

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

FEATURES OF PATHOGENESIS AND PHARMACOLOGICAL THERAPY OF PATIENTS WITH DIABETIC ENCEPHALOPATHY

**K. Popova
A. Ryzhov
Y. Danilova
A. Malynina
I. Sychev
N. Prokopova
L. Belova
I. Shuligina**

Summary. This article addresses the issues of epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of such a frequent complication of diabetes as diabetic encephalopathy. The question of the need for early diagnosis of diabetic encephalopathy is discussed, since its later detection leads to social maladaptation and disability of patients. Several mechanisms of the formation of this complication are considered, among which special attention is paid to the theory of oxidative stress. Particular attention is paid to the pathogenesis substantiation of adequate medical correction of clinical manifestations by such groups of drugs as antioxidants, drugs that improve cerebral circulation, nootropics, neuroprotectors, neurotransmitters, peptides. The question of the need to create uniform algorithms for the provision of specialized medical care to patients with diabetic encephalopathy is discussed.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, oxidative stress, antioxidants.

Попова Ксения Александровна

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени
Н. П. Огарева», Саранск
kseniapopova08@mail.ru

Рыжов Артем Владимирович

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени
Н. П. Огарева», Саранск

Данилова Яна Андреевна

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени
Н. П. Огарева», Саранск

Малынина Ангелина Владимировна

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени
Н. П. Огарева», Саранск

Сычев Иван Витальевич

Аспирант, ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева», Саранск

Проконова Наталья Николаевна

Врач-терапевт, ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева», Саранск

Белова Людмила Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева», Саранск

Шулигина Ирина Васильевна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева», Саранск

Аннотация. В данной статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений такого частого осложнения сахарного диабета, как диабетическая энцефалопатия. Обсуждается вопрос о необходимости ранней диагностики диабетической энцефалопатии, так как позднее ее обнаружение приводит к социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов. Рассматривается несколько механизмов формирования данного осложнения, среди которых особое внимание уделяется теории оксидативного стресса. Особое внимание уделяется патогенетическому обоснованию адекватной медикаментозной коррекции клинических проявлений такими группами препаратов, как антиоксиданты, препараты, улучшающие мозговое кровообращение, ноотропы, нейропротекторы, нейротрансмиттеры, пептиды. Обсуждается вопрос о необходимости создания единых алгоритмов оказания



По данным ВОЗ на сегодняшний день сахарным диабетом (СД) страдают 422 млн. человек. СД представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующуюся хронической гипергликемией вследствие нарушений секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов [1]. Низкая приверженность больных к медикаментозной терапии и коррекции образа жизни значительно увеличивает риск возникновения осложнений и даже смерти. Наиболее серьезными осложнениями СД являются системные поражения сосудов — нефропатии, ретинопатии, поражение сосудов нижних конечностей, сердца и головного мозга.

В последние годы все более пристальному вниманию подвергается вопрос о поражении центральной нервной системы (ЦНС), а именно диабетической энцефалопатии (ДЭ), характеризующейся электрофизиологическими, структурными, нейрохимическими и дегенеративными изменениями нейронов, которые приводят к ограничениям когнитивного функционирования [2]. В современной науке до сих пор остается дискуссионным вопрос о патогенезе и клинической картине когнитивных нарушений при СД, несмотря на то, что данные аспекты изучаются уже несколько десятков лет. При этом большая часть авторов выделяет несколько наиболее возможных механизмов патогенеза когнитивных расстройств при СД.

Гипергликемия с индуцированным ею образованием свободных радикалов считается основным фактором развития окислительного стресса [3]. При развитии гипоксии и дефицита энергии происходит нарушение переработки кислорода оксидазами, когда возникает акцептирование 4 электронов и последующее образование H_2O , вследствие чего запускается оксигеназный механизм утилизации кислорода, но полного восстановления по 4 электронам не происходит, и на молекулярной орбите кислорода остается неспаренный электрон. Так как увеличение образования внутриклеточной глюкозы приводит к увеличению количества доноров электронов, образующихся в цикле Кребса, происходит рост потенциала внутренней мембраны митохондрий, который связан с формированием митохондриальной дисфункции и увеличением образования активных форм кислорода (АФК). Вследствие того, что мозг способен утилизировать лишь 20–25% получаемого организмом кислорода, преобразование нейронами даже 0,05% метаболизируемого кислорода в АФК является крайне

специализированной медицинской помощи больным с диабетической энцефалопатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, оксидативный стресс, антиоксиданты.

