

# Когнитивные нарушения: альтернативные возможности коррекции

*Д.В. Сергеев*

В статье приведены сведения по актуальной проблеме современной неврологии и гериатрии – когнитивным нарушениям, в первую очередь нарушениям памяти. Описаны основные причины мнестических расстройств, представлены данные многочисленных клинических исследований. Подробно обсуждается роль умеренных когнитивных расстройств как предиктора развития деменции, приведены критерии диагностики этих нарушений. Кратко рассмотрены основные группы лекарственных средств, применяемых с целью коррекции нарушений памяти, отмечена их недостаточная эффективность по данным метаанализов. Отмечено, что препарат Цераксон (цитиколин) является перспективным средством для фармакологического улучшения памяти, учитывая механизмы его физиологического действия, а также хорошую переносимость и безопасность.

**Ключевые слова:** нарушения памяти, деменция, умеренные когнитивные расстройства, клинические исследования, метаанализ, цитиколин.

Нарушение памяти – одна из самых частых жалоб, которую слышат от пациентов невролог и терапевт на амбулаторном приеме. Эта проблема встречается обычно в пожилом возрасте, однако и более молодые пациенты часто обращают внимание на забывчивость и увеличение времени, необходимого для запоминания новой и извлечения старой информации [1].

Нарушение памяти – естественный процесс, сопровождающий старение. По данным исследований с длительным (до 35 лет) наблюдением за выборкой здоровых людей, поведенческих изменений, связанных с возрастом, практически не наблюдается приблизительно до 60 лет [2, 3]. В то же время при сравнении групп различного возраста было установлено, что уже начиная с 20 лет отмечается прогрессирующее ухудшение выполнения тестов на скорость обработки информации, функционирование рабочей и долговременной памяти [4]. По данным нейровизуализационных исследований, это сопровождается уменьшением объема различных структур головного мозга, в том числе полосатого тела, что отражает перестройку дофаминергических связей, а также изменениями белого вещества [5].

Семантическая память, т.е. общие знания о процессах и фактах, не имеющих непосредственного отношения к личности конкретного человека, с возрастом страдает в меньшей степени в отличие от эпизодической памяти, которая основывается на собственном опыте человека и использование которой включает в себя интенсивное кодирование и извлечение информации. В это понятие входит и ассоциативная память, нарушение которой с возрастом проявляется в ухудшении способности создавать и воспроизводить связи между отдельными блоками информации. С помощью функциональных методов нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография и

функциональная магнитно-резонансная томография, было выявлено, что для эффективного функционирования эпизодической памяти необходимо сохранение целостности медиальных структур височной доли и ее взаимодействия с латеральной префронтальной корой, причем у молодых людей процессы памяти характеризуются определенной асимметрией: кора левого полушария в основном активируется при кодировании информации, а правого – при ее извлечении [6–8]. При нормальном старении активация латеральной префронтальной коры во время выполнения тестов становится менее асимметричной. Интересно, что у пожилых людей, которые хуже справлялись с тестами для оценки памяти, отмечалась активация тех же нейронных сетей, что и у молодых лиц, однако использование их было менее эффективным, в то время как у лиц пожилого возраста с высокими результатами тестов была выявлена пластическая реорганизация нейрокогнитивных сетей [9].

Помимо естественных процессов старения причинами нарушения памяти могут служить самые разные факторы, среди которых сопутствующие соматические (например, нарушение функции щитовидной железы) и психические (в первую очередь тревога и депрессия) заболевания, стресс, чрезмерный объем информации, нуждающейся в обработке, злоупотребление психоактивными веществами, побочные эффекты лекарственных препаратов и т.п. С практической точки зрения необходимо исключить подобные причины нарушения памяти и дифференцировать естественные для нормального процесса старения изменения от патологических состояний, которые являются признаками нейродегенеративных заболеваний и предиктором деменции – гетерогенного состояния, представляющего собой синдром необратимого ухудшения когнитивных функций. Распространенность деменции в мире в 2010 г. составляла 35,6 млн. человек, она экспоненциально возрастает по мере старения населения, и в связи с этим в настоящее время это состояние считается одной из наибо-

