

Перспективы и возможности применения ипидакрина у пациентов с психическими расстройствами

О.В. Котова^{1,2}, кандидат медицинских наук, врач-невролог, психиатр, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии; вице-президент Международного общества «Стресс под контролем»;

Е.С. Акарачкова^{1,2}, доктор медицинских наук, врач-невролог, Президент Международного общества «Стресс под контролем», заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaline;

А.А. Беляев³, невролог, младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского;

В.Э. Медведев¹, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН имени Патриса Лумумбы (medvedev_ve@pfur.ru).

¹ Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы (117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21);

² Международное общество «Стресс под контролем» (115573, РФ, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40);

³ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, РФ, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3).

Психические расстройства вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней, при этом на распространенные психические расстройства, такие как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство, приходится 41,9 % этого бремени. У пожилых или соматически отягощенных пациентов разнообразные патогенетические факторы (повреждение сосудов головного мозга, дезинтеграция и разрушение миелиновой оболочки головного мозга и др.) способствуют развитию не только когнитивных и астенических расстройств, но и депрессии и тревоги. Тревога и депрессия часто сопровождаются хроническим болевым синдромом. При этом тревожно-депрессивные расстройства усиливаются, если в течение длительного времени не удается выяснить причину болевого синдрома или эффективно купировать боль. Таким образом, тревога, депрессия, хроническая боль, нарушение когнитивных функций часто сочетаются между собой у пациентов разного возраста, в том числе пожилых, имеющих соматические заболевания, и наиболее часто — сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа. Необходимо отметить, что современные антидепрессанты, воздействующие на нейротрансмиттеры, менее эффективны и имеют больше побочных эффектов у пожилых пациентов, чем у молодых. Более 50 % пожилых пациентов не реагируют на такое лечение. Поэтому при сочетанной патологии, для профилактики полипрагмазии, необходимо искать препараты, которые воздействуют комплексно, влияя на многие компоненты патогенеза психических и соматических заболеваний. Антихолинэстеразный препарат ипидакрин, доступный российским врачам под торговым названием Ипидакрин-СЗ (Северная Звезда), является клинически перспективным для коморбидных пациентов психосоматического профиля. Комплексный механизм действия ипидакрина активирует регенерацию и реиннервацию, а в исследованиях по изучению клинической эффективности ипидакрина отмечается обезболивающее действие и достоверное уменьшение симптомов депрессии и тревоги на фоне улучшения когнитивных функций при хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: психические расстройства, депрессия, сосудистая депрессия, когнитивные нарушения, хроническая боль, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ипидакрин, Ипидакрин-СЗ (Северная Звезда).

Prospects and possibilities of using ipidacrine in patients with mental disorders

O.V. Kotova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences, neurologist, psychiatrist, psychotherapist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology; Vice-President of the International Society “Stress under Control”;

E.S. Akarachkova^{1,2}, Doctor of Medical Sciences, neurologist, President of the International Society “Stress under Control”, Deputy Chief Physician of the rehabilitation center Rehaline;

A.A. Belyaev³, Neurologist, Junior Researcher at the Department of Emergency Vascular Surgery;

V.E. Medvedev¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Patrice Lumumba National Research Institute of Medical Sciences.

¹ Faculty of Continuing Medical Education of the Patrice Lumumba RUDN Medical Institute (21 Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198);

² The International Society “Stress under Control” (40 Musa Jalil str., Moscow, RF, 115573);

³ GBUZ “Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky DZM” (3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, RF, 129090).

Mental disorders contribute significantly to the global burden of disease, with common mental disorders such as depression, anxiety and post-traumatic stress disorder accounting for 41.9% of this burden. In elderly or somatically burdened patients, a variety of pathogenetic factors (damage to cerebral vessels, disintegration and destruction of the myelin sheath of the brain, etc.) contribute to the development of not only cognitive and asthenic disorders, but also depression and anxiety. Anxiety and depression are often

accompanied by chronic pain syndrome. At the same time, anxiety and depressive disorders increase if for a long time it is not possible to find out the cause of the pain syndrome or effectively relieve the pain. Thus, anxiety, depression, chronic pain, and cognitive impairment are often combined in patients of different ages, including the elderly with somatic diseases, and most often cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. It should be noted that modern antidepressants that affect neurotransmitters are less effective and have more side effects in elderly patients than in young ones. More than 50 % of elderly patients do not respond to such treatment. Therefore, in case of combined pathology, for the prevention of polypragmasia, it is necessary to look for drugs that act comprehensively, affecting many components of the pathogenesis of mental and somatic diseases. The anticholinesterase drug ipidacrin, available to Russian doctors under the trade name Ipidacrin-SZ (Severnaya Zvezda), is clinically promising for comorbid patients with a psychosomatic profile. The complex mechanism of action of ipidacrine activates regeneration and reinnervation, and in studies on the clinical effectiveness of ipidacrine, an analgesic effect and a significant decrease in symptoms of depression and anxiety are noted against the background of improved cognitive functions with good drug tolerance.

Keywords: mental disorders, depression, vascular depression, cognitive impairment, chronic pain, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, ipidacrine, Ipidacrine-SZ (North Star).

Психические расстройства вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней, при этом на распространенные психические расстройства, такие как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство, приходится 41,9 % этого бремени [1]. Распространенные психические расстройства в популяции взрослых, фиксируемые в течение 12 месяцев, наблюдаются у 17,6 %, а за всю жизнь — у 29,2 % [2]. Результаты исследований свидетельствуют, что частота патологических изменений психики растет в странах с низким и средним уровнем дохода, в связи с увеличением численности населения и старением [3]. Такие отягчающие обстоятельства, как опыт войны, конфликтов, вынужденное перемещение населения, повреждение инфраструктуры и безработица приводят к резкому росту депрессии, тревоги и постстрессовых расстройств. Это наблюдается на примере стран, расположенных в регионе Восточного Средиземноморья, где по оценкам ВОЗ распространенность психических расстройств за 12 месяцев наблюдений выросла с 11,0 до 40,1 % [4, 5].

Депрессия вносит значительный вклад в глобальную инвалидизацию населения в целом и пожилых людей в частности. Большая депрессия встречается у 2 % взрослых в возрасте 65 лет и старше, и ее распространенность увеличивается с возрастом. Депрессия, не достигающая степени глубокой, встречается у 10–15 % пожилых людей [6]. Тяжелая депрессия и депрессия средней степени тяжести у пожилых пациентов связана с более низким качеством жизни и более высоким риском смерти (в 1,5–2 раза), что определяет актуальность диагностики и лечения этого состояния [7]. При этом, современные антидепрессанты, воздействующие на нейротрансмиттеры, менее эффективны и имеют больше побочных эффектов у пожилых пациентов, чем у молодых. Более 50 % пожилых пациентов не реагируют на такое лечение [8, 9]. Отчасти это связано с неоднородностью депрессии.

Депрессия — гетерогенный синдром, обусловленный различными генетическими и нейрофизиологическими механизмами развития, которые приводят к многообразным клиническим проявлениям, прогнозу и результатам лечения [10, 11].

Некоторые авторы выделяют сосудистую депрессию, характеризующуюся отчетливой клинической картиной и ассоциацией с поражением сосудов головного мозга [12]. Предлагаются следующие критерии сосудистой депрессии:

- 1) наличие сосудистой патологии у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями или без них;
- 2) отсутствие депрессивных эпизодов, предшествующих очевидному цереброваскулярному заболеванию;
- 3) наличие факторов цереброваскулярного риска;
- 4) совпадение депрессии по времени с манифестацией факторов цереброваскулярного риска;
- 5) клинические симптомы, характерные для сосудистой депрессии (снижение исполнительных функций, снижение скорости обработки данных и вялость);
- 6) данные нейровизуализации, подтверждающие цереброваскулярное заболевание.

Однако диагностические критерии сосудистой депрессии до сих пор не получили широкого признания, и сосудистая депрессия не включена в официальные руководства по психиатрии [12].

Пожилые пациенты с депрессией представляют собой неоднородную группу, включающую лиц с «поздней» депрессией, у которых первый депрессивный эпизод возникает после 60 лет, и лиц с «ранней» депрессией, у которых уже был депрессивный эпизод в жизни.

Повреждение сосудов головного мозга может способствовать развитию депрессии через нарушения в областях, участвующих в регуляции настроения, в частности, подкорковых областей [13, 14]. Этот механизм может быть особенно актуален у пожилых людей без депрессии в анамнезе (депрессии с поздним началом), предполагая наличие сосудистой депрессии, как специфического подтипа, хотя, стоит отметить, что такого рода исследования в основном были сосредоточены на поздних стадиях цереброваскулярных заболеваний, когда необратимое повреждение мозга уже было очевидным [12, 15].

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) и депрессия в позднем возрасте — еще одно частое сочетание: у лиц с СД-2 риск депрессии в два раза выше, по сравнению с лицами без СД-2. Более того, у людей с депрессией в 1,5 раза выше риск развития СД-2 [16].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между СД-2 и депрессией в позднем возрасте, включают психосоциальные факторы, такие как, бремя диабета и дистресс, а также биологические факторы, включая центральную резистентность к инсулину и микрососудистую дисфункцию [17, 18].

Взрослые пациенты с СД-2 подвергаются повышенному риску развития определенных церебральных или психических расстройств, таких как инсульт, деменция и депрессия [19]. Хотя эти нарушения обычно не считаются классическими микрососудистыми осложнениями СД, появляется все больше доказательств того, что микроциркуляторное русло участвует в регуляции многих церебральных процессов, при нарушении которых повышается риск развития лакунарных и геморрагических инсультов, когнитивной дисфункции и депрессии. Все большее количество данных наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что связанная с диабетом микрососудистая дисфункция связана с более высоким риском инсульта, когнитивной дисфункции и депрессии и является одним из ключевых механизмов, лежащих в их основе [20].

Микрососудистая дисфункция является широко распространенным явлением у людей с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, церебрально-микрососудистая дисфункция проявляется уже у пациентов с преддиабетом, что позволяет предположить, что процессы церебрально-микрососудистых заболеваний начинаются до развития СД. Основными факторами церебрально-микрососудистой дисфункции, связанной с диабетом, являются гипергликемия, ожирение, резистентность к инсулину и гипертония.

Микрососудистая дисфункция, независимо от причины возникновения, может способствовать развитию депрессии. Она включает повышенную гематоэнцефалическую проницаемость и нарушенную регуляцию перфузии крови с нарушением нейрососудистого взаимодействия и церебральной ауторегуляции. А именно:

— повышенная проницаемость элементов крови для мозга приводит к утечке воспалительных белков и других компонентов плазмы в периваскулярное пространство;

— нейрососудистое взаимодействие включает сложное взаимоотношение между различными клетками (нейронами, астроцитами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками) и различными нейромедиаторами;

— дисфункция каждого из этих компонентов может способствовать нарушению нейрососудистой связи, как эндотелиальная, так и нейрональная дисфункция может приводить к снижению высвобождения оксида азота эндотелиального или нейронального происхождения, что приводит к нарушению расширения сосудов;

— церебральная ауторегуляция — это способность цереброваскулярной сети поддерживать по-

стоянный уровень глобальной перфузии головного мозга, несмотря на изменение артериального давления [21–23].

Доказательства наличия повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера при депрессии у людей получены при биохимических исследованиях, в которых оценивается отношение альбумина спинномозговой жидкости к уровню сывороточного альбумина, который известен как коэффициент альбумина. В исследованиях обнаруживается более высокий коэффициент альбумина среди пожилых пациентов с депрессией, чем среди пожилых людей без депрессии, а более высокий коэффициент альбумина был связан с суицидальным поведением. Кроме того, посмертные исследования выявляют наличие структурных изменений гематоэнцефалического барьера при депрессии [24–26]. Такого рода нарушения могут привести к очаговому повреждению головного мозга, которое может нарушить нейронные цепи, участвующие в регуляции настроения, способствовать возникновению клинических симптомов депрессии и негативно влиять на действие антидепрессантов [27].

В литературе обычно обсуждают умеренные и тяжелые когнитивные расстройства, тогда как субъективное когнитивное снижение (СКС) упоминается нечасто, хотя на данной стадии когнитивного снижения пациенту возможно помочь максимально эффективно. СКС относится к субъективным ощущениям пациента, может вызывать беспокойство у пациентов, приводя к ухудшению качества жизни и увеличению использования медицинских услуг [28]. Очень важно, что СКС связано с депрессией, тревогой и психосоциальными стрессорами, что определяет некоторую общность патогенетических механизмов развития. Сообщается, что при СКС наблюдаются изменения в мозге, аналогичные тем, которые наблюдаются при болезни Альцгеймера [29, 30].

Нейровизуализация используется для неинвазивной диагностики изменений структуры головного мозга, в частности, у пациентов с СД-2, и демонстрирует уменьшение объема серого вещества и потерю целостности аксонов [31]. Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) — это метод обследования, который позволяет оценивать пучки волокон белого вещества головного мозга (БВМ), оценивать их целостность и выявлять микроструктурные аномалии [32]. По сравнению с традиционной магнитно-резонансной томографией (МРТ), ДТВ, по-видимому, является более чувствительным биомаркером снижения когнитивных способностей, вызванного старением и аксиальной диффузией [33]. ДТВ демонстрирует, что у пациентов с СД-2 имеются структурные изменения в БВМ на ранней стадии, которые могут лежать в основе СКС. С увеличением продолжительности заболевания степень повреждения БВМ увеличивается. Оценка параметров ДТВ у пациентов с СД-2 демонстрирует корреляцию с уровнем

гликированного гемоглобина, когнитивными показателями и продолжительностью заболевания, и это отражает изменения БВМ у пациентов с СД-2 до того, как им будут диагностированы когнитивные нарушения по результатам обычных нейропсихологических тестов [34].

Нейрокогнитивные нарушения при СД-2 проявляются снижением производительности вербальной и невербальной памяти, как непосредственной, так и отсроченной памяти, исполнительных функций, внимания, зрительно-пространственных и психомоторных показателей, скорости обработки информации [35, 36]. Это связано с такими патологическими процессами, как:

- токсичность глюкозы
- воспаление
- окислительный стресс
- резистентность к инсулину
- разрушение гематоэнцефалического барьера
- церебральные макро- и микрососудистые заболевания.

В совокупности эти процессы приводят к дезинтеграции и разрушению миелиновой оболочки, вызывая изменения когнитивных функций [37, 38].

По данным исследователей, тревога и депрессия часто сопровождаются хроническим болевым синдромом. При этом тревожно-депрессивные расстройства усиливаются, если в течение длительного времени не удается выяснить причину болевого синдрома или эффективно его купировать [39]. Усиление тревоги и депрессии способствует усугублению болевого синдрома, формируя патологический порочный круг [40]. Известно, что у пациентов, страдающих от боли, депрессия встречается в 5–85 % случаев, а депрессия без боли встречается в 5–10 % случаев. Сочетание тревоги и депрессии у пациентов с хронической болью достигает 23 % [41].

Тревога, депрессия, хроническая боль и нарушение когнитивных функций часто сочетаются между собой у пациентов разного возраста, в том числе пожилых, имеющих соматические заболевания, и наиболее часто это сердечно-сосудистая патология и СД-2. Как ранее отмечалось, у таких пациентов вызывает сложности лечение депрессивных и тревожных расстройств, ввиду многофакторности патогенеза и низкой эффективности антидепрессантов. Поэтому при сочетанной патологии, для профилактики полипрагмазии, необходимо искать препараты, которые воздействуют комплексно, влияя на многие звенья патогенеза развития когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств.

