

И.А. СТРОКОВ,
В.Б. СОСНИНА,
Н.Н. ЯХНО,
К.И. СТРОКОВ,

ММА им. И.М. Сеченова,
РМАПО, Москва

Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом

Подавляющее большинство среди больных сахарным диабетом (СД), распространенность которого в мире неуклонно увеличивается, составляют больные СД 2 типа, то есть люди пожилого возраста. Одновременно в цивилизованных странах в связи с продлением среднего возраста жизни идет неуклонное увеличение числа людей пожилого и старческого возраста, превышая в развитых странах 30% общего населения, и имеются прогнозы, что в этих странах к 2050 году их число достигнет 50% населения. Несомненно, что в не столь отдаленном будущем медицина столкнется с серьезной проблемой лечения пожилых людей, страдающих СД.

В этой связи серьезной медико-социальной проблемой может стать диабетическая энцефалопатия (ДЭ), существование которой некоторыми исследователями ставится под сомнение, а поражение структур головного мозга у больных СД связывается с артериальной гипертонией, атеросклеротическим поражением сосудов и перенесенными инсультами.

Основные механизмы формирования поражения нейронов головного мозга при СД определяются гипергликемией, которая приводит к формированию оксидативного стресса, нарушению функции сосудов микроциркуляторного русла, развитию атеросклероза в магистральных сосудах головного мозга с развитием стеноза и окклюзий, ускорению нейродегенеративных процессов, которые, возможно,

определяют развитие диабетической энцефалопатии. В XXI веке американский ученый Майкл Браунли предложил достаточно стройную теорию биохимических и молекулярных основ возникновения поздних осложнений СД, которая связывает сосудистые и метаболические факторы и ставит на первое место гиперпродукцию одного из основных свободных радикалов – супероксида, в митохондриях (13). В этой связи среди механизмов развития диабетической энцефалопатии особняком находится церебральная атрофия, так как в настоящее время нет ясности о причинах ее формирования. Нельзя исключить, что она обусловлена не только сосудистыми причинами (12), но и нейродегенерацией, наличие которой и ее связь с диабетической энцефалопатией следует еще доказать.

Особое внимание в этой ситуации должно быть обращено на развитие у больных пожилого возраста с СД когнитивных нарушений, которые наряду с эмоциональными нарушениями (депрессия, тревожность) являются одними из характерных и ранних симптомов диабетической энцефалопатии. Снижение когнитивных функций у больных с СД по сравнению со здоровыми людьми впервые выявлено еще в 20-е годы прошлого века, когда W.Miles и H.Root показали нарушение нейропсихологических тестов у больных СД, но до сих пор вопрос о природе этих расстройств остается неясным. В настоящее время не вызывает сомнения, что инсулин принимает непосредственное уча-

стие в обеспечении метаболизма глюкозы в структурах центральной нервной системы. Показано, что рецепторы к инсулину широко представлены на мембранах нейронов головного мозга, причем самая высокая концентрация инсулиновых рецепторов локализуется в гиппокампе. Влияние углеводного обмена на мнестические процессы показано в исследовании, выявившем улучшение памяти после введения глюкозы, что, возможно, связано с тем, что инсулин-стимулированный транспорт глюкозы в нейроны увеличивает активность холинэргических синапсов в центральной нервной системе. В экспериментальных работах на крысах со стрептозотоциновым СД показано нарушение нейропластичности в нейронах гиппокампа в результате нарушения глутаматной нейротрансмиссии из-за снижения плотности NMDA-рецепторов. У крыс с наследственным диабетом (BB-линия) выявлено, что когнитивные нарушения связаны с активацией апоптоза в нейронах гиппокампа и вторичны к недостаточности инсулина и инсулиноподобного фактора роста (20).

Гипогликемия, как и гипергликемия, может принимать участие в развитии диабетической энцефалопатии (17), в основном у больных СД 1 типа, причем механизмы развития поражения нейронов головного мозга в этом случае отличаются от тех, которые обусловлены гипергликемией. В отличие от гипергликемических состояний при гипогликемии тяжесть поражения мозга в острый период прямо зави-

сит от длительности гипогликемии. Вместе с тем, имеется отличие от поражений головного мозга, которые возникают при сосудистых нарушениях (ишемии) или нарушении поступления кислорода к мозгу (гипоксия). При гипогликемии поражение нейрональных церебральных структур развивается не сразу, а через отставленный период различной длительности (brain – damage – free period) (18). Следует отметить, что тяжелые гипогликемии развиваются в основном у больных СД 1 типа, получающих инсулинотерапию. Вместе с тем, в последнее время для достижения целевых цифр гликемии (HbA1C – 6-6,5%) при СД 2 типа все шире используется инсулинотерапия, что значительно увеличивает риск влияния гипогликемий на развитие когнитивных нарушений при СД 2 типа.