**Дмитрий Владимирович Сергеев** – канд. мед. наук, врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

лее важных проблем здравоохранения. В настоящее время выделяют 5 типов деменции: это болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция и деменция смешанного типа, объединяющая характеристики болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [10]. В основе патогенеза деменции лежат процессы нейродегенерации и сосудистые нарушения, включающие в себя гипоксию и гипоперфузию, метаболические расстройства и нарушения церебральной гемодинамики. Наконец, отдельно можно рассматривать когнитивные нарушения, развивающиеся вследствие грубых органических поражений головного мозга (ишемического или геморрагического инсульта, черепно-мозговой травмы).

Одним из предикторов развития деменции могут служить умеренные когнитивные нарушения (УКН). Это состояние характеризуется ухудшением когнитивных функций (т.е. памяти, способности к формированию логических заключений, речи и внимания), которые оказывают минимальный эффект на выполнение сложных, многоэтапных заданий и на повседневную жизнь и не являются деменцией [11]. При этом нарушения памяти развиваются более быстро, чем у сверстников с сопоставимым уровнем образования [12]. По сути, УКН представляют собой переходную стадию между естественными изменениями, происходящими с возрастом, и деменцией [13, 14]. Выделяют различные варианты УКН: амнестический, неамнестический с нарушением одного аспекта когнитивных функций и с нарушением нескольких аспектов когнитивных функций [15, 16]. Амнестический вариант (с преимущественным нарушением памяти, но без ухудшения остальных когнитивных функций и повседневной активности) представляет собой продромальную стадию деменции [12]. Частота УКН, по данным популяционных исследований, варьирует от 3 до 42% [17]. Деменция развивается примерно у 10% пациентов с УКН в год, и это происходит приблизительно на протяжении 18 мес [18]. Прогрессированию деменции способствуют генетические факторы и сопутствующие заболевания [19, 20]. При диагностике УКН необходимо исключить возможные причины нарушения памяти, такие как неврологические (например, сосудистые поражения головного мозга) и соматические заболевания, травмы головы и психиатрические заболевания. Диагноз устанавливается в результате всестороннего опроса пациента и его близких с целью оценки памяти и других когнитивных функций, изменений личности и поведения, социальной адаптации, который дополняется специализированными тестами (например, MMSE (Mini Mental State Examination – краткий опросник для оценки когнитивных функций), CDRS (Clinical Dementia Rating Scale – клиническая шкала оценки деменции) и др.) и результатами нейровизуализационных исследований [21, 22]. Очень важным является наблюдение пациента в течение длительного времени. Ключевые

клинические критерии УКН с высоким риском развития деменции включают в себя следующие [23]:

- вызывающие настороженность (самого пациента, его близких или длительно наблюдающего пациента лечащего врача) изменения когнитивных функций в сравнении с предыдущим уровнем функционирования данного пациента;
- нарушение более одного аспекта когнитивных функций: памяти (особенно эпизодической), способности к целенаправленной деятельности, внимания, речи, ориентации в пространстве;
- сохранение способности к независимому функционированию: несмотря на то что пациенты с УКН, как правило, испытывают сложности при выполнении многоэтапных задач (например, приготовление пищи, совершение покупок, финансовые операции), тем не менее они справляются с этим, хотя и затрачивают больше времени, чем обычно. В повседневной жизни пациенты с УКН сохраняют функциональную независимость;
- отсутствие деменции.

Лечение нарушений памяти представляет собой спорный вопрос, поскольку отсутствуют методы, способные однозначно предотвратить деменцию. Разработаны стратегии немедикаментозных вмешательств, направленных на улучшение памяти и профилактики деменции. Они включают в себя активную социализацию, организацию рабочих и бытовых задач, “тренировку” памяти с помощью выполнения различных повседневных и игровых заданий (решение кроссвордов, головоломок и т.п.), поддержание высокого уровня физической активности (аэробные нагрузки), соблюдение здоровой диеты. Важными аспектами являются лечение сопутствующей патологии и элиминация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также среди немедикаментозных воздействий следует отметить ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) – воздействие на кору головного мозга мощным магнитным полем, модулирующим активность нейронных сетей, что может влиять в том числе на когнитивные функции. В одном из пилотных исследований высокочастотная рТМС приводила к улучшению кратковременной памяти у пожилых пациентов [24].

