

Когнитивные нарушения при депрессии и сосудистой патологии



Реверчук И.В.^{1,2}

¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан;

²АНО ДПО «Биоинститут охраны соматопсихического здоровья», Калининград

¹Узбекистан, 140100, Самарканд, ул. Амира Темура, 18; ²Россия, 236038, Калининград, Майский пер., 1

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями (КН) остается актуальной проблемой современной неврологии и психиатрии, что объясняется широкой распространенностью КН, а также прогнозируемым увеличением числа пациентов в будущем. К наиболее часто встречаемым причинам формирования когнитивного дефицита у молодых пациентов относятся депрессивные расстройства, а в пожилом возрасте — сосудистая патология головного мозга, болезнь Альцгеймера и их сочетание. Обсуждаются патофизиологические особенности развития КН при депрессии, а также возможные терапевтические опции, позволяющие подобрать персонализированную терапию и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; нейровоспаление; флувоксамин; идебенон.

Контакты: Игорь Васильевич Реверчук; igor7272igor@gmail.com

Для ссылки: Реверчук ИВ. Когнитивные нарушения при депрессии и сосудистой патологии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):107–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-107-115

Cognitive impairment in depression and cerebrovascular disease

Reverchuk I.V.^{1,2}

¹Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; ²Bioinstitute for Somatopsychiatric Healthcare, Kaliningrad

¹18, Amir Temur St., Samarkand 140100, Uzbekistan; ²1, Mayskiy Lane, Kaliningrad 236038, Russia

The treatment of patients with cognitive impairment (CI) remains an urgent problem of modern neurology and psychiatry due to the widespread prevalence of CI and the predicted increase in the number of patients in the future. Among the most common reasons for the development of cognitive deficits in young patients are depressive disorders, and in the elderly — vascular disease of the brain, Alzheimer's disease and their combination. We discuss pathophysiological features of CI in depression, and possible therapeutic options that allow to choose personalized therapy and improve the quality of life of patients.

Keywords: cognitive impairment; neuroinflammation; fluvoxamine; idebenone.

Contact: Igor Vasilievich Reverchuk; igor7272igor@gmail.com

For reference: Reverchuk IV. Cognitive impairment in depression and cerebrovascular disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(2):107–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-107-115

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой расстройства высших мозговых функций, таких как память, внимание, мышление, восприятие, исполнительные функции и способность к обучению. Эти нарушения имеют широкий спектр проявлений — от легких изменений, практически не влияющих на повседневную жизнь, до тяжелых форм, существенно снижающих качество жизни и самостоятельность пациентов [1]. Распространенность КН значительно варьирует в зависимости от возрастной группы и этиологии. По данным разных исследований, легкие КН встречаются у 20–25%, а деменция — у 5–10% пожилых пациентов [2,3].

Этиологический спектр КН достаточно широк и включает сосудистые, нейродегенеративные, метаболические, психогенные, токсические и посттравматические причины. Среди наиболее распространенных и значимых причин выделяют депрессивные расстройства, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и болезнь Альцгеймера [3–6]. Депрессивные расстройства играют важ-

ную роль в развитии когнитивного дефицита у молодых людей, в то время как ЦВЗ, болезнь Альцгеймера, а также их сочетание являются основной причиной КН у лиц более старшего возраста (обычно 50–60 лет и старше) [7, 8].

Взаимосвязь депрессии и когнитивного дефицита обусловлена не только психологическими и поведенческими факторами, но и нейробиологическими механизмами, такими как нейровоспаление, нарушение нейропластичности и изменения метаболизма нейромедиаторов [9]. В свою очередь КН сосудистого происхождения, как правило, связаны с хронической цереброваскулярной недостаточностью, артериальной гипертензией и последствиями инсультов [10, 11].

Данная статья фокусируется на особенностях диагностики и ведения пациентов с КН, вызванными депрессивными расстройствами и ЦВЗ, учитывая их высокую распространенность и значительную роль в структуре общего когнитивного дефицита.

Причины КН

КН при депрессивных расстройствах могут быть обусловлены целым рядом патофизиологических механизмов. Среди наиболее изученных и клинически значимых факторов выделяют: дисбаланс нейромедиаторных систем (в первую очередь серотонинергической, дофаминергической и норадренергической), нарушение процессов нейропластичности, гиперактивацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением уровня кортизола, нейровоспалительные процессы, окислительный стресс, сосудистые изменения в головном мозге (ГМ) [4, 12, 13]. При обращении пациента с жалобами на снижение когнитивных функций (КФ) необходима последовательная дифференциальная диагностика для определения основной причины КН и выбора адекватной терапии. Первым шагом является уточнение этиологии КН, которая может включать психогенные причины (депрессивные расстройства), сосудистую патологию ГМ, болезнь Альцгеймера или другие возможные причины. В случае выявления психогенных причин (депрессивных расстройств) пациенту подбирается антидепрессант, обладающий выраженным прокогнитивным действием. После редукции депрессивных симптомов проводится повторная оценка КФ. Если когнитивный дефицит сохраняется, пациенту показаны дополнительное обследование и возможная коррекция терапии [14–16]. Если на фоне проводимой терапии КН сохраняются, требуется повторная оценка состояния и коррекция лечебной тактики. В случае, если выявлены иные причины когнитивного дефицита, пациент направляется к профильным специалистам для дальнейшей диагностики и подбора соответствующей терапии.

Механизмы развития КН при депрессии

Среди указанных механизмов особое внимание в настоящее время уделяется роли нейровоспаления как ключевого компонента патогенеза когнитивного дефицита при депрессии (рис. 1). Именно нейровоспаление в последние годы рассматривается в качестве перспективной терапевтической мишени [17–19]. Нейровоспаление — это сложный и многоуровневый процесс, характеризующийся активацией микроглии и астроцитов, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в центральной нервной системе (ЦНС) [20, 21]. Под действием внешних факторов, например хронического стресса, в ЦНС происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [22]. Эти цитокины способны изменять нейротрансмиссию, снижать уровень нейротрофических факторов (например, мозгового нейротрофического фактора — BDNF), нарушать нейрогенез и оказывать влияние на процесс нейропластичности, что напрямую влияет на КФ пациента

[23, 24]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α задействованы в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих сложные когнитивные процессы. Активация микроглии приводит к образованию активных форм кислорода и выделению эксайтотоксичного глутамата, что, в свою очередь, может привести к повреждению и гибели нейронов, способствуя развитию КН [25]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями, демонстрирующими связь между повышением уровней ИЛ6, ФНО α и ИЛ1 β в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с депрессией и снижением их когнитивных способностей, даже вне острого эпизода депрессии [26, 27]. Таким образом, хроническое нейровоспаление не просто сопутствует депрессии, а играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании КН.

В систематическом обзоре М.Т. Fard и соавт. [28] показано, что существует четкая взаимосвязь между уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ6 и С-реактивного белка) и снижением когнитивных способностей. Повышение уровней этих биомаркеров ассоциируется с ухудшением памяти, внимания и исполнительных функций. При этом сохранение КФ у пожилых людей связывают с клеточными механизмами, регулирующими окислительный стресс и репарацию ДНК [29].

Отдельное значение имеет хронический стресс, который способствует формированию устойчивого нейровоспалительного фона. Хронический стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к длительному повышению уровня глюкокортикоидов и катехоламинов, что влечет за собой изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. На ранних этапах отмечается повышение уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, трансформирующего фактора роста β), однако при длительном воздействии хронического стресса происходит активация провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α) [21].

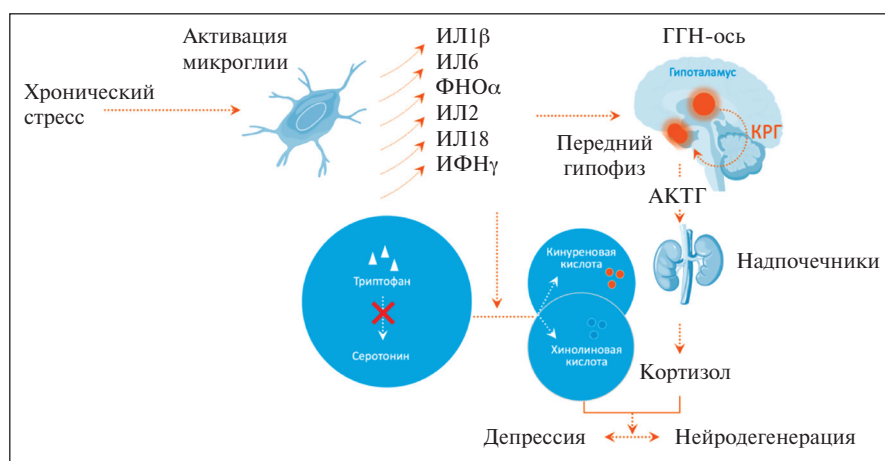


Рис. 1. Нейровоспаление и депрессия [30, 31]¹.

ГГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; ИФН γ — интерферон γ ; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон

Fig. 1. Neuroinflammation and depression [30, 31]

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Это формирует перманентный провоспалительный статус, который усиливает КН и способствует их прогрессированию. Рядом авторов высказывается предположение, что сигма-1-рецепторы могут быть вовлечены в процессы гиперпродукции провоспалительных цитокинов, поэтому воздействие на данный тип рецепторов может потенциально приводить к снижению степени выраженности воспалительного процесса.

Более того, недавние данные позволили расширить понимание патогенеза депрессии до митохондриальной дисфункции, предполагая, что комбинированное воздействие социального стресса на митохондрии и воспаление могут синергически способствовать возникновению депрессии, связанной со стрессом [32]. Митохондриальная дисфункция также рассматривается как одно из возможных патогенетических звеньев развития нейродегенеративных расстройств и деменции, являясь связующим патофизиологическим звеном между депрессией и КН [33]. Депрессивное расстройство представляет собой сложное состояние, способное провоцировать каскад патологических изменений в ГМ, что в конечном счете может привести к развитию деменции (рис. 2). Так, высокий уровень кортизола негативно влияет на нейротрофические факторы (например, BDNF), приводя к нарушению процессов нейрональной регенерации и последующего апоптоза нейронов. Также гиперкортизолемиа может активировать воспалительные процессы низкой интенсивности (low-grade inflammation), которые усиливают нейродегенеративные процессы [34]. Хроническое воспаление активирует ферменты индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) и триптофан-2,3-диоксигеназу (TDO), которые изменяют метаболизм триптофана, снижая образование серотонина (5-НТ) и усиливая продукцию кинуренина. Избыточное образование кинуренина в свою очередь ведет к повышению уровня нейротоксинов, способствующих нейродегенерации и атрофии гиппокампа [35]. Недостаток серотонина приводит к дисфункции серотониновых рецепторов 5-НТ_{2A/2C}. Эта дисфункция, наряду с возрастными факторами, патологическими белками (например, нейро-

фибрилярными клубками — NFTs, β -амилоидом — bA) и генетическими предрасположенностями (например, носительство гена *APOE4*), провоцирует атрофию гиппокампа и КН [36, 37].

Взаимодействие гиперкортизолемиа, нейровоспаления и серотонинергического дефицита формирует сложную цепь патологических процессов, завершающихся атрофией гиппокампа и развитием деменции, а механизмы митохондриальной дисфункции, нейровоспаления и хронического стресса тесно взаимосвязаны и являются ключевыми патогенетическими факторами КН, что определяет их в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

В свете представленных данных становится очевидной важность выбора терапии депрессии, оказывающей одновременно антидепрессивное и противовоспалительное действие, для эффективной коррекции когнитивного дефицита.

Терапевтические опции

В современной клинической практике терапевтические подходы к коррекции КН, сопровождающих депрессивных расстройств, предполагают использование методов, оказывающих одновременно антидепрессивное и прокогнитивное действие. К таким подходам относят фармакотерапию, психотерапию и комбинированные стратегии [38, 39]. Среди фармакологических средств, применяемых в терапии депрессивных расстройств с когнитивным дефицитом, выделяют антидепрессанты, препараты нейрометаболического и сосудистого действия, а также средства с антиоксидантной и противовоспалительной активностью [40, 41].

Наибольшее внимание в клинических рекомендациях уделяется антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), доказавшим эффективность и безопасность в терапии депрессии и сопутствующих КН [42, 43]. Препараты данной группы способствуют коррекции аффективных симпто-

мов, а также улучшают КФ за счет восстановления нейромедиаторного баланса, повышения нейропластичности и снижения активности нейровоспаления [44, 45]. В современных рекомендациях по лечению депрессии обосновывается монотерапия, имеющая приоритет в сравнении с комбинированным лечением, а продолжительность курса лечения антидепрессантами должна составлять не менее 6 мес после достижения ремиссии. Пациенты, у которых не наблюдается эффект от применения двух терапевтических схем (прием отдельных антидепрессантов в течение 6–8 нед без ответа), считаются фармакорезистентными [46]. В этом случае должны быть рассмотрены альтернативные терапевтические опции (например, аугментация другими препаратами, электросудорожная терапия и пр.).

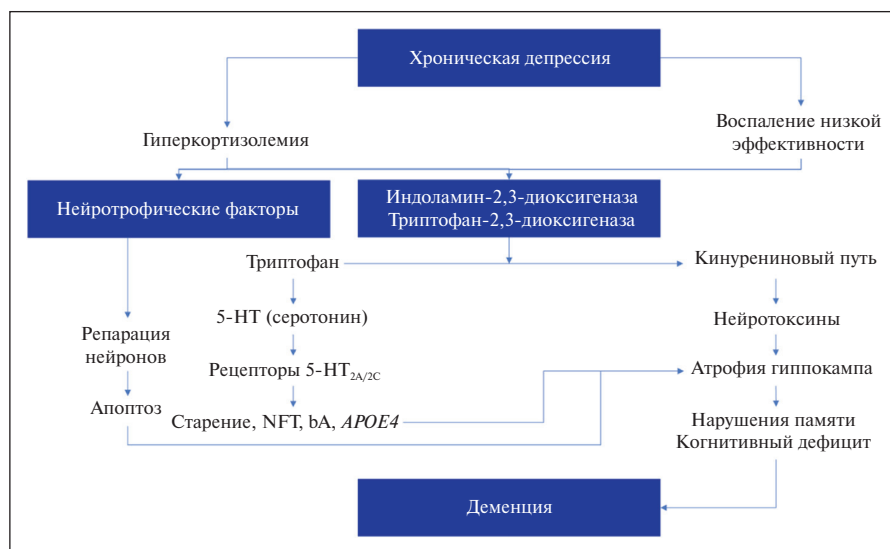


Рис. 2. Возможные связи между хронической депрессией и деменцией [34–37]

Fig. 2. Possible links between chronic depression and dementia [34–37]

В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность монотерапии различными антидепрессантами из группы СИОЗС в отношении улучшения КФ пациентов с депрессивными расстройствами [47, 48]. Однако, согласно современным представлениям, депрессия связана и с нейровоспалением [49, 50], а терапевтическая эффективность антидепрессантов обусловлена различными факторами, в том числе их противовоспалительными свойствами [49, 51].

Далее будут подробно рассмотрены механизм действия и доказательная база прокогнитивного эффекта флувоксамина, единственного СИОЗС, чей прокогнитивный эффект отдельно подчеркнут в обновленных Клинических рекомендациях Российского общества психиатров по терапии депрессивных расстройств (2024) [46], а также препарата идебенон, отмеченного в рекомендациях Российского общества психиатров по терапии когнитивных расстройств (2024) [14].