токсичным для нервной ткани, что в свою очередь приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при сниженной активности специализированных антиоксидантных систем. Наиболее ярко это проявляется в нейронах гиппокампа [4], который играет основную роль в координации высших когнитивных функций ЦНС [5]. Считается также, что при оксидативном стрессе происходит активация регенеративных полимераз, блокирующих основной механизм утилизации глюкозы, вследствие чего происходит избыточное накопление промежуточных продуктов обмена, приводящее к нарушению физиологического окислительно-восстановительного равновесия [6]. Эти промежуточные продукты обмена приводят к активизации полиолового пути обмена глюкозы. Когда внутриклеточная глюкоза повышается, усиливается активность альдозоредуктазы и происходит образование сорбита, который может быть окислен до фруктозы сорбитолдегидрогеназой. Следовательно, происходит накопление сорбита, что приводит к повышенному осмотическому давлению, накоплению фруктозы и уменьшению восстановленной формы никотинамида аденина динуклеотид фосфата (НАДФ). Эти изменения приводят к блокировке восстановления дисульфида глутатиона (окисленная форма) до глутатиона, тем самым способствуя окислительному стрессу и вызывая повреждение клетки [7].

Помимо того, происходит активизация таких ферментов, как протеинкиназы C, а также образование большого количества конечных продуктов избыточного гликирования (AGEs), которые образуют связи с рецепторными белками (RAGEs) и нарушающих функции клеток, активизация ядерного фактора κB (NF κ B), приводящая к изменению реологических свойств крови. В конечном итоге окислительный стресс вызывает повреждение клеточных белков, мембранных липидов и нуклеиновых кислот, что приводит к апоптозу клеток и хроническому воспалению нервной ткани, с чем и связано снижение когнитивных способностей [8]. Хроническое воспаление нервной ткани, в свою очередь, характеризуется повышенными уровнями воспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-6, СРБ, что может наблюдаться у людей с инсулинорезистентностью и диабетом [9]. В экспериментальном исследовании у мышей с диабетом было выявлено нарушение памяти пространственного распознавания (гиппокамп-зависимая задача), которое было связано с увеличением провоспалительных цитокинов и снижением экспрессии нейротрофи-

ческого фактора мозга (BDNF) в гиппокампе [10]. В этом направлении появляются свидетельства того, что воспаление и его последующие изменения мозга являются одним из ключевых патогенетических факторов нейродегенеративных заболеваний. Кроме увеличения количества свободных радикалов и провоспалительных цитокинов также наблюдается нарушение функционирования антиоксидантных ферментов (глутатиона и Mn-супероксиддисмутазы) [11] и утолщение стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Помимо того, при СД происходит нарушение основных показателей реологических свойств крови (увеличение вязкости крови, патологическая гиперагрегация эритроцитов, снижение способности эритроцитов к деформации), что также является звеном патогенеза ДЭ. Таким образом, вследствие нарушения реологических свойств крови и всех видов обмена, повышается риск развития атеросклероза церебральных сосудов и регионарное изменение мозгового кровообращения. Данные МРТ позволяют выявить различные изменения мозга: лакунарные инфаркты, атрофия мозговой ткани, инфаркты гиппокампа, которые могут привести к возникновению клинической картины когнитивных нарушений, что позволяет предположить сосудистый генез поражения мозга при СД [12].