Безопасность и эффективность фармакологической коррекции нарушений памяти также остаются под вопросом. Разработан ряд препаратов, которые активируют процессы метаболизма, но не оказывают значимого влияния на память и когнитивные процессы. Так, пирацетам, фармакологическая активность которого связана в том числе с улучшением функционирования митохондрий в центральной нервной системе, обладает лишь легким положительным эффектом в отношении нарушений памяти [25, 26]. По данным метаанализов, терапия ингибиторами холинэстеразы (донепезил и галантамин) и антагонистами NMDA-рецепторов (мемантин) также не приводит к кли-

нически значимому улучшению памяти или когнитивных функций [27, 28]. Аналогичный результат был получен и для экстракта гинкго билоба – растения, которое с древнейших времен используется для улучшения памяти: в крупном исследовании, включавшем 3000 пациентов, применение этого препарата не приводило к замедлению развития когнитивных нарушений [29].

Перспективным препаратом, который может использоваться для фармакологического улучшения памяти, является цитиколин (цитидиндифосфохолин – ЦДФ-холин). Еще в 1950-х годах E.P. Kennedy из Гарвардского университета обнаружил, что это вещество является естественным предшественником фосфолипидов, образующих клеточные мембраны [30]. Применять его в качестве медицинского препарата впервые начали в Японии в 1970-х годах. В настоящее время препарат зарегистрирован во многих европейских, азиатских странах, странах Латинской Америки, а также в США под разными торговыми названиями. В России представлен оригинальный препарат под торговым названием Цераксон. Первая медицинская публикация на английском языке была посвящена использованию цитиколина у пациентов с болезнью Паркинсона и, к удивлению современного читателя, при остром панкреатите. Вскоре были обнаружены ноотропные свойства препарата, включая способность активировать метаболизм глюкозы и увеличивать концентрацию нейротрансмиттеров (норадреналина, дофамина, серотонина) [31, 32]. Исследования как у животных, так и у человека продемонстрировали минимальную токсичность препарата. Кроме того, при проведении фармакокинетических исследований было установлено, что цитиколин метаболизируется до веществ, естественных для организма, что неудивительно, учитывая то, что он является естественным компонентом клеток. Через несколько лет появились перспективы использования ЦДФ-холина в качестве нейропротектора, когда было обнаружено, что это вещество способно предотвращать распад мембранных фосфолипидов, возникающий при церебральной ишемии. Эти данные, а также накопленные сведения о минимальной токсичности вещества открыли дорогу для широкого применения цитиколина, в первую очередь при острых повреждениях головного мозга – ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме, а кроме того, в рамках реабилитации после инсульта, при когнитивных нарушениях и болезни Паркинсона [33]. Были разработаны формы препарата как для парентерального введения, так и для приема внутрь. В ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных в 1990-х–начале 2000-х годов в США, а также по результатам метаанализа была установлена клиническая эффективность препарата при ишемическом инсульте. В 2012 г. были опубликованы результаты крупных исследований цитиколина у пациентов с острой черепно-мозговой травмой (COBRIT (Citicoline Brain Injury Treatment Trial)) и с острым

ишемическим инсультом (ICTUS (International Citicoline Trial on acUte Stroke)) [34, 35]. В них была продемонстрирована высокая безопасность препарата, однако однозначных доказательств эффективности цитиколина получено не было. Скорее всего, это связано с недостаточным пониманием механизмов нейропротекции и способов воздействия на них, а также с особенностями дизайна исследований. Несмотря на это, результаты обновленных метаанализов с добавлением вышеупомянутых исследований свидетельствовали о достаточной эффективности цитиколина при этих патологических состояниях [35, 36].