При СД 1 типа имеется связь выраженности когнитивных нарушений с длительностью нарушения углеводного обмена. Показано, что при более раннем начале СД 1 типа (раньше 5 лет) когнитивные нарушения более выражены, чем у тех больных, которые заболели СД 1 типа после 5-летнего возраста. Такая зависимость не прослеживается столь отчетливо при СД 2 типа. Показано, что наличие когнитивного дефицита у больных с СД 1 типа прямо зависит от перенесенных тяжелых гипогликемий. При СД 1 и 2 типов наличие эмоциональных нарушений – депрессии и тревожности может ухудшать когнитивные функции, что необходимо учитывать при анализе результатов их изучения. Изучение связи развития когнитивных нарушений с генетическими факторами позволяет думать, что при СД 1 типа определенную роль играет наличие аллеля ε4 гена APOE (15).

Наличие когнитивных нарушений сопровождается изменениями функционального состояния структур головного мозга, выявляемыми при электрофизиологическом тестировании и нейровизуализации. Выявлено удлинение латенции стволовых слуховых и увеличение латентного времени корковых зрительных вызванных потенциалов, а также изменение параметров

«когнитивного» позднего вызванного потенциала P300 (16). При магнитно-резонансной компьютерной томографии у больных СД с когнитивными нарушениями выявляются кортикальная и субкортикальная атрофия, лейкоареоз, а после эпизодов тяжелых гипогликемий характерна находка «молчащих» очагов в белом веществе головного мозга, причем существует обратная корреляция между когнитивными функциями и изменениями вещества головного мозга (14).

При СД 1 типа выявлены нарушения преимущественно в следующих когнитивных сферах: общий интеллект, скорость информационных процессов, психомоторная активность, внимание (объем и длительность), когнитивная пластичность и зрительное восприятие. Сопоставление нарушения когнитивных функций при СД 1 типа и СД 2 типа показывает различие их нарушений: при СД 1 типа в меньшей степени страдают функции обучения и оперативной памяти. Это может быть обусловлено отличиями в патогенезе двух типов СД (степень гипергликемии, уровень содержания инсулина, наличие и выраженность инсулинорезистентности) или тем, что исследование когнитивных функций при СД 2 типа проводится в основном у больных пожилого и старческого возраста, что приводит к наслоению изменений когнитивных функций, связанных с возрастом больных.

Изучение когнитивных функций у больных СД активизировалось в 80-е годы прошлого века, проведено более 25 крупных исследований, посвященных изучению влияния СД на когнитивные функции. В большинстве исследований отмечалось, что нарушение вербальной памяти – основная когнитивная категория, которая является измененной у больных СД по сравнению с людьми того же возраста, не имевших СД (21). В 1996 г. проведено Роттердамское исследование, в котором приняли участие 6330 человек в возрасте 55-99 лет, показавшее, что больные СД имеют в 1,3 раза больший риск развития деменции,

а те из них, которые получали терапию инсулином, – в 3,2 раза. Известно, что болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция чаще встречаются у больных, страдающих СД. Изучение частоты встречаемости СД у больных с различными видами деменций показало, что у больных с болезнью Альцгеймера СД 2 типа выявляется в 0,8% случаев, с сосудистой деменцией – в 11,8% случаев, а в случаях смешанной деменции – в 8,8% случаев.

Возможность применения Церебрелизина у больных СД специально не исследована, но он может быть рассмотрен как препарат для лечения когнитивных нарушений у этой группы пациентов, так как способен уменьшать у больных СД 2 типа когнитивные нарушения, обусловленные сосудистым повреждением головного мозга (связанные с артериальной гипертензией, атеросклерозом мозговых сосудов, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения).