Флувоксамин и его прокогнитивные эффекты

При терапии депрессивных расстройств с выраженным когнитивным дефицитом особое значение приобретает выбор антидепрессанта, который сочетает в себе способность не только эффективно корректировать уровень серотонина, но и оказывать дополнительный прокогнитивный эффект [52]. Несмотря на то что все СИОЗС в разной степени улучшают серотонинергическую нейротрансмиссию, далеко не все препараты этой группы оказывают значимое позитивное влияние на КФ пациентов. Флувоксамин является единственным из шести зарегистрированных в Российской Федерации СИОЗС, прокогнитивный эффект которых отдельно подчеркивается в Клинических рекомендациях по терапии депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства (2024) [46]. Исследования показывают: флувоксамин улучшает КФ при депрессии, что способствует стабилизации ремиссии и улучшению социальной адаптации пациентов [53].

В ряде исследований установлено, что флувоксамин обладает свойствами агониста при воздействии на сигма-1-рецепторы [54, 55] и влияет на обмен мелатонина, что приводит к улучшению сна у пациентов с депрессией [56]. Следует отметить, что флувоксамин обладает самым высоким среди антидепрессантов из группы СИОЗС сродством к сигма-1-рецепторам, вовлеченным в процессы нейропротекции и нейропластичности нейронов, что может объяснять его выраженный прокогнитивный эффект.

Так, у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством применение оригинального флувоксамина в течение 24 нед привело к статистически значимому улучшению показателей времени выполнения всех компонентов словесно-цветового теста Струпа, суммарного значения оценки по Батарее тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB; $p < 0,001$) и четырех из шести компонентов FAB ($p < 0,0057$), а также суммарного значения по модифицированной Адденбрукской когнитивной шкале (Addenbrooke's Cognitive Examination, revised, ACE-R; $p < 0,001$) и каждого отдельного компонента ACE-R ($p < 0,02$), кроме речевой активности [57].

Таким образом, флувоксамин воздействует на КН при помощи двух механизмов [55, 58, 59]:

- Флувоксамин обладает высоким сродством к сигма-1-рецепторам, выступая их мощным агонистом. Связывание с этими рецепторами способствует нейрогенезу и улучшению КФ, включая память и обучаемость.
- Активация сигма-1-рецепторов флувоксином оказывает противовоспалительное действие, снижая выработку провоспалительных цитокинов. Это способствует уменьшению степени выраженности воспалительных процессов, связанных с нейродегенерацией и КН. Таким образом, флувоксамин может модулировать воспалительные реакции, что положительно сказывается на КФ.

В исследованиях показаны прокогнитивные эффекты флувоксамина как *in vitro*, так и в исследованиях на животных и у пациентов с депрессивными расстройствами и КН. В частности, флувоксамин эффективно подавлял экспрессию генов *ICAM1*, *VCAM1*, *COX2* и *iNOS*, связанных с воспалением, в эндотелиальных клетках человека и макрофагах, в которых воспалительные процессы были стимулированы при помощи липополисахаридов [59]. Данные эффекты, полученные *in vitro*, были подтверждены в экспериментах на крысах, которым внутривенно вводили флувоксамин в дозах 25 и 50 мг/кг перед инъекцией каррагинана, вызывающего активацию воспалительного процесса. Авторы отдельно подчеркивают, что противовоспалительный эффект флувоксамина был аналогичен противовоспалительному эффекту дексаметазона. В другом исследовании оригинальный флувоксамин снижал выраженность ангедонии за счет высокого сродства к сигма-1-рецепторам [60]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в рамках исследования с участием 65 пациентов с большим депрессивным расстройством и 34 участников из контрольной группы. Было показано, что прием флувоксамина в течение 2 мес приводил не только к уменьшению симптомов депрессии и степени выраженности ангедонии, но и к снижению уровня ИЛ6, что может иметь значение в контексте нейровоспаления и связи депрессивных расстройств с КН [61]. В исследовании А.Е. Боброва и соавт. [53] с участием 50 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством использование оригинального флувоксамина (Феварин®) способствовало стабилизации состояния, отмечалось улучшение исполнительных функций, включая избирательное внимание и тормозной контроль, а также восстановление скорости ассоциативных процессов.

Идебенон в терапии КН

Пациенты с додементными КН требуют комплексного подхода к терапии, направленного на несколько ключевых патогенетических механизмов одновременно. Это связано с тем, что когнитивные и поведенческие нарушения взаимосвязаны и имеют общие патофизиологические механизмы, такие как снижение энергетического обмена, нарушение нейрональной пластичности и дисбаланс нейромедиаторных систем. Поэтому при решении задач терапии когнитивных и поведенческих нарушений необходимо восстановить энергетический метаболизм

клеток ГМ, защитить здоровые нейроны, восстановить поврежденные и улучшить связь между ними, а также восстановить работу нейромедиаторов между нейронами. Особенно важно учитывать этот факт у женщин в перименопаузе, поскольку физиологическое снижение уровня эстрогенов дополнительно усугубляет уже имеющиеся когнитивные и поведенческие проблемы, обусловленные хроническим ЦВЗ.

Инновационным в данном случае направлением является патогенетически обоснованное применение препарата идебенона с целью терапии КН и поведенческих нарушений. Идебенон в суточной дозе 90 мг отдельно отмечен в клинических рекомендациях по терапии КН 2024 г. (рис. 3) [14].

Идебенон — низкомолекулярный препарат, способный проникать через внешнюю мембрану митохондрий для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) на внутренней мембране [62]. Он представляет собой ключевой компонент в синтезе АТФ, что является его отличительной чертой по сравнению с некоторыми другими препаратами. Идебенон обладает антиоксидантными свойствами, замедляя перекисное окисление липидов и предохраняя мембраны нейронов и митохондрий от повреждений. Также он способствует синтезу NGF-фактора, нейромедиаторов норадреналина, ацетилхолина, дофамина, серотонина. Это поддерживает жизнеспособность и пластичность нейронов, а также предотвращает их гибель. Влияние идебенона на уровень нейромедиаторов может вносить вклад в его комплексное действие при КН. Препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и обладает мембраностабилизирующим действием, защищая мембраны. Кроме того, препарат способствует повышению энергетического потенциала нейронов и улучшению их функционирования [63]. Идебенон характеризуется отсутствием значимых межлекарственных взаимодействий и минимальным риском побочных эффектов со стороны ЦНС, что важно для пациентов с multimorbidity. Прием идебенона не требует коррекции дозы при сопутствующих артериальной гипертензии или сахарном диабете, а также не ухудшает состояние при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, артериальной гипотензии, нефролитиазе, подагре или гиперурикемии [64].

В клинических исследованиях у пациентов с различными типами КН идебенон показал себя как препарат с высоким профилем эффективности и безопасности. Исследования показывают, что трехмесячный курс терапии идебенонем приводит к устойчивым улучшениям КФ

и поведенческих симптомов. Кроме того, отмечается сохранение терапевтического эффекта после прекращения терапии. Так, в двойном слепом рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с участием 104 пациентов с мультиинфарктной деменцией от легкой до умеренной степени терапия идебенонем 90 мг/сут в течение 90 дней положительно влияла на кратко- и долгосрочную память, внимание, ориентацию в пространстве и вербальное понимание по сравнению с плацебо, а эффекты сохранялись в течение месяца после отмены терапии. Не регистрировалось серьезных побочных реакций [65]. Аналогичные результаты были показаны в другом исследовании с участием 108 пациентов с мультиинфарктной деменцией [66]: на фоне терапии идебенонем в дозе 90 мг/сут было зарегистрировано значимое улучшение КФ, особенно памяти и внимания, а эффект от лечения сохранялся после завершения терапии. Переносимость препарата также оценивалась как хорошая.

В другом исследовании, оценивающем эффективность и переносимость идебенона у 33 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет с хроническими ЦВЗ, было показано [67], что идебенон эффективен в терапии когнитивных и поведенческих нарушений. Начиная с 45-го дня терапии у пациентов наблюдалось улучшение воспроизведения парных слов, составления парных слов, воспроизведения и составления краткой истории, а также числа повторений. Кроме того, наблюдали улучшение межличностных отношений на 15% и снижение апатии на 26%, а также улучшение настроения на 21%. Переносимость лечения отмечалась как очень хорошая. В аналогичном, но более продолжительном исследовании (длительностью 6 мес) [68] препарат продемонстрировал способность стабилизировать и улучшать когнитивные и функциональные показатели при длительном применении. Подтверждены высокая переносимость препарата и стабильность терапевтического эффекта.

В исследовании с участием пациентов с додементными КН при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве, в том числе на фоне ЦВЗ, было показано, что терапия идебенонем на протяжении 1,5 мес приводила к улучшению когнитивных и поведенческих функций, была отмечена хорошая переносимость лечения [69]. Показатели КФ улучшились более чем на 50%; уменьшилась частота регистрации сниженного настроения на 52,4%, снизились его суточные колебания на 72,1%. Кроме этого, уменьшились апатия, тревога, физическая истощаемость и дневная сонливость [69]. В то же время идебенон был эффективен при применении у пациентов с болезнью Альцгеймера [70–72]: на фоне приема препарата отмечалось увеличение баллов по когнитивной субшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive, ADAS-cog), улучшение КФ, в первую очередь памяти и внимания, а также способности к ежедневной деятельности, показано замедление прогрессирования заболевания.

Важно отметить, что уменьшение поведенческих нарушений, в том

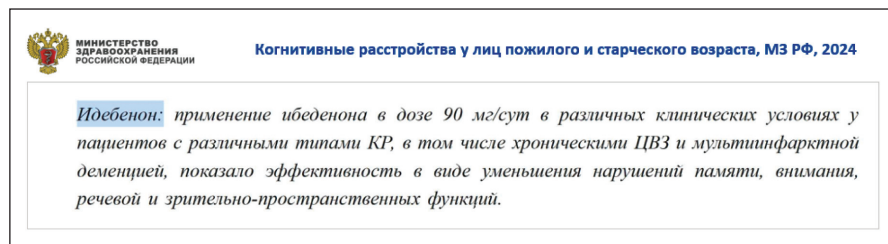


Рис. 3. Идебенон в клинических рекомендациях [14]
Fig. 3. Idebenone in clinical recommendations [14]



Рис. 4. Алгоритм выявления причин КН
Fig. 4. Algorithm for identifying the causes CI

числе улучшение психоэмоционального фона, настроения, отмечается уже с начала терапии, тогда как улучшение КФ регистрируется позже — с 45-го дня терапии. В клинических исследованиях пациенты принимали препарат, как правило, не менее 3 мес, что необходимо учитывать при назначении его в реальной клинической практике.

В России идебенон зарегистрирован как препарат Нобен. Следует отметить, что Нобен, имея уникальный механизм действия, обладает рядом преимуществ перед другими фармакологическими препаратами [64, 73–79]. В частности, действующее вещество, идебенон, обладает перечисленными выше преимуществами. Препарат не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами и характеризуется простотой дозирования (стандартный режим приема после еды не требует формирования временных промежутков относительно пищи). В отличие от ряда альтернатив, таких как этилметилгидроксипиридина сукцинат, рибоксин с янтарной кислотой или анти-S100 антитела, Нобен не требует титрации дозы, принимается после еды и не вызывает снижения активности ферментных систем. Кроме того, он положительно влияет на уровень нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина, серотонина), что может способствовать улучшению КФ [64]. Немаловажно, что препарат включен в клинические рекомендации 2024 г. [14], что подтверждает его высокую клиническую значимость и обоснованность его применения при КН различного генеза, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

В заключение, на основании проведенного обзора литературы, а также собственного клинического опыта автором представлен возможный вариант алгоритма выявления причин КН (рис. 4).

Заключение

КН представляют собой значимую медико-социальную проблему, требующую комплексного и дифференцированного подхода в терапии. Особое внимание следует уделять пациентам с депрессивными расстройствами, а также с сосудистой патологией ГМ, так как эти причины наиболее распространены и имеют четкие патогенетические механизмы, позволяющие подобрать эффективную терапевтическую стратегию.

Антидепрессанты из группы СИОЗС демонстрируют не только антидепрессивную, но и прокогнитивную активность. Среди них флувоксамин обладает уникальными прокогнитивными и противовоспалительными свойствами, связанными с его высоким сродством к сигма-1-рецепторам, что делает его оптимальной терапевтической опцией при лечении депрессии, в том числе с когнитивным дефицитом. Идебенон благодаря своему мультимодальному действию эффективно решает ключевые задачи: нормализует энергетический обмен мозга, оказывает выраженное нейропротективное действие и стабилизирует нейромедиаторные системы, что является важным для пациентов с когнитивными и эмоционально-поведенческими нарушениями на фоне сосудистых заболеваний ГМ. Клинические исследования подтверждают эффективность и высокий профиль безопасности идебенона, а также необходимость проведения полноценного трехмесячного курса терапии для достижения устойчивого терапевтического эффекта.

Таким образом, своевременная и корректная диагностика КН, рациональный выбор препаратов с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов, сохранить их социальную активность и снизить риск развития деменции.

1. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2227-34. doi: 10.1056/NEJMcip0910237
2. Pais R, Ruano L, Carvalho OP, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults—A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020 Oct 27;5(4):84. doi: 10.3390/geriatrics5040084
3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
4. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535. Epub 2013 Oct 29.
5. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry*. 2014 May;171(5):572-81. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821
6. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 10;15:1249-58. doi: 10.2147/NDT.S199746
7. Schumacher A, Campisi SC, Khalfan AF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024 Feb;79:49-58. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.11.005. Epub 2023 Dec 20.
8. Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment — Past, present, and future challenges. *Ageing Res Rev*. 2023 Sep;90:102042. doi: 10.1016/j.arr.2023.102042. Epub 2023 Aug 25.
9. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation*. 2023 Nov 27;20(1):283. doi: 10.1186/s12974-023-02964-x
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 Nov 20;80(4):844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
11. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement*. 2019 Jul;15(7):961-84. doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.001
12. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017 Jun;27:101-11. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025. Epub 2017 Jan 29.
13. Semkowska M, Quinlivan L, O'Grady T, et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Oct;6(10):851-61. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30291-3. Epub 2019 Aug 15.
14. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (дата обращения 21.03.2025). [Clinical guidelines. Cognitive disorders in elderly and senile individuals. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (accessed 21.03.2025) (In Russ.)].
15. Преображенская ИС. Когнитивные нарушения и депрессия. *Медицинский Совет*. 2023;(21):34-43. doi: 10.21518/ms2023-246 [Preobrazhenskaya IS. Cognitive impairment and depression. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(21):34-43. doi: 10.21518/ms2023-246 (In Russ.)].
16. Громова ДО, Вахнина НВ. Ацетилхолинэргическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(34):26-34. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-34-26-34 [Gromova DO, Vakhnina NV. Acetylcholinergic Therapy in the Recovery Period of Ischemic Stroke. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(34):26-34. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-34-26-34 (In Russ.)].
17. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
18. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):151-71. doi: 10.1111/ejn.14720. Epub 2020 Mar 20.
19. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1623-36. doi: 10.1007/s00213-016-4214-0. Epub 2016 Jan 23.
20. Pienaar L, Baijnath S, Millen AME. Unravelling the neuroinflammatory links in depression: the potential of a lipopolysaccharide preclinical model. *Discover Med*. 2024;1:1-18. doi: 10.1007/S44337-024-00114-7
21. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Front Psychiatry*. 2023 May 11;14:1130989. doi: 10.3389/fpsy.2023.1130989
22. Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018 Aug 13;8(1):12050. doi: 10.1038/s41598-018-30487-6
23. Elgellaie A, Thomas SJ, Kaelle J, et al. Pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. *Eur J Neurosci*. 2023 Jun;57(11):1913-28. doi: 10.1111/ejn.15992. Epub 2023 Apr 26.
24. Porter GA, O'Connor JC. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World J Psychiatry*. 2022 Jan 19;12(1):77-97. doi: 10.5498/wjp.v12.i1.77
25. Янушко МГ, Шаманина МВ. Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(4):22-8. doi: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 [Yanushko MG, Shamanina MV. Neuroinflammation Factors and Cognitive Deficits in Recurrent Depression: The Search for Pathogenetic and Therapeutic Targets. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):22-8. doi: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 (In Russ.)].
26. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:199-229. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060. Epub 2013 May 3.
27. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1532-43. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007. Epub 2015 Jun 20.
28. Fard MT, Savage KM, Stough CK. Peripheral inflammation marker relationships to cognition in healthy older adults — A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Oct;144:105870. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105870. Epub 2022 Jul 13.
29. Vignjevic Petrinovic S, Milosevic MS, Markovic D, et al. Interplay between stress and cancer — A focus on inflammation. *Front Physiol*. 2023 Mar 20;14:1119095. doi: 10.3389/fphys.2023.1119095
30. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec;31(12):1999-2009. doi: 10.1111/jdv.14460. Epub 2017 Aug 9.
31. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*. 2017 Sep;31(9):1149-65. doi: 10.1177/0269881117711708. Epub 2017 Jun 27.

32. Hollis F, Pope BS, Gorman-Sandler E, Wood SK. Neuroinflammation and Mitochondrial Dysfunction Link Social Stress to Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;54:59-93. doi: 10.1007/7854_2021_300
33. Sharma C, Kim S, Nam Y, et al. Mitochondrial Dysfunction as a Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 May 3;22(9):4850. doi: 10.3390/ijms22094850
34. Rosnick CB, Rawson KS, Butters MA, Lenze EJ. Association of cortisol with neuropsychological assessment in older adults with generalized anxiety disorder. *Aging Ment Health*. 2013;17(4):432-40. doi: 10.1080/13607863.2012.761673. Epub 2013 Jan 22.
35. Hayley S, Hakim AM, Albert PR. Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):746-60. doi: 10.1093/brain/awaa405
36. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jan 10;626(1):64-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.022. Epub 2009 Oct 18.
37. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):161-7. doi: 10.1001/archpsyc.63.2.161
38. McIntyre RS, Lee Y. Cognition in major depressive disorder: a 'Systemically Important Functional Index' (SIFI). *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Jan;29(1):48-55. doi: 10.1097/YCO.0000000000000221
39. Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – a systematic review. *Psychiatry Res*. 2014 Sep 30;219(1):25-50. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.013. Epub 2014 May 14.
40. Knight EL, Engeland CG, Yocum AK, et al. Heightened inflammation in bipolar disorder occurs independent of symptom severity and is explained by body mass index. *Brain Behav Immun Health*. 2023 Mar 9;29:100613. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100613
41. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Mar;39(1):125-37. doi: 10.1016/j.psc.2015.09.006. Epub 2015 Dec 10.
42. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417. Epub 2016 Aug 2. Erratum in: *Can J Psychiatry*. 2017 May;62(5):356. doi: 10.1177/0706743717708346
43. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
44. Radulescu I, Dragoi AM, Trifu SC, Cristea MB. Neuroplasticity and depression: Rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Oct;22(4):1131. doi: 10.3892/etm.2021.10565. Epub 2021 Aug 5.
45. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017 May;4(5):409-18. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9. Epub 2017 Jan 31.
46. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/301_3 (дата обращения 21.03.2025). [Clinical guidelines. Depressive episode, Recurrent depressive disorder. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/301_3 (accessed 21.03.2025) (In Russ.)].
47. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Res*. 2009 Jun;43(9):855-63. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2008.10.015. Epub 2009 Jan 6.
48. Culang ME, Sneed JR, Keilp JG, et al. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Oct;17(10):881-8. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181b4bf4a
49. Naji Esfahani H, Rafiee L, Haghighi Javanmard S. Evaluation of the Effect of Antidepressant Drug, Fluvoxamine, on Cyclooxygenase-2 Protein Expression in Lipopolysaccharide-stimulated Macrophages. *Adv Biomed Res*. 2019 Jan 31;8:5. doi: 10.4103/abrar_141_18
50. Namiot ED, Smirnovova D, Sokolov AV, et al. Depression clinical trials worldwide: a systematic analysis of the ICTRP and comparison with ClinicalTrials.gov. *Transl Psychiatry*. 2024 Jul 31;14(1):315. doi: 10.1038/s41398-024-03031-6
51. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, et al. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav Immun*. 2012 Mar;26(3):469-79. doi: 10.1016/j.bbi.2011.12.011. Epub 2012 Jan 11.
52. Сигма-рецепторы: новые возможности лечения депрессий. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):100-3. [Sigma receptors: new possibilities for the treatment of depression. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):100-3 (In Russ.)].
53. Бобров АЕ, Краснослободцева ЛА, Мутных ЕМ. Прокогнитивные эффекты флувоксамина (предварительные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):43-9. [Bobrov AE, Krasnoslobodtseva LA, Mutnykh EM. Procognitive effects of fluvoxamine: Preliminary data. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni SS Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):43-9. doi: 10.17116/JNEURO20181186143 (In Russ.)].
54. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;60(5):598-604. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01564.x
55. Nishimura T, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways. *PLoS One*. 2008 Jul 2;3(7):e2558. doi: 10.1371/journal.pone.0002558
56. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
57. Bobrov A, Krasnoslobodtseva L, Mutnykh E. Effects of Fluvoxamine on Cognitive Function in Outpatients with Depression in Remission: Results of an Open-Label Pilot Study. *J Psychiatry*. 2017;20:417. doi: 10.4172/2378-5756.1000417
58. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Apr;25(3):193-200. doi: 10.1002/hup.1106
59. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016 Sep;19(9):977-84.
60. Hasebe S, Ago Y, Watabe Y, et al. Anti-anhedonic effect of selective serotonin reuptake inhibitors with affinity for sigma-1 receptors in picrotoxin-treated mice. *Br J Pharmacol*. 2017 Feb;174(4):314-27. doi: 10.1111/bph.13692. Epub 2017 Jan 26.
61. Li X, Yan D, Liao M, et al. Effect of fluvoxamine on plasma interleukin-6 in patients with major depressive disorder: a prospective follow-up study. *Front Psychiatry*. 2023 May 25;14:1163754. doi: 10.3389/fpsy.2023.1163754
62. Villalain J. Location and interaction of idebenone and mitoquinone in a membrane similar to the inner mitochondrial membrane. Comparison with ubiquinone 10. *Free Radic Biol Med*. 2024 Sep;222:211-22. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.06.017. Epub 2024 Jun 20.

63. Бокша ИС, Прохорова ТА, Савушкина ОК и др. Аномалии энергетического метаболизма при шизофрении и возможные патогенетически-ориентированные терапевтические подходы. *Нейрохимия*. 2023;40(4):406-22.
doi: 10.31857/S1027813323040088 [Boksha IS, Prokhorova TA, Savushkina OK, et al. Anomalies of Energy Metabolism in Schizophrenia and Possible Pathogenetic-Targeted Therapeutic Approaches. *Neyrokhimiya*. 2023;40(4):406-22.
doi: 10.31857/S1027813323040088 (In Russ.)].
64. Общая характеристика лекарственного препарата Нобен®, капсулы 30 мг, номер РУ ЛП-№(005244)-(РГ-РУ) от 19.04.2024. [General characteristics of the Noben®, capsules 30 mg, registration certificate number LP-No.(005244)-(RG-RU) dated 19.04.2024 (In Russ.)].
65. Bergamasco B, Villardita C, Coppi R. Idebenone in the treatment of multi-infarct dementia: a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):271-8.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90062-9
66. Marigliano V, Abate G, Barbagallo-Sangiorgi G, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of idebenone in patients suffering from multi-infarct dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):239-48.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90059-d
67. Lingetti M, Porfido FA, Ciarimboli M, et al. Evaluation of the clinical efficacy of idebenone in patients affected by chronic cerebrovascular disorders. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):225-37.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90058-c
68. Nappi G, Bono G, Merlo P, et al. Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):261-9.
doi: 10.1016/0167-4943(92)90061-8
69. Музыченко АП, Краснослободцева ЛА, Лубсанова СВ. Клиническое действие Нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве. *Нервные болезни*. 2008;(1):15-7.
[Muzychenko AP, Krasnoslobodtseva LA, Lubsanova SV. Clinical action of Noben in organic emotionally labile (asthenic) disorder. *Nervous Diseases*. 2008;(1):15-7 (In Russ.)].
70. Gutzmann H, Kühl KP, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Jan;35(1):12-8. doi: 10.1055/s-2002-19833
71. Gutzmann H, Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:301-10. doi: 10.1007/978-3-7091-7508-8_30
72. Senin U, Parnetti L, Barbagallo-Sangiorgi G, et al. Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicentre study. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec;15(3):249-60. doi: 10.1016/0167-4943(92)90060-h
73. Общая характеристика лекарственного препарата Фенибут, таблетки 250 мг, номер РУ ЛП-№(003328)-(РГ-РУ). [General characteristics of the medicinal product Phenibut, tablets 250 mg, registration certificate number LP-No. (003328)-(RG-RU) (In Russ.)].
74. Общая характеристика лекарственного препарата Проспекта, таблетки для рассасывания, 10 000 ЕМД, номер РУ ЛП-№(001963)-(РГ-РУ). [General characteristics of the medicinal product Prospecta, lozenges, 10,000 EMD, registration certificate number LP-No. (001963)-(RG-RU) (In Russ.)].
75. Общая характеристика лекарственного препарата Цитофлавин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, номер РУ ЛП-№(000923)-(РГ-РУ). [General characteristics of the medicinal product Cytoflavin, enteric-coated tablets, registration certificate number LP-No. (000923)-(RG-RU) (In Russ.)].
76. Инструкция по медицинскому применению препарата Энерион, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, номер РУ П N011812/01. [Instructions for medical use of the drug Enerion, film-coated tablets, 200 mg, registration certificate number P N011812/01 (In Russ.)].
77. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноопепт, таблетки 10 мг, номер РУ ЛС-001577. [Instructions for medical use of the drug Noopept, tablets 10 mg, registration certificate number LS-001577 (In Russ.)].
78. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, номер РУ ЛП-№(000066)-(РГ-РУ). [General characteristics of the drug Mexidol FORTE 250, film-coated tablets, 250 mg, registration certificate number LP-No. (000066)-(RG-RU) (In Russ.)].
79. Инструкция по медицинскому применению препарата Фенотропил, таблетки 50 мг, 100 мг, номер РУ Р N002784/01-080409. [Instructions for medical use of the drug Phenotropil, tablets 50 mg, 100 mg, registration certificate number P N002784/01-080409 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.02.2025 / 01.04.2025 / 02.04.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Реверчук И.В. <https://orcid.org/0000-0002-3498-9094>