Не исключается также прямое влияние дефицита инсулина и инсулинорезистентности на поражение тканей головного мозга. Инсулин играет важную роль в многочисленных процессах в мозге, таких как метаболические, нейромодулирующие и нейроэндокринные, а также в процессах обучения и памяти [13]. Инсулин действует на ЦНС посредством связывания со специфическими клеточными рецепторами инсулина и инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1), которые выборочно распределены по ЦНС (например, гипоталамус, гиппокамп). После того, как инсулин связывается с этими рецепторами, запускаются сигнальные пути, включающие фосфоинозитид-3-киназу (PI3-K) и MAPK [14], которые являются наиболее актуальными из участвующих в процессах обучения и памяти. В норме инсулин, выделяющийся из β -клеток поджелудочной железы переносится кровью через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством специальных переносчиков (GLUT), а особенно GLUT1. Однако возникновение инсулинорезистентности при СД 2 типа приводит к нарушению транспорта инсулина в мозг, и как следствие снижению уровня глюкозы в гиппокампе, так как существует теория о том, что проникновение глюкозы в гиппокамп происходит инсулинозависимым путем. Длительное снижение уровня глюкозы в гиппокампе приводит к развитию когнитивных нарушений, а с течением времени и к развитию атрофических процессов в тканях головного мозга [14].

В настоящее время ДЭ не выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы в МКБ-10, наиболее часто в клинической практике используются коды I67.8 – другие уточнённые поражения сосудов мозга, G93.8 – другие уточнённые поражения головного мозга, G93.4 – энцефалопатия неуточнённая. Также отсутствует стандарт оказания специализированной медицинской помощи больным с ДЭ. Однако в наше время проблема терапии когнитивных нарушений стоит достаточно остро из-за трудной и поздней диагностики и отсутствия комплексного подхода к лечению таких больных.

Кроме основного лечения пациентов пероральными сахароснижающими препаратами или инсулинотерапией для комплексного лечения больных с ДЭ требуется применение патогенетической терапии, в частности, воздействующей на оксидативный стресс. Одними из наиболее перспективных препаратов данного действия являются препараты тиоктовой кислоты. Тиоктовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом, который инактивирует свободные радикалы, являясь в некотором смысле «капканом» для них. Также выступая донором SH-группы и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой, он способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты. За счет антиоксидантного эффекта тиоктовой кислоты происходит более эффективная репарация молекул ДНК после повреждения в результате оксидативного стресса. В результате тиоктовая кислота оказывает благоприятное влияние на обмен белков, углеводов и холестерина [18], что позволяет рассматривать тиоктовую кислоту в качестве препарата первой линии патогенетической терапии ДЭ [19], которую необходимо ввести в стандарт оказания специализированной медицинской помощи при ДЭ. Помимо того, что тиоктовая кислота уменьшает окислительный стресс, также она способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, уменьшить активацию транскрипционного фактора Nf-kB, улучшить степень компенсации СД и нормализовать уровень гликемии [15, 16]. Также тиоктовая кислота стимулирует поглощение глюкозы периферическими тканями, влияя на активирование и транслокацию GLUT – переносчиков инсулина через ГЭБ [17]. По результатам многоцентровых рандомизированных исследований ALADIN Study (Alpha – Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) и DEKAN Study (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) была выявлена высокая эффективность данного препарата при лечении больных с различными формами диабетической нейропатии, в том числе и ДЭ.

К еще одним препаратам с антиоксидантным действием относят производные 3-гидроксипиридина и янтарной кислоты (мексидол, реамберин, эмоксипин),

которые свободно проникают через ГЭБ, ингибируют свободнорадикальное окисление клеточных мембран, способствуют восстановлению активности эндогенной антиоксидантной системы и повышению резистентности липопротеинов к ПОЛ [20]. Результаты сравнительного анализа влияния мексидола и эмоксипина на когнитивные функции больных с ишемией мозга на фоне СД свидетельствуют, что применение данных препарата приводит к коррекции клинических проявлений когнитивной дисфункции и увеличению IQ [21].

Следующей группой препаратов, влияющей на патогенетическое звено ДЭ являются препараты, улучшающие мозговое кровообращение. Одним из таких препаратов является винпоцетин, алкалоид барвинка. Он увеличивает мозговой кровоток за счет снижения вязкости крови и плазмы, уменьшения агрегации тромбоцитов и внутрисосудистой коагуляции, и увеличения деформируемости эритроцитов [22]. Винпоцетин увеличивает транспорт глюкозы в ткань мозга и является нейропротектором за счет увеличения захвата и потребления кислорода. Сходным эффектом обладает также пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа. Он действует, главным образом, за счет увеличения деформируемости эритроцитов, уменьшения вязкости крови, снижения вероятности агрегации тромбоцитов и образования тромбов. В исследовании А. В. Муравьева и соавторов [23] при инкубации эритроцитов с пентоксифиллином в течение 15 минут при помощи метода оптической микроскопии было выявлено снижение всех трех показателей агрегации эритроцитов (индекс агрегации, размер агрегатов и скорость агрегатообразования) и вязкости суспензии. Также в эту группу можно отнести ницерголин — синтетическое производное алкалоидов спорыньи с бромзамещенным остатком никотиновой кислоты. Его эффект заключается в выраженной вазодилатации вследствие ингибирования альфа-адренорецепторов сосудов. Помимо того, ницерголин положительно воздействует на метаболизм нейронов, активацию адренэргических, холинэргических и дофаминэргических систем ГМ, подавляет гибель клеток и улучшает обмен веществ в мозге в состояниях ишемии и гипоксии.

К следующей группе препаратов можно отнести ноотропы с преимущественным мнестическим эффектом, а именно рацетамы — препараты преимущественно метаболического действия — пирацетам, тиоцетам, оксирацетам. Пирацетам используется уже в течение многих лет в качестве «усилителя памяти». Пирацетам является стимулятором ЦНС без известных токсических или вызывающих привыкание свойств, он увеличивает кровоток на уровне капилляров, а также увеличивает соотношение АТФ/АДФ, оказывая тем самым прямой метаболический эффект в мозге.

К группе нейропротекторов в свою очередь относят активаторы метаболизма (депротеинизированный гемодериват крови телят), стимуляторы нейротрансмиссии (холина альфосцерат) и вещества, влияющие на систему ГАМК (никотиноил гамма-аминомасляная кислота, аминифенилмасляная кислота). В целом в основе действия нейропротекторов лежит несколько основных механизмов [24]: улучшение утилизации глюкозы, усиление синаптической передачи в ЦНС, мембраностабилизирующее, антиоксидантное действие, антигипоксическое и собственно нейропротективное (повышение устойчивости нервных клеток к повреждению) [25]. Данная группа препаратов, стимулируя обменные процессы в нервной ткани и взаимодействуя с нейромедиаторными системами в мозге, способствует улучшению основных когнитивных функций.

Одним из нейропротекторов является депротенинизированный гемодериват крови телят, эффекты которого заключаются в активации метаболизма, улучшении гемодинамики и нормализации обмена углеводов [26]. В условиях ишемии и гипоксии он стимулирует утилизацию кислорода и глюкозы, и улучшает энергетическое обеспечение нейронов посредством увеличения синтеза макроэргических соединений. За счет наличия гликолипидной фракции, вызывающей активацию переносчиков в мембране, один из которых осуществляет перенос глюкозы через ГЭБ, происходит улучшение энергетического обеспечения мозга вследствие увеличения содержания глюкозы. При терапии данным активатором метаболизма происходит нивелирование некоторых клинических признаков ДЭ — улучшаются память, концентрация, внимание, [27] уменьшаются головные боли.

К нейротрансмиттерным препаратам относится холина альфосцерат, который включен в подгруппу холинэргических [28]. Согласно экспериментальным исследованиям при хронической гипергликемии помимо гибели нейронов коры головного мозга и гиппокампа происходит уменьшение синтеза такого нейромедиатора, как ацетилхолин (АХ). В связи с этим перспективным является лечение когнитивной дисфункции при СД при помощи воздействия на холиновый обмен в ЦНС за счет антихолинэстеразных препаратов и донаторов, при поступлении которых в головной мозг происходит увеличение содержания холина. В качестве предшественника ацетилхолина используется холина альфосцерат (ХАФ), который свободно проходит через ГЭБ и в головном мозге расщепляется на холин и глицерофосфат. Затем из холина происходит синтез ацетилхолина, некоторых сигнальных молекул и липидов, необходимых для построения клеточных мембран. Глицерофосфат в свою очередь является предшественником фосфатидилхолина, который входит в состав клеточных мембран и при повреждении которого происходит образование ток-

сичных свободных радикалов. Таким образом фосфатидилхолин способствует репарации мембран нейронов [29]. В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что ХАФ усиливает выделение АХ в гиппокампе, тем самым улучшая когнитивные функции. Существует 14 клинических исследований (в том числе многоцентровое открытое исследование, проведенное в Италии), в которых было выявлено положительное влияние на память, внимание, настроение пациентов при деменции сосудистого и нейродегенеративного генеза [30].

К нейрометаболическим препаратам можно отнести цитиколин, который является промежуточным метаболитом в синтезе одного из структурных компонентов клеточной мембраны — фосфатидилхолина. К спектру его действия относят: репарацию клеточных мембран, препятствие образованию свободных радикалов, ингибирование деградации фосфолипидов и одновременно усиление их синтеза, воздействие на механизмы апоптоза, что способствует предотвращению гибели клеток. В исследовании зарубежных авторов была доказана эффективность цитиколина при когнитивных нарушениях у пожилых лиц [31] — после курса лечения данным препаратом больные отмечали улучшение памяти и нормализацию сна. Кроме того у данного препарата крайне редко наблюдаются побочные явления и указывается его безопасность при комбинации с препаратами других групп, что позволяет рекомендовать его для применения у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга на фоне АГ, ИБС, СД или метаболического синдрома (МС). Эти данные были подтверждены в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования [32].

Также к веществам, воздействующим на патогенетические звенья ДЭ, можно отнести пептиды, а именно комплекс пептидов, получаемых из головного мозга свиньи, который оказывает ноотропное действие. Он содержит биологически активные нейропептиды, которые непосредственно поступают к нервным клеткам,

проникая через ГЭБ, что обеспечивает прямую метаболическую регуляцию, нейропротекцию и нейромодуляцию [33]. Данный комплекс способен усиливать синтез белка внутри клетки, предотвращать образование свободных радикалов, повышать устойчивость мозговой ткани к ишемии и гипоксии, а также восстанавливать и улучшать когнитивные функции.

Исходя из того, что при оксидативном стрессе возникает эндотелиальная дисфункция, имеющая важное значение в патогенезе когнитивных дисфункций, возможно применение препаратов, влияющих непосредственно на эндотелий сосудов. К таким препаратам можно отнести комбинированный препарат, состоящий из двух основных компонентов — релиз-активных форм антител к нейроспецифическому белку S100 и эндотелиальной NO-синтазе. Антитела (АТ) к эндотелиальной NO-синтазе повышают активность фермента эндотелиальной NO-синтазы, восстанавливают выработку оксида азота (NO) клетками эндотелия, устраняют его дисфункцию, влияют на NO-зависимую вазодилатацию и оказывают ангиопротекторное действие. АТ S100 способствуют нормализации процессов активации и торможения в ЦНС, ингибируют ПОЛ, улучшают память и внимание [34] вследствие антиоксидантного, нейропротекторного и антигипоксантного эффекта. Синергичное действие компонентов данного препарата способствует восстановлению когнитивных функций, а также нивелирует проявления астеновегетативного синдрома.

Таким образом, можно сделать вывод, что существует множество препаратов, применяемых для лечения клинических проявлений ДЭ, однако наибольшая эффективность наблюдается именно у препаратов, воздействующих на основные звенья патогенеза данного осложнения СД. Однако вследствие трудной диагностики ДЭ на ранних стадиях данные препараты не способны оказать должного терапевтического эффекта при более тяжелой степени когнитивных нарушений. Решением данной проблемы может стать создание единых алгоритмов ранней диагностики и лечения для больных с диабетической энцефалопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. — М., 2003.
2. Brands A, Kessels R, de Haan E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type I diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:159–168.
3. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. *Проблемы эндокринологии.* 2011;(6):52–6.
4. Dinel A.L., André C, Aubert A, Ferreira G, Layé S, Castanon N. Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *PLoS One.* 2011;6: e24325.
5. Brookes P.S., Levenon A-L, Shiva S, Sarti P, Darley-Usmar VM. Mitochondria: regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen Free Radical Biology and Medicine. 2002;33(6):755–764. doi: 10.1016/s0891–5849(02)00901–2
6. Brownly M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.