В настоящее время не вызывает сомнения большая частота обнаружения нарушения когнитивных функций у больных СД и их связь с гипергликемией (19). Рассматривая факторы риска развития когнитивных нарушений у больных СД 2 типа необходимо отметить, что, кроме гипергликемии (глюкозотоксичность) и обусловленных ею метаболических механизмов нарушения функции нейронов головного мозга (диабетические комы, активация полиолового пути утилизации глюкозы, оксидативный стресс), существуют и другие дополнительные факторы риска нарушения когнитивных функций у этих больных. К ним относятся артериальная гипертензия, которая может наряду с СД вызывать микроангиопатию в головном мозге; нарушения жирового обмена в виде гиперлипидемии с ранним развитием атеросклероза мозговых сосудов; перенесенные нарушения мозгового кровообращения. В некоторых исследованиях предпринималась попытка исклю-

чить из обследования больных СД типа 2, имеющих дополнительные факторы риска, а также имевших в анамнезе гипогликемические или кетоацидотические комы (9). Показано, что у этой группы больных при длительности СД 2 типа более 10 лет развиваются когнитивные нарушения, выраженность которых не связана с возрастом больных и имеет достоверную корреляцию с длительностью СД. В наибольшей степени по показателям шкалы MMSE (Mini Mental State Examination – Краткая шкала психического статуса) у больных СД 2 типа страдали серийный счет, построение фразы, функция чтения и памяти. В исследовании выявлено, что уровень депрессии и тревожности не влиял на выраженность когнитивных нарушений у этой группы больных СД 2 типа. Исходя из полученных результатов можно предполагать, что СД является независимым фактором нарушения когнитивных функций и развития деменций.

Исследований, посвященных изучению фармакологического лечения когнитивных нарушений при СД 1 и 2 типа, крайне мало, обычно используется стандартный подход к терапии снижения когнитивных функций и применяются те же препараты, которые используются у больных с когнитивными нарушениями без СД. Представление о важной роли гипергликемии в формировании когнитивных нарушений у больных СД требует обеспечения в первую очередь хорошего контроля уровня гликемии с достижением целевых цифр HbA1C 6-6,5%, что удается далеко не всегда. При СД 1 типа следует помнить, что тяжелые или частые гипогликемии,

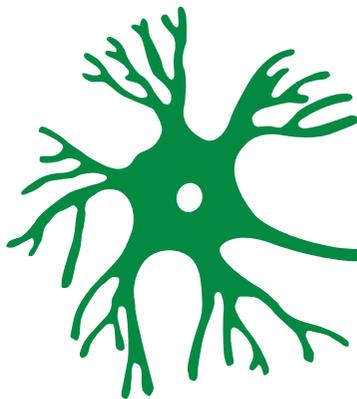
возникающие при назначении этим больным инсулинотерапии, могут оказать более пагубное влияние на когнитивные функции, чем незначительная гипергликемия. Согласно современным представлениям, лечение когнитивных нарушений необходимо начинать как можно раньше, не дожидаясь развития деменции, поэтому целесообразно параллельное с нормализацией углеводного обмена применение фармакологических препаратов, действующих на нейрхимические процессы в головном мозге.

В настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) широко используются для лечения деменций. Использование АХЭ-препаратов базируется на представлениях о роли холинергических влияний на процессы памяти и внимания. При СД нарушение этих процессов показано в экспериментальных исследованиях. Эффективность АХЭ-препаратов (реминил, ривастигмин) доказана в исследованиях больных с легкой и умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, при сосудистой и смешанной деменции. Вместе с тем, АХЭ-препараты вызывают целый ряд побочных эффектов, которые лимитируют их широкое применение. В этой связи в последние годы пристальное внимание обращено на Нейромидин (ипидакрин) – препарат, близкий к группе аминопиридинов, который обладает отчетливым и достаточно своеобразным антихолинэстеразным эффектом: одновременное ингибирование ферментов ацетил- и бутирилхолинэстеразы, причем длительность ингибирования АХЭ в нервномышечном синапсе составляет в

