

Неевклидова неврология: боль и когнитивные нарушения

В.В. Захаров,

д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель центра диагностики и лечения нарушений памяти. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

И.М. Шугурова,

канд. биол. наук.

ФГБУ институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра Курчатовский институт, 123182, г. Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2.

Нарушения в сфере высших мозговых функций — наиболее частое неврологическое расстройство, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, которое имеет тенденцию к ухудшению на фоне хронического болевого синдрома. Хронический болевой синдром и когнитивные нарушения часто сопровождаются эмоциональными расстройствами в виде нарушений тревожного и депрессивного спектра. Холина альфосцерат (Церетон®), обладая доказанным нейропротективным и нейротрофическим действием, клинически эффективен при данной сочетанной патологии. На фоне ступенчатой терапии Церетоном® улучшаются все когнитивные показатели, стабилизируется эмоциональный фон и улучшается качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, когнитивные нарушения, депрессия, терапия, холина альфосцерат, Церетон®.

Non-Euclidean neurology: pain and cognitive impairment

V.V. Zakharov,

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Center for Diagnosis and Treatment of Memory Disorders.

The I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2.

I.M. Shugurova,

cand. biol. sciences.

Institute of Molecular Genetics of the National Research Center Kurchatov Institute, 123182, Moscow, Academician I.V. Kurchatov Square, 2.

Disorders in the field of higher brain functions are the most common neurological disorder, especially in elderly and senile patients, which tends to deteriorate against the background of chronic pain syndrome. Chronic pain syndrome and cognitive impairment are often accompanied by emotional disorders in the form of disorders of the anxiety and depressive spectrum. Choline alfoscerate (Cereton), having a proven neuroprotective and neurotrophic effect, is clinically effective in this combined pathology. Against the background of step therapy, Cereton improves all cognitive indicators, stabilizes the emotional background and improves the quality of life of patients.

Keywords: chronic pain syndrome, cognitive impairment, depression, therapy, choline alfoscerate, Cereton.

Гнозис (gnosis, греч.) — узнавание. При помощи чувственного (обоняние, зрение, вкус, осязание, слух) восприятия, человек способен к узнаванию окружающих предметов.

Праксис (praxis, греч.) — способность к выполнению целенаправленных произвольных движений и действий.

«Кто понимает, что такое боль, тот знает медицину»

William Osler (1849–1919)

Взаимодействие человека с окружающим миром возможно благодаря когнитивным функциям, представляющим собой сложно организованную деятельность головного мозга, которая обеспечивает восприятие, память, внимание, двигательные навыки, речь, планирование и контроль. Нарушения в сфере высших мозговых функций — наиболее частое неврологическое расстройство, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [1]. По данным российского исследования «Прометей», на амбулаторном приеме у невролога когнитивные нарушения были выявлены у 70 % пожилых больных, причем в 25 % случаев они достигали значительной выраженности [2]. Еще одна распространенная причина обращения к врачу в системе первичной медицинской помощи — это болевой синдром, диагностируемый у 40 % пациентов [3]. Распространенность хронической боли в популяции достигает 40–49 % [4].

Влияние хронического болевого синдрома на когнитивные функции

Являются ли когнитивные нарушения и хронические болевые синдромы параллельными неврологическими пространствами? Или у них есть точки пересечения?

Хронический болевой синдром негативно влияет на когнитивные функции, и это подтверждено данными многочисленных исследований [5–7]. Пациенты с хроническим болевым синдромом различной локализации часто предъявляют жалобы когнитивного характера: на забывчивость, трудности концентрации, повышенную утомляемость при умственной работе [8–10]. Хроническая боль чаще всего ассоциирована с расстройствами внимания, темпа познавательной деятельности, планирования и контроля, оперативной памяти.

Хронический болевой синдром и когнитивные нарушения часто сопровождаются эмоциональными расстройствами в виде нарушений тревожного и депрессивного спектра [11–13]. Систематический анализ 28 исследований [14] свидетельствует о наличии у больных с хрониче-

ским болевым синдромом когнитивных и эмоциональных нарушений, возможно, связанных с изменениями в определенных церебральных областях по данным функциональной нейровизуализации.

