучка. Вероятно, поэтому им удалось поддержать высокий результат MMSE, зарегистрированный в остром периоде. Доминантность ИЛ-1β, наблюдавшаяся в данной группе, в сравнении с кодоминантностью цитокина с ИЛ-6 и ИЛ-10 также свидетельствует о менее выраженном про- и противовоспалительном ответе в остром периоде инсульта.

Пациенты, продемонстрировавшие положительную динамику изначально более низкого когнитивного статуса, отличались показателями воспаления, свидетельствующими о выраженности как про- (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, кодоминантность ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови), так и противовоспалительного (высокий уровень ИЛ-10 и кодоминантность ИЛ-1β и ИЛ-10 в ликворе,

преобладание ИЛ-10 над ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке (крови) ответа, умеренным нарушением микроанатомии верхнего продольного пучка и благоприятным сосудистым профилем. Вероятно, именно такое сочетание параметров объясняет транзиторное снижение когнитивного статуса в остром периоде с его нормализацией в восстановительной фазе.

Наконец, для пациентов с отрицательной динамикой, которые характеризовались высоким когнитивным статусом в остром периоде, был характерен неблагоприятный профиль нейровоспаления: преобладание провоспалительной активности сыворотки крови, не обеспеченной достаточным противовоспалительным ответом (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, преобладание ИЛ-1 $\beta$  над ИЛ-10 в сыворотке), в сочетании с атеросклерозом, дислипидемией, выраженной дезинтеграцией верхнего продольного пучка и наличием дилатации желудочков.

Примечательно, что различия фракционной анизотропии между рассмотренными группами касались только ипсилатерального очагу верхнего продольного пучка, который участвует в формировании нейронной сети, реализующей процессы планирования и инициации [10], внимания, памяти, эмоций и речи [11, 12]. Таким образом, представляется вероятным, что вызванное инфарктом нейровоспаление преимущественно поражает указанный мультифункциональный ассоциативный тракт в пределах данного полушария, что либо приводит к транзиторному снижению когнитивных функций в остром периоде (недостаточность компенсаторных возможностей), либо же (при неблагоприятном профиле нейровоспаления) становится структурной основой снижения познавательных способностей в восстановительной фазе.

## ВЫВОД

Проведённое исследование показало, что траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроанатомической целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеинов высокой плотности и дилатацией желудочков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Merino J.G. Dementia after stroke: high incidence and intriguing associations. *Stroke*. 2002; 33: 2261–2262.

2. Кулеш А.А., Шестаков В.В., Дробаха В.Е. и др. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестн. РАМН*. 2016; 71 (4): 304–312. [Kulesh A.A., Shestakov V.V., Drobakha V.E. et al. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural brain biomarkers of the main types of post-stroke cognitive impairment in acute period of ischemic stroke. *Vestnik RAMN*. 2016; 71 (4): 304–312. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn685.

3. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс. *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (5): 38–42. [Kulesh A.A., Shestakov V.V. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with cellex. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116 (5): 38–42. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20161165138-42.

4. Rodríguez G. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurologia*. 2015; 30 (4): 223–239. DOI: 10.1016/j.nrleng.2011.12.013.

5. Wang Q., Tang X.N., Yenari M.A. The inflammatory response in stroke. *J. Neuroimmunol.* 2007; 184: 53–68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.014.

6. Whiteley W., Jackson C., Lewis S. et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Medicine*. 2009; 6 (9): e1000145. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000145.

7. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F. et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37: 64–75. DOI: 10.1159/000356789.

8. Дробаха В.Е., Кулеш А.А., Шестаков В.В. Фракционная анизотропия белого и серого вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта как маркер неврологического, когнитивного и функционального статуса. *Мед. визуализация*. 2015; (6): 8–15. [Drobakha V.E., Kulesh A.A., Shestakov V.V. Fractional anisotropy white and grey matter of brain in acute ischemic stroke as a marker of neurological, cognitive and functional status. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2015; (6): 8–15. (In Russ.)]

9. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Вклад острого ишемического очага и хронических церебральных сосудистых изменений в развитие когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Уральский мед. ж.* 2016; 4 (137): 21–25. [Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. The contribution of acute ischemic infarcts and chronic cerebral vascular changes in the development of cognitive impairment in acute ischemic stroke. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 4 (137): 21–25. (In Russ.)]

10. Grol M., Majdandz J., Stephan K. et al. Parieto — frontal connectivity during visually guided grasping. *J. Neurosci.* 2007; 27 (44): 11 877–11 887. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3923-07.2007.

11. Petrides M., Pandya D. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 16 (2): 291–310. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x.

12. Rizio A.A., Diaz M.T. Language, aging, and cognition: frontal aslant tract and superior longitudinal fasciculus contribute toward working memory performance in older adults. *Neuroreport*. 2016; 27 (9): 689–693. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000597.