среднем 20 минут (8). Другим механизмом действия Нейромидина является блокирование калиевых каналов нервной терминали. Это приводит к продлению фазы реполяризации и увеличению входящего ионов Ca^{++} в пресинаптическую терминаль, что улучшает высвобождение медиаторов, в том числе ацетилхолина, и облегчает передачу возбуждения через синапсы многих типов (8). Нейромидин в ходе экспериментальных исследований показал эффективность в виде повышения способности к обучению и улучшения памяти (8). Препарат используют для лечения нарушений когнитивных функций, в основе которых лежит недостаточность холинергических влияний. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показана эффективность Нейромидина при лечении сенильной деменции альцгеймеровского типа (2) и мультиинфарктной деменции (1). Улучшение когнитивных функций у больных с болезнью Альцгеймера при лечении Нейромидином отметили и другие исследователи (3). В этом году опубликованы результаты лечения 44 больных с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями (19 больных) и деменцией (22 пациента), которым Нейромидин назначался в дозе 40 мг в течение полугода (6). Показано достоверное улучшение когнитивных функций независимо от степени выраженности когнитивного дефекта, причем наиболее выраженная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, абстрактного мышления, конструктивных способностей и общей психической активности. Данные проведенных исследований позволяют рассматривать Нейромидин как препарат для лечения больных с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией при наличии СД.

Экспериментальные данные о том, что гипергликемия сопровождается гибелью корковых нейронов, заставляют рассмотреть вопрос о возможности применения при когнитивных нарушениях у больных СД антагонистов NMDA-рецепторов, которые уменьшают нейротоксичность глутамата. Актив-

В целом ряде клинических исследований показана целесообразность применения Церебролизина при сосудистых поражениях головного мозга: острых нарушениях мозгового кровообращения, состояниях после перенесенных инсультов, у больных с когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии. Церебролизин оказал благоприятное действие на мозговые функции у больных, перенесших черепно-мозговые травмы. Церебролизин показал свою эффективность при превентивном лечении такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера.

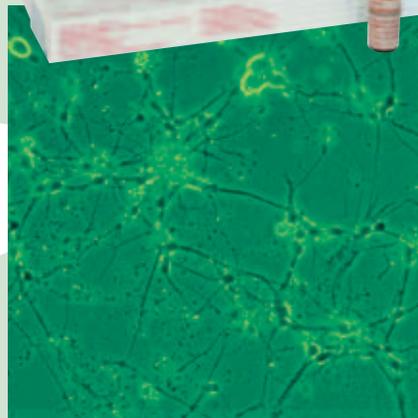


Церебролизин®

соединяет нейроны

Единственный препарат с эффектом естественного фактора роста нейронов, действующий комплексно при заболеваниях ЦНС любого генеза

ОСНОВА
ЭФФЕКТИВНОЙ
ТЕРАПИИ



Ebewe
PHARMA

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ

Представительство компании:
Россия, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 1
Телефон: (495) 933-87-02, факс: (495) 933-87-15
e-mail: info-ru@ebewe.com, www.ebewe.com

Защита нейронов
от повреждающих факторов

Образование новых синаптических
связей, реорганизация работы
головного мозга

Активное образование нейронов
из клеток-предшественников

визация глутаматной системы наблюдается как при нейродегенеративных, так и при сосудистых (ишемических) поражениях головного мозга, сочетание которых можно предполагать при наличии СД. Показано нейропротективное действие NMDA-блокаторов при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Вместе с тем, в настоящее время нет данных об эффективности NMDA-блокаторов при когнитивных нарушениях у больных СД, и эта группа препаратов обладает целым рядом нежелательных побочных эффектов.

Важная роль, которую играет в развитии когнитивных нарушений оксидативный стресс и связанная с ним патология микроциркуляторных сосудов головного мозга, делает оправданным применение у больных СД с нарушением когнитивных функций вазоактивных препаратов. Так, изучалось влияние на когнитивные функции у больных СД 2 типа вазоактивного препарата Инстенон, которое показало улучшение ряда когнитивных функций и эмоционального состояния больных (7). Применение антиоксидантов (Милдронат) использовалось в лечение поражений головного мозга при сахарном диабете и показало улучшение состояния у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне СД 2 типа, но улучшения когнитивной функции отмечено не было (11). Из препаратов этой группы наибольшего внимания заслуживает Танакан, который не только улучшает реологические свойства крови и состояние сосудистой стенки, но и уменьшает проявления оксидативного стресса. В целом ряде клинических исследований показана эффективность Танакана при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Развитие когнитивных нарушений при недостаточном обеспечении мозговой ткани кислородом в случаях сердечно-сосудистой и легочной патологии, близких по выраженности к наблюдаемым у больных СД, позволило провести пилотное исследование оценки эффективности антигипоксанта Актовегин при нарушениях когнитивной функции в больных СД 2 типа (9).