В исследовании McCracken L.M. и Iverson G.L. приведены данные о когнитивных функциях 275 пациентов в возрасте от 32,8 до 60,4 лет с хроническим болевым синдромом с отсутствием в анамнезе черепно-мозговых травм и неврологической патологии [15]. Особое внимание авторами работы было уделено предикторам когнитивных жалоб. Пациенты заполнили анкету с описанием когнитивных проблем и информацией о выраженности болевого синдрома, локализации боли, наличии депрессивных симптомов, повышенной тревожности, качестве сна и принимаемых лекарственных средств. Наиболее частой когнитивной жалобой была забывчивость (23,4 %), трудности с выполнением повседневных задач (20,5 %), сложности с концентрацией внимания (18,7 %). Более половины пациентов, принимавших участие в исследовании (54 %), сообщили о когнитивных проблемах. Основными предикторами когнитивных нарушений, по итогам статистического анализа данных исследования, стали депрессивные расстройства (29 % вариабельности когнитивных жалоб), интенсивность болевого синдрома и повышенная тревожность [15].

Депрессия —

предиктор когнитивных нарушений

По данным American Center Health Study распространенность депрессии в различных возрастных группах приблизительно одинакова: 18–29 лет — 21 %; 30–44 лет — 16,8 %; 45–64 лет — 18,4 %; 65 и старше — 18,4 % [17]. Легкой, умеренной или выраженной депрессией страдает от 16,8 до 21 % населения независимо от возраста, но у каждой возрастной категории есть свои особенности. Концепция «депрессии позднего возраста» описывает это состояние как снижение фона настроения, но без выраженной тоски, подавленности и чувства вины.

В психическом статусе преобладают ангедония, апатия, соматические симптомы, такие как хроническая боль, неприятные физические ощущения, нарушения сна и когнитивные трудности [18].

Считается, что цереброваскулярная патология ответственна более чем за 50 % случаев депрессии у стационарных и амбулаторных пациентов пожилого возраста [19]. По данным Bruce M.L. и соавт., среди эпизодов депрессии, впервые возникших у пациентов старше 65 лет, к сосудистым относятся до 71 % [20]. Принято считать, что сосудистая депрессия вызывается поражением белого вещества, в том числе специфических проводящих путей, циркуляция возбуждения в которых участвует в управлении поведением и эмоциями. К таким структурам относятся левый верхний продольный пучок, проекционные пути поясной извилины, проекционные волокна лобной доли к мозолистому телу, связи лобной коры с лимбической системой [21]. Поражение как глубинных, так и более поверхностных отделов белого вещества увеличивает риск возникновения депрессивных симптомов [22]. При этом прослеживается связь между объемом поражения белого вещества головного мозга и риском развития депрессии [23]. Park J.H. и соавт. проанализировали истории болезней 783 пациентов и показали, что лейкоэнцефалопатия 2 и 3 степени по шкале Fascaz увеличивает вероятность развития депрессии в 8,1 раза [24]. Поражение серого вещества головного мозга также увеличивает вероятность развития депрессии [25]. Согласно данным Wu R.H. и соавт., независимым фактором развития сосудистой депрессии являются немые инфаркты в базальных ганглиях [26].

В отечественном исследовании Межмиддиновой С.К. и соавт. [27], результаты которого были опубликованы в 2020 г., также была продемонстрирована корреляция выраженности депрессии по шкале Бэка со стадией лейкоареоза по шкале Fascaz.

*Системное воспаление —
общий патогенетический механизм
при хронических болевых синдромах
и когнитивных нарушениях*

Системное воспаление — типовой, мульти-симптомный, фазовоспецифический патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной

воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани и др. [28]. В литературе имеются данные об общности механизмов патогенеза хронической боли и болезни Альцгеймера, при которых отмечается нарушение норадренергической системы в голубом пятне. Запускается процесс активации микроглии, что, в итоге, приводит к нейрогенному воспалению и развитию микроглиальной дисфункции [29]. В настоящее время активно обсуждается также роль нейровоспаления в развитии лейкоареоза при хронической ишемии мозга. Очевидна также связь системного воспаления с хроническими болевыми синдромами различной локализации.

*Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии
в фармакотерапии когнитивной дисфункции.
Клиническая эффективность холина
альфосцерата*

Важную роль в формировании когнитивных нарушений, в том числе, при нарастающей гипоперфузии мозга, играет дефицит холинергической системы, в том числе, контролирующей нейрональную пластичность. Холинергические нейроны мозга обнаруживают высокую чувствительность к нейротоксическим воздействиям в соответствии с гено- или фенотипической вариабельностью метаболизма ацетилкоэнзима А и ацетилхолина (АХ). Клинико-нейрохимические сопоставления свидетельствуют о том, что в основе большинства симптомов деменции лежит ацетилхолинергический дефицит. В 70–80-е годы прошлого столетия, проведенные нейрохимические исследования показали, что запоминание вербальной и невербальной информации сопровождается активацией холинергической системы, что сочетается со снижением синтеза АХ в головном мозге. Дефицит ацетилхолинергической медиации наблюдается также и при хронической ишемии мозга.

Среди предшественников АХ особое место занимает холина альфосцерат, благодаря его доказанной способности проникать через гематоэнцефалический барьер и становится источником холина для пресинаптических церебральных ацетилхолинергических нейронов. В состав препарата входит 40,5 % стабильного защищенного холина. Холин служит также предшественником глицерофосфата, что стимулирует образование

фосфатидилхолина. Последний восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов, улучшая их пластичность. В экспериментах было установлено, что использование холина альфосцерата предотвращало гибель нервных клеток и патологическую активацию глии, то есть, холина альфосцерат является центральным нейропротектором [30].

Согласно данным метаанализа, посвященного эффективности ноотропных препаратов, холина альфосцерат является наиболее активным из холин-содержащих фосфолипидов в повышении уровня АХ в головном мозге [31]. В нескольких исследованиях сообщалось, что повышение выделения АХ в гиппокампе на фоне приема холина альфосцерата коррелировало с улучшением памяти и внимания, а также субъективных неврологических симптомов (усталость, головокружение) у пациентов с сосудистой деменцией [32].

Холина альфосцерат увеличивает церебральный кровоток, усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга [33]. В клинических исследованиях, посвященных цереброваскулярной патологии, включая мультиинфарктную деменцию, холина альфосцерат продемонстрировал высокую эффективность [32, 34, 35]. Во всех клинических испытаниях лечение холина альфосцератом улучшало когнитивные и психоэмоциональные нарушения (такие как ориентация, устный счет, эмоциональная лабильность, раздражительность, безразличие к окружающей среде и др.), о чем свидетельствуют изменения балльных оценок по соответствующим шкалам [32, 34, 35].

В работе Parnetti L. и соавт. [36] были проанализированы данные тринадцати опубликованных клинических исследований, в которых приняли участие в общей сложности 4054 пациента. В них оценивали применение холина альфосцерата при различных формах когнитивных расстройств дегенеративного, сосудистого или смешанного происхождения с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Гериатрической шкалы клинической оценки компании Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric, SCAG). Анализ полученных данных продемонстрировал достоверное улучшение клинического состояния пациентов на фоне применения холина альфосцерата в отношении

когнитивных симптомов (память, внимание) [36].

Muratorio A. и соавт. [37] было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности и переносимости холина альфосцерата (L-а-глицерилфосфорилхолина) и цитиколина (ЦДФ-холина) в дозах 1000 мг/сут внутримышечно у 112 пациентов с мультиинфарктной деменцией. После 90-дневного курса лечения пациенты находились под наблюдением в течение еще 90 дней для оценки продолжительности эффекта. Методами оценки клинической эффективности были следующие методики: клиническая гериатрическая шкала Сандоз (SCAG Rating Scale), шкала оценки деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS), шкала Блесседа для оценки информации, памяти и концентрации (Blessed Information, Memory, Concentration test, BIMC), шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS), шкала быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2), шкала беглости речи (Word Fluency Test, WFT), а также простое копирование рисунков (Simple Drawing Copy, SDC). Контроль эффективности терапии осуществлялся через 30 дней, в конце лечения и в конце периода наблюдения. У пациентов, получавших холина альфосцерат, в конце лечения отмечалось значительное улучшение когнитивных функций и положительная динамика в эмоционально-поведенческой сфере, а также увеличение степени самостоятельности в повседневной жизни. Это улучшение сохранялось и в конце периода наблюдения. Сравнение клинических результатов терапии холина альфосцератом и цитиколином показало, что более эффективной была терапия холина альфосцератом [37].

*Церетон® — новые формы выпуска
и опыт клинического применения*

Церетон® — единственный отечественный препарат холина альфосцерата, который выпускается в трех лекарственных формах: раствор для внутривенных и внутримышечных инъекций, капсулы и раствор для приема внутрь, что позволяет обеспечить индивидуальный подход к определению оптимальной схемы терапии для каждого пациента [38]. В 2023 г. были зарегистрированы и стали доступны российским врачам новые формы выпуска препарата

Церетон® — капсулы 400 мг №112 и раствор для приема внутрь 120 мг/мл в объеме 30 мл и 100 мл [39, 40]. Новая уникальная форма выпуска — капсулы 400 мг №112 рассчитана на 5 недель терапии, удобна и экономична для пациентов, что обеспечивает комплаенс и повышает эффективность терапии. Капсулы разрешены к применению у детей с 11 лет, раствор для приема внутрь — у детей с 6 лет [39, 40]. На сегодняшний день Церетон® — единственный препарат холина альфосцерата, разрешенный к применению у детей, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата [39–41]. Клиническая эффективность Церетона® была продемонстрирована в исследовании, в котором приняли участие пациенты с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами в возрасте $53,8 \pm 1,3$ года [42]. На момент включения в исследование больные предъявляли жалобы на снижение памяти, трудности запоминания, нарушения концентрации внимания, головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе, общую слабость, повышенную утомляемость и снижение настроения. На основании диагностических критериев шкалы MMSE и HADS (госпитальная шкала депрессии и трево-

ги) у всех пациентов были подтверждены умеренные когнитивные расстройства. В условиях стационара Церетон® назначался в дозе 1000 мг в 200 мл физиологического раствора в течение 15 дней, затем лечение продолжали амбулаторно в дозе 400 мг (1 капсула) 3 раза в день в течение 3 месяцев. В указанных дозах Церетон® оказывал положительное влияние на общее состояние пациентов, снижая выраженность когнитивных нарушений. Субъективно этот эффект пациенты ощущали на 5–6 день терапии, а с 15 дня он становился более заметным и стабильным. На фоне ступенчатой терапии Церетоном® была продемонстрирована достоверная положительная динамика когнитивного статуса (шкала MMSE), а также улучшение показателей по шкалам тревоги и депрессии (шкала HADS) (рис.) [42].

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение Церетона® у пациентов с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями положительно влияет на комплекс клинических проявлений данной патологии с достоверным улучшением памяти, концентрации внимания, гибкости мышления и умственной работоспособности [42].

Церетон®- достоверно улучшает когнитивные функции, снижает показатели тревоги и депрессии у пациентов среднего и пожилого возраста с хронической ишемией мозга



Рис. Положительная динамика когнитивного статуса (шкала MMSE), а также улучшение показателей по шкалам тревоги и депрессии (шкала HADS) на фоне ступенчатой терапии Церетоном®

Заключение

Хронический болевой синдром и когнитивные нарушения — распространенные коморбидные состояния, разделяющие общие факторы риска и взаимно влияющие друг на друга. При ведении пациентов с хроническим болевым синдромом необходимо учитывать когнитивные и эмоционально-поведенческие особенности пациентов. В лечении хронического болевого синдрома следует уделять внимание коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений, поддержанию двигательной активности, а также купировать боль наиболее эффективными и безопасными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Холина альфосцерат является на сегодняшний день одним из наиболее перспективных препаратов в лечении пациентов с умеренными

когнитивными нарушениями сосудистой этиологии. Клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности холина альфосцерата подтверждены результатами зарубежных и отечественных клинических исследований.

Церетон® — единственный отечественный препарат холина альфосцерата, который выпускается в трех лекарственных формах, что позволяет обеспечить индивидуальный подход к определению оптимальной схемы терапии для каждого пациента. Эффективность и безопасность Церетона® подтверждена результатами российских клинических исследований, что позволяет рекомендовать ступенчатую терапию препаратом в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике для коррекции клинических проявлений хронической ишемии мозга.

Литература

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва, «Медпресс-информ», 4 издание, 2014.
2. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. – 2006. - №11. – С.27-32.
3. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001;92:195–200.
4. Crombie I.K. Epidemiology of persistent pain. *Proceedings of the 8-th World Congress on Pain: progress in pain research and management*. Vol. 8. T.S. Jensen et al., eds. Seattle: IASP Press; 1997:53–61.
5. Landrø N.I., Fors E.A., Våpenstad L.L. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*. 2013;154(7):972–977.
6. Eccleston C. Chronic pain and attention: a cognitive approach. *Br J Clin Psychol*. 1994;33(Pt 4):535–547.
7. Weiner D.K., Rudy T.E., Morrow L. et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med*. 2006;7(1):60–70.
8. Morone N.E., Abebe K.Z., Morrow L.A., Weiner D.K. Pain and decreased cognitive function negatively impact physical functioning in older adults with knee osteoarthritis. *Pain Med*. 2014;15(9):1481–1487.
9. Van Dijk G.M., Veenhof C., Lankhorst G.J., Dekker J. Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity and cognitive functioning. *Disabil Rehabil*. 2009;31(20):1685–1691.
10. Schepker C.A., Leveille S.G., Pedersen M.M. et al. Effect of pain and mild cognitive impairment on mobility. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(1):138–143.
11. Hart R.P., Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patient with chronic pain: significance of stress. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:116–126.
12. McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(5):392–396.
13. Severeijns R., Vlaeyen J.W., van den Hout M.A. et al. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain*. 2001;17:165–172.
14. Malfliet A., Coppieters I., Wilgen P.V. et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017;21(5):769–786.
15. McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001 May;21(5):392-6. doi: 10.1016/s0885-3924(01)00267-6. PMID: 11369160.
16. Кукушкин М.Л. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2012; 2:89-94.

17. American Center Health Study <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db379.htm>.
18. Alexopoulos GS, Bruce ML, Silbersweig D, Kalayam B, Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 1999;1(2):68-80.
19. Brodaty H., Luscombe G., Parker G. et al. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology // *J. Affect. Disord*. 2001. Vol. 66. № 2–3. P. 225–236. 30.
20. Bruce M.L., McAvay G.J., Raue P.J. et al. Major depression in elderly home health care patients // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. № 8. P. 1367–1374.
21. Taylor W.D., Zhao Z., Ashley-Koch A. et al. Fiber tract-specific white matter lesion severity findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype // *Hum. Brain Mapp*. 2013. Vol. 34. № 2. P. 295–303.
22. Godin O., Dufouil C., Maillard P. et al. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study // *Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 63. № 7. P. 663–669.
23. Wen M.C., Steffens D.C., Chen M.-K., Zainal N.H. Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 29. № 12. P. 1173–1184.
24. Park J.H., Lee S.B., Lee J.J. et al. Epidemiology of MRI-defined vascular depression: a longitudinal, community-based study in Korean elders // *Affect. Disord*. 2015. Vol. 180. P. 200–206.
25. Disabato B.M., Morris C., Hranilovich J. et al. Comparison of brain structural variables, neuropsychological factors, and treatment outcome in early-onset versus late-onset late-life depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 22. P. 1039–1046.
26. Ribeiz S.R., Duran F., Oliveira M.C. et al. Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 11. P. e80049.
27. Межмиддинова С.К., Захаров В.В., 2020.
28. Гусев Е.Ю. и соавт., Медицинская иммунология, 2009, Т.11, № 2-3, С. 131-140.
29. Cao Song et al. The link between chronic pain and Alzheimer's disease. // *Journal of Neuroinflammation* (2019) 16:204.
30. Tomassoni D., Avola R., Mignini F., Parnetti L., Amenta F. Effect of treatment with choline alphoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats. — *Brain Res.* — 2006. — Vol.1120. — P.183-190.
31. Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., Rea R., Amenta F., Fasanaro A.M. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2012; 4:163-172.
32. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J NeurolSci* 2007; 257:264-269.
33. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 1997;48:649-684.
34. Балунув О.А., Михайлов В.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Эффективность глиатилина в системе реабилитационных мероприятий у постинсультных больных с мнестико-интеллектуальными нарушениями. в сб. «Сосудистая патология нервной системы». — СПб. — 1998. — С.173-174
35. Балунув О.А., Черненко В.П., Михайлов В.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Исследование клинической эффективности глиатилина у больных с мультиинфарктной деменцией в сб. «Неотложная неврология» материалы научно-практической конференции. — Омск. — 1998. — С.7-9
36. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Colinealphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *MechAgeingDev* 2001;122:2041-2055.
37. Muratorio A., Bonuccelli U., Nuti A. и соавт. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с применением холина альфосцерата. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2016;(2):53-60.
38. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%a6%d0%b5%d1%80%d0%b5%d1%82%d0%be%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>
39. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон капсулы 400 мг № ЛСР-005608/09 от 13.10.2022.
40. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон раствор для приема внутрь 120 мг/мл от 20.12.2022.
41. Немкова С.А. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. №6.
42. Пизова Н.В.. Опыт применения Церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;12:78–83.