В этом отношении очень перспективным представляется ипидакрин (Ипидакрин-СЗ, Северная Звезда) — антихолинэстеразный препарат, активирующий регенерацию и реиннервацию. Применение ипидакрина стимулирует регенераторный спраунтинг, который необходим для образования новых синапсов, восстановления нервно-

мышечной передачи и улучшения проведения по нерву [42]. Благодаря оригинальному механизму действия, ипидакрин оказывает как периферическое, так и центральное влияние. Избирательная блокада калиевых каналов, а также активности ацетилхолинэстеразы, способствует увеличению вхождения ионов кальция в пресинаптическую терминаль аксона. Это обеспечивает выход большего количества ацетилхолина в синаптическую щель, что облегчает передачу возбуждения в синапсе. За счет удлинения периода реполяризации пресинаптической мембраны ипидакрин способен блокировать эктопические очаги и эфалгическую передачу возбуждения, являющиеся причиной развития парестезий, крампи и других компонентов нейропатической боли [43].

В исследованиях по изучению клинической эффективности ипидакрина у больных с заболеваниями периферической нервной системы, в том числе у пациентов с СД-2, отмечается не только выраженное обезболивающее действие на фоне хорошей переносимости препарата, но и уменьшение проявлений симптомов депрессии, тревоги, улучшение когнитивных функций [42–47].

В работе Авакяна Г.Н. и соавт. продемонстрирована обезболивающая эффективность ипидакрина у пациентов с мононейропатиями [42]. В исследовании Живолупова С.А. и соавт. доказана клиническая значимость применения ипидакрина в комплексном лечении радикулопатий [43]. В работе Суслиной З.А. и соавт. рекомендовано назначение ипидакрина пациентам с неврологическими проявлениями опоясывающего герпеса [44].

Эффективность ипидакрина оценивалась в российском исследовании при добавлении его к традиционной терапии пациентам с туннельными синдромами (ТС). В исследование вошли 92 пациента с верифицированным диагнозом ТС. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на основную группу ($n = 50$), в терапию которой был включен ипидакрин, и группу сравнения ($n = 42$), получавшую традиционную терапию. Пациентам проводилось обследование, включающее клинический неврологический осмотр, провокационные тесты, опросники для оценки боли (ВАШ, DN4, Pain Detect, Pain Disability Index), оценку по шкале депрессии Бека, опроснику Спилбергера для оценки реактивной и личностной тревоги, электронейромиографию. Большинство (80 %) обследованных пациентов — с легкими ТС без мышечной слабости и амиотрофий. В основной группе отмечалось статистически значимое снижение гипестезии, нормализация результатов провокационных тестов, увеличение амплитуд S-ответов, а также скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам исследованных нервов. У пациентов, получающих традиционную терапию в сочетании с ипидакрином, при исследовании через 4 недели была зарегистриро-

вана достоверная положительная динамика как по клиническим, нейрофизиологическим, так и по психоэмоциональным показателям, не требующая применения психоактивных препаратов [48].

В другом исследовании с участием 56 пациентов (средний возраст $61,7 \pm 4,3$ года) коллектив авторов изучал повышение эффективности лечения когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и СД-2. В качестве дополнительной терапии к стандартному базисному антигипертензивному и гипогликемическому лечению для коррекции когнитивной функции у этой категории коморбидных пациентов была добавлена комбинация ипидакрина и фенибуты. Через месяц после начала терапии выявлено улучшение психоэмоционального состояния и психометрических показателей, что проявлялось повышением концентрации внимания, памяти, психомоторных функций, речевой активности вместе с нормализацией артериального давления и метаболических показателей [49].

Таким образом, для эффективного вмешательства в такие патологические процессы как тревожно-депрессивное расстройство или когнитивное снижение, крайне важно определить механизмы, на которые можно воздействовать на ранней стадии заболевания, прежде чем произойдет необратимое повреждение. Перспективным лекарственным средством для такого многогранного вмешательства у пациентов с коморбидной патологией можно считать ипидакрин. В российской клинической практике применяется препарат с торговым наименованием Ипидакрин-СЗ (Северная Звезда) в таблетированной лекарственной форме с содержанием действующего вещества 20 мг, по 50 и 100 таблеток в упаковке. Ипидакрин-СЗ (Северная Звезда) демонстрирует клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности у коморбидных пациентов с болевым синдромом на фоне психосоматической патологии. В мировом медицинском сообществе продолжают масштабные молекулярно-биологические и клинические исследования ведущей роли ацетилхолина в комплексном сохранении ментального здоровья и поддержании активного долголетия. И есть все основания предполагать, что клинические сферы применения ингибиторов антихолинэстеразы будут расширяться.