Выбор препарата обусловлен тем, что Актовегин не только улучшает поступление в клетки кислорода, но и способствует лучшей утилизации глюкозы. В 2008 г. проведено другое пилотное исследование эффективности 3-месячного курса лечения таблетками Актовегина в дозе 1200 мг в день при когнитивных нарушениях у 60 больных СД 2, в котором в отличие от первого исследования для оценки когнитивных нарушений использовался широкий диапазон нейропсихологических тестов (23). Показано, что Актовегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции больных диабетом с синдромом умеренных когнитивных нарушений, улучшая концентрацию внимания, объем кратковременной памяти, зрительно-моторную координацию и регуляцию психической деятельности, что в целом обеспечивает улучшение общей активности и социальной адаптации у больных СД. Таким образом, имеются перспективы применения Актовегина у больных СД с когнитивными нарушениями, но необходимо провести контролируемое исследование с этим препаратом у больных СД с когнитивными нарушениями для подтверждения его эффективности.

Известна способность дофаминергических препаратов улучшать когнитивные функции, что связано с формированием в пожилом возрасте дофаминергической недостаточности. Показано, что Проноран способен уменьшать умеренные когнитивные нарушения (5). Исследований об эффективности дофаминергических препаратов при когнитивных нарушениях явно недостаточно, и вопрос о целесообразности их применения, особенно у больных СД, остается открытым.

В терапии когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, а также в постинсультный период и после черепно-мозговых травм широко применяется пептидергический препарат Церебролизин. Он состоит из низкомолекулярных пептидов и аминокислот, а также содержит небольшие количества нейротрофических факторов. В этой связи он

используется для лечения обширного круга ишемических, нейродегенеративных и других форм поражения головного мозга (27). Известно, что Церебролизин оказывает неспецифическое полимодальное действие на метаболические процессы в нейрональных структурах головного мозга, уменьшая процессы апоптоза.

В эксперименте показано, что Церебролизин уменьшает отложение А-бета-амилоида во фронтальной коре у трансгенных мышей с экспрессией мутантного человеческого амилоидного белка и таким образом оказывает несомненный нейропротективный эффект (26). Церебролизин способен предохранять от гибели мотонейроны спинного мозга после отрыва спинальных корешков, что было продемонстрировано в эксперименте на крысах (28). Этот эффект подчеркивает факт, что Церебролизин эффективно действует как нейропротекторный препарат не только на нейроны головного мозга, но и на другие структуры нервной системы.

В целом ряде клинических исследований показана целесообразность применения Церебролизина при сосудистых поражениях головного мозга: острых нарушениях мозгового кровообращения (33), состояниях после перенесенных инсультов (32), у больных с когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии (31). Церебролизин оказал благоприятное действие на мозговые функции у больных, перенесших черепно-мозговые травмы (34). Церебролизин показал свою эффективность при превентивном лечении такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера, когда он назначался больным с умеренными когнитивными нарушениями амнестического типа в виде периодических курсов каждые полгода в течение 2 лет (30). В рамках контролируемого исследования группе из 109 больных с болезнью Альцгеймера, имевших счет по шкале MMSE менее 20 баллов, проводили инфузии Церебролизина или плацебо. Церебролизин вводили внутривенно

в дозе 30 мл в течение 5 дней, после чего наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций, психической и повседневной активности, по сравнению с группой плацебо. Этот эффект сохранялся и после обследования пациентов на 28 неделе исследования, то есть через длительный период времени после окончания курса лечения (24). Близкие данные получены в плацебо-контролируемом исследовании больных с БА, имевших счет по шкале MMSE от 14 до 25 баллов, у которых эффект инфузий Церебролизина на когнитивные функции сохранялся 18 недель (25).

Возможность применения Церебролизина у больных СД специально не исследована, но он может быть рассмотрен как препарат для лечения когнитивных нарушений у

этой группы пациентов, так как способен уменьшать у больных СД 2 типа когнитивные нарушения, обусловленные сосудистым повреждением головного мозга (связанные с артериальной гипертензией, атеросклерозом мозговых сосудов, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения). Во всяком случае назначение препарата, уменьшающего церебральную гипоксию оказалось наиболее эффективным в группе больных СД с когнитивными нарушениями, которые имели дополнительно к СД и клинически значимые сердечно-сосудистые факторы риска (23).