7. Tomlinson D, Gardiner N. Glucose neurotoxicity. *Nature*. 2008;9:36–43.
8. Sohal R. S. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic Biol Med*. 2002;33:37–44.
9. Есин Р.Г., Хайрулин И.Х., Есин О. Р. Современные представления о механизмах когнитивных расстройств при сахарном диабете. *Медицинский альманах*. 2013;1(25):135–138.
10. Schenk S, Horowitz J.F. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007;117:1690–1698.
11. Cardoso S., Santos M. S., Seica R. et al. Cortical and hippocampal mitochondria bioenergetics and oxidative status during hyperglycemia and/or insulin-induced hypoglycemia. *Biochim Biol Acta* 2010;1802:942–51.
12. Manschot S.M., Augustina M. A., Brands A. et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2006;55:1106–13.
13. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*. 2009;42:475–481.
14. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 2003;26:404–406.
15. Mohamed A.K., Bierhaus A., Schiekofe S. et al. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications // *Biofactirs*. 1999; 10: 2–3: 157–167.
16. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете. Пособие для врачей / Под ред. Дедова И. И. М.: 2003; 40.
17. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation // *Diabetes*. 2001; 50: 1464–1471.
18. Строков И.А., Головачева В. А., Фокина А. С. Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия* 2013;29:38–46.
19. Varkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10: 99–108.
20. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012;12:86–90.
21. Волчегорский И.А., Мирошниченко И. Ю., Рассохина Л. М., Малкин М. П., Файзулин Р. М., Пряхина К. Е., Калугина А. В. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015;115(2):48–52. doi: 10.17116/jnevro20151152148–5.
22. Сапари, Л. Влияние кавинтона на реологические свойства крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / Л. Сапари, М. Сер // *Международный неврологический журнал*. — 2005. — № 2. — С. 16–20.
23. Муравьев А.В., Чучканов Ф. А., Тихомирова И. А. и др. Сравнительная гемореологическая эффективность Трентала и его генерических копий // *Клин. фармакол. тер.* — 2005; 14 (5): 32–34.
24. Бурчинский, С. Г. Современные подходы к нейропротекции / С. Г. Бурчинский // *Новости медицины и фармации*. — 2004. — № 10–11. — С. 6–7.
25. Воронина, Т. А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия и нейротропных препаратов / Т. А. Воронина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2003. — № 2. — С. 10–14.
26. Терапевтическая коррекция диабетической полинейропатии и энцефалопатии актовегином / И. А. Строков, Ф. Э. Моргуева, К. И. Строков, А. С. Аметов // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2007. — № 2. — С. 59–64.
27. Моргуева, Ф. Э. Диабетическая энцефалопатия и полинейропатии: терапевтические возможности актовегина. / Ф. Э. Моргуева, А. С. Аметов, И. А. Строков // *Российский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 302–304.
28. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Current Alzheimer Research*. 2013;10(10):1070–1079. doi: 10.2174/15672050113106660173
29. Tayebati S.K., Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(3). doi: 10.1515/cclm-2012–0559.
30. Ушкалова Е.А., Ушкалова А. В. Фармакотерапия когнитивных нарушений различного генеза: современное состояние и перспективные направления. *Русский медицинский журнал*. 2014;22:1613–1617.
31. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. neurol sci*. — 2006. — № 247. — P. 121–129.
32. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trial / A. Davalos, J. Castillo, J. Alvarez-Sabin [et al] // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 2850–2857.
33. Зозуля В. П. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообіг: метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Академія мед. наук — Київ, 2005. — 63 с.
34. Танаева К.К., Дутина Ю. Л., Качаева Е. В., Эпштейн О. И. Перспективы применения препарата диваза в терапии хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014;114:9:100–103.

© Попова Ксения Александровна (kseniapopova08@mail.ru), Рыжов Артем Владимирович,
 Данилова Яна Андреевна, Малынина Ангелина Владимировна, Сычев Иван Витальевич,
 Прокопова Наталья Николаевна, Белова Людмила Александровна, Шулигина Ирина Васильевна.
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»