Литература

- Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J., Baxter A.J., Ferrari A.J., Erskine H.E., et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. (2013) 382:1575–86. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6
- Steel Z., Marnane C., Iranpour C., Chey T., Jackson J.W., Patel V., et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol*. (2014) 43:476–93. doi: 10.1093/ije/dyu038
- Patel V., Saxena S., Lund C., Thornicroft G., Baingana F., Bolton P., et al. The lancet commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. (2018) 392:1553–98. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31612-X
- Ghosh N., Mohit A., Murthy R.S. Mental health promotion in post-conflict countries. *J R Soc Promot Health*. (2004) 124:268–70. doi: 10.1177/146642400412400614
- Charara R., Forouzanfar M., Naghavi M., Moradi-Lakeh M., Afshin A., Vos T., et al. The burden of mental disorders in the Eastern Mediterranean region, 1990–2013. *PLoS ONE*. (2017) 12:e0169575. doi: 10.1371/journal.pone.0169575
- Kok R.M., Reynolds 3rd, C.F. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017; 317: 2114–2122.
- Chachamovich E., Fleck M., Laidlaw K., Power M. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist*. 2008; 48: 593–602.
- Calati R., Salvina Signorelli M., Balestri M., Marsano A., De Ronchi D., Aguglia E., Serretti A. Antidepressants in elderly: Metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2013; 147: 1–8.
- Coupland C., Dhiman P., Morriss R., Arthur A., Barton G., Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: Population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d4551.
- Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: Mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013; 18: 963–974.
- Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств. *Русский медицинский журнал*. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5. № 10. С. 648–653.
- Aizenstein H.J., Baskys A., Boldrini M., Butters M.A., Diniz B.S., Jaiswal M.K. et al. Vascular depression consensus report — A critical update. *BMC Med*. 2016; 14: 161.
- Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., Campbell S., Silbersweig D., Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54: 915–922.
- Taylor W.D., Steffens D.C., Krishnan K.R. Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 60: 1299–1303.
- Alexopoulos G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019; 9: 188.
- vanSloten T., Schram M. Understanding depression in type 2 diabetes: A biological approach in observational studies. 2018; 7 (F1000 FacultyRev–1283).
- Lyra E Silva N.M., Lam M.P., Soares C.N., Munoz D.P., Milev R., De Felice F.G. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 57.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Неврологические осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2019. № 9. С. 40–44.
- Degen C., Toro P., Schönknecht P., Sattler C., Schröder J. (2016). Diabetes mellitus Type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 240 42–46. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.009
- vanSloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications

- of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Apr;8(4):325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32135131.
21. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: Mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 684-696.
 22. Kisler K., Nelson A.R., Montagne A., Zlokovic B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18: 419-434.
 23. Novak V., Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 686-698.
 24. Gudmundsson P., Skoog I., Waern M., Blennow K., Pálsson S., Rosengren L., Gustafson D. The relationship between cerebrospinal fluid biomarkers and depression in elderly women. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007; 15: 832-838.
 25. Bechter K., Reiber H., Herzog S., Fuchs D., Tumani H., Maxeiner H.G. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: Identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res.* 2010; 44: 321-330.
 26. Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Kana V., Wang V.X., Bouchard S. et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci.* 2017; 20: 1752-1760.
 27. Empana J.P., Boutouyrie P., Lemogne C., Jouven X., van Sloten T.T. Microvascular Contribution to Late-Onset Depression: Mechanisms, Current Evidence, Association With Other Brain Diseases, and Therapeutic Perspectives. *Biol Psychiatry.* 2021 Aug 15;90(4):214-225. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.04.012
 28. Котова О. В., Зуйкова Н. Л., Палин А. В., Фролова В. И., Гушанская Е. В., Салынец И. В., Медведев В. Э. Психопатологические расстройства при хронической ишемии мозга: возможности профилактики // *Лечащий Врач.* 2021; 5 (24): 22-26. doi: 10.51793/OS.2021.15.98.005
 29. Hong Y. J., Park K. W., Kang D. Y., Lee J. H. (2019). Prediction of Alzheimer's Pathological Changes in Subjective Cognitive Decline Using the Self-report Questionnaire and Neuroimaging Biomarkers. *Dement. Neurocogn. Disord.* 18 19–29. doi: 10.12779/dnd.2019.18.1.19
 30. Vale F. A. C., Balieiro A. P., Jr., Silva-Filho J. H. (2012). Memory complaint scale (MCS). Proposed tool for active systematic search. *Dement. Neuropsychol.* 6 212–218. doi: 10.1590/s1980-57642012dn06040004
 31. Li Y., Liang Y., Tan X., Chen Y., Yang J., Zeng H., et al. (2020). Altered Functional Hubs and Connectivity in Type 2 Diabetes Mellitus Without Mild Cognitive Impairment. *Front. Neurol.* 11:1016. doi: 10.3389/fneur.2020.01016
 32. Vaeggemose M., Haakma W., Pham M., Ringgaard S., Tankisi H., Ejskjaer N., et al. (2020). Diffusion tensor imaging MR Neurography detects polyneuropathy in type 2 diabetes. *J. Diab. Compl.* 34:107439. doi: 10.1016/j.jdiacom.2019.107439
 33. Schiavone F., Charlton R. A., Barrick T. R., Morris R. G., Markus H. S. (2009). Imaging age-related cognitive decline: A comparison of diffusion tensor and magnetization transfer MRI. *J. Magn. Reson. Imag.* 29 23–30. doi: 10.1002/jmri.21572
 34. Karvani M, Simos P, Stavrakaki S, Kapoukranidou D. Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2019 Dec;18(4):523-534. doi: 10.1007/s42000-019-00128-2
 35. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Сахарный диабет и диабетическая полиневропатия: роль витаминов группы В. *Терапия.* 2021. Т. 7. № 4 (46). С. 147-154. DOI: 10.18565/therapy.2021.4.147-154
 36. Sanjari Moghaddam H., Ghazi Sherbaf F., Aarabi M. (2019). Brain microstructural abnormalities in type 2 diabetes mellitus: A systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Front. Neuroendocrinol.* 55:100782. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100782
 37. Viazzi F., Piscitelli P., Giorda C., Ceriello A., Genovese S., Russo G., et al. (2017). Metabolic syndrome, serum uric acid and renal risk in patients with T2DM. *PLoSOne* 12:e0176058. doi: 10.1371/journal.pone.0176058
 38. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволенко Е.П. Хроническая боль и депрессия. *Лекарственный вестник.* 2016;10(1):3-10.
 39. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110-117.
 40. Williams D.A. The importance of psychological assessment in chronic pain. *Curr Opin Urol.* 2013;23(6):554-559. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283652af1>
 41. Шаров М.Н., Степанченко О.А., Суслина З.А. Современный опыт применения антихолинэстеразных препаратов в неврологии. *Лечащий врач.* 2008;5:91-94.
 42. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электроэнцефалографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(9):9-17.
 43. Живолупов С. А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. *Журнал неврологии и психиатрии,* 8, 2014. с. 25–31.
 44. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Синева Н. А., Водопьянов Н. П. Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. — М.: Практика, 2014. — 72 с.
 45. Живолупов С.А., Шапкова Е.Ю., Самарцев И.Н. и др. Влияние нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111: 4: 31–36.
 46. Широков В.А., Бахтерева Е.В., Лейдерман Е.Л. Фокальные невропатии: новые возможности лекарственной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111: 6: 49–52.
 47. Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Пенкина А.И., Гусейнов С.С. Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554
 48. Меркулов Ю.А., Магомедова А.М., Биглова А.Н., Гамбург А.М., Ташанова Б.А., Меркулова Д.М. Компрессия нервов и чувств: ипидакрин как свет в конце туннеля. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):31–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102131>
 49. Osovskaya N.Y., Knyazkova I.I., Kuzminova N.V., Mazur Y.V., Shchepina N.V. Therapeutic approaches to the correction of cognitive impairment in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2438-2442.