Возможно, что Церебролизин способен действовать на специфические механизмы поражения нейронов головного мозга, связанные с гипергликемией и гипогликемией.

Так, в эксперименте показано, что Церебролизин уменьшает оксидативный стресс, возникающий при гипогликемии в головном мозге, по такому показателю, как содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (29).

Таким образом, в настоящее время в арсенале современного врача имеется достаточно много путей фармакологического воздействия с целью коррекции нарушения когнитивных функций у больных СД. Это может быть монотерапия каким-то отдельным препаратом, а может быть их сочетанное применение в связи с тем, что в этом случае будет обеспечено действие на различные нейрохимические механизмы формирования когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. 

Литература

1. Букатина Е.Е., Смирнов О.Р., Григорьева И.В. Эффективность нейромидина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия. 1992. Т. 2, вып. 2, 126-133.
2. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольчик Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа. 1991; № 9, 53-58.
3. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера // М.. Пульс. 2003; 109-115.
4. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Журнал современной медицины. 2003; № 2, 3-5.
5. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврологический журнал. 2004; № 2, 30-35.
6. Головова М.С., Захаров В.В., Лифшиц М.Ю. и др. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений различной выраженности // Журнал неврологии и психиатрии. 2007; № 9.
7. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // Неврологический журнал. 2001; № 3, 35-37.
8. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной системы // М., Медэкспорт. 1989; 40.
9. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности актовегина // Русский медицинский журнал. 2005; № 6, 302-304.
10. Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. и др. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2007; № 6.
11. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2005; № 12, 66-69.
12. Шпрах В.В., Фалилеева Л.А., Акулова Е.М. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. 1998; № 6, 32-34.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414, 813-820.
14. Ferguson S.C., Blane A., Wardlaw J. et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, 1431-1437.
15. Ferguson S.C., Deary I.J., Evans J.C. et al. Apolipoprotein-E influences aspects of intellectual ability in type 1 diabetes // Diabetes. 2003. Vol. 52, 145-148.
16. Frier B.M. Hypoglycemia and cognitive function in diabetes // Int J Clin Pract. 2001. Vol. 123, 30-37.
17. Hannonen R., Tupola S., Ahonen T. et al. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia // Dev Med Child Neurol. 2003. Vol. 45, 262-268.
18. Hershey T., Perantie D.C., Warren S.L. et al. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, 2372-2377.
19. Sinclair A.J., Girling A.J., Bayer A.J. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services // Diabetes Res Clin Pract. 2000. Vol. 50, 203-212.
20. Sima A.A., Li Z.G. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats // Diabetes. 2005. Vol. 54, 1497-14505.
21. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia // Diabet Med. 1999. Vol. 16, 93-112.
22. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // Acta diabetologica. 2003. Vol. 40, 375-379.
23. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2008; № 5, 39-43.
24. Ruether E., Alvarez X.A., Rainer M. et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin // J Neural Transm Suppl. 2002. Vol. 62, 265-275.
25. Muresanu D.F., Rainer M., Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysine // J Neural Transm Suppl. 2002. Vol. 62, 277-285.
26. Rockenstein E., Mallory M., Mante M. et al. Effect of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in transgenic model of Alzheimer's disease // J Neural Transm Suppl. 2002. Vol. 62, 327-336.
27. Гомозков О.А. Апоптоз в нейрональных структурах и роль нейротрофических факторов роста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002, приложение 7, 17-21.
28. Haninec P., Houstava L., Stejskal L et al. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell death by intratecal administration of IGF-I and Cerebrolysin // Ann Anat. 2003. Vol. 185, 233-238.
29. Patockova J., Krsiak M., Marhol P. et al. Cerebrolysin inhibits lipid peroxidation induced by insulin hypoglycemia in the brain and heart of mice // Physiol Res. 2003. Vol. 52, 455-460.
30. Гаврилова С.И., Федорова Л.Б., Колыхалов Н.М. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Косакова. 2008; № 8, 24-28.
31. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Влияние церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (клинико-электрофизиологическое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. 2007; № 5, 32-38.
32. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Белоусов Н.А. и другие. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 2007; № 10, 26-33.
33. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А. и другие. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; приложение 16, 41-45.
34. Wong G.K., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study // Acta Neurochir. 2005. Vol. 95, 59-60.