Помимо нейропротекторного эффекта при острой ишемии и травматическом повреждении головного мозга интерес к цитиколину был вызван его эффектами в отношении памяти. Эти данные обобщены в обзоре P. Grieb [37]. Изучение воздействия цитиколина на память человека проводилось как у пациентов с нарушениями памяти различной степени выраженности (за исключением деменции), так и у здоровых добровольцев. Результаты исследований у пациентов с субъективными нарушениями памяти, с легкими когнитивными нарушениями/УКН и у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие сосудистых поражений головного мозга (в общей сложности 491 пациент получал цитиколин, 435 – плацебо, эффективность лечения определялась с помощью различных тестов для оценки когнитивных функций) обобщены в систематическом Кокрановском обзоре [38]. В 9 из 14 этих исследований был выявлен статистически значимый положительный эффект. Кроме того, в недавнем исследовании (437 пациентов) наблюдался положительный эффект длительного приема цитиколина в отношении постинсультных когнитивных расстройств [39].

В работах, проводившихся на здоровых волонтерах, отмечался отчетливый положительный эффект в отношении памяти. В двух работах с помощью магнитно-резонансной спектроскопии с оценкой содержания фосфора ( $^{31}\text{P}$ ), который позволяет неинвазивно оценить уровень фосфорсодержащих метаболитов, включая аденозинтрифосфат, было выявлено влияние цитиколина на метаболизм головного мозга. В первом исследовании 17 здоровых добровольцев в возрасте около 70 лет получали 500 мг цитиколина в капсулах ежедневно в течение 6–12 мес [40]. При сравнении результатов до и на фоне приема препарата наблюдалось увеличение количества фосфодиэфиров в среднем на 7,6% в области мозолистого тела. Более того, была выявлена положительная корреляционная связь между улучшением оценки по шкале Калифорнийского вербального теста и количеством фосфодиэфиров в головном мозге. Во втором исследовании оценивалось влияние цитиколина на уровень фосфорсодержащих метаболитов во фронтальной и окципитопарietальной коре [41]. В исследовании участвовало 16 здоровых добровольцев (средний возраст 47,3 года), которые получали препарат в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед. По данным

магнитно-резонансной спектроскопии отмечалось повышение уровня фосфокреатина на 7% в лобной доле, нуклеозидных трифосфатов – на 14% и отношения фосфокреатин/неорганический фосфор – на 32%, также выявлялись изменения уровня фосфолипидных метаболитов. При этом в окципитопариетальной области изменений не наблюдалось. Метаболические изменения отмечались в области коры головного мозга, ответственной за такие когнитивные функции, как внимание и память. Эти данные свидетельствуют о том, что, возможно, цитиколин уменьшает выраженность возрастных нарушений памяти и других когнитивных функций путем увеличения запасов энергии и активных веществ, необходимых для синтеза и поддержания стабильности клеточных мембран в областях мозга, отвечающих за указанные функции. В трех других исследованиях оценивалось влияние цитиколина (в виде монотерапии или в комбинации с кофеином) на когнитивные функции у здоровых лиц. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 60 здоровых женщин в возрасте 40–60 лет, оценивали эффективность цитиколина в дозе 250–500 мг ежедневно в течение 4 нед [42]. Когнитивные функции оценивали при помощи нейрофизиологического теста поддержания функции, суть которого заключается в ответе на значимый стимул и игнорировании незначимого стимула. Этот тест также используется для оценки внимания, которое, как известно, тесно взаимосвязано с оперативной памятью [43]. В двух других рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях оценивали краткосрочные эффекты цитиколина у людей 30–40 лет [44, 45]. В одной работе после приема коктейля, содержащего только 250 мг цитиколина или смесь цитиколина и кофеина, отмечалось повышение электрической активности по данным электроэнцефалографии. В другой работе выявлено значимое улучшение внимания и оперативной памяти после приема цитиколина и кофеина.

Учитывая доказанную безопасность и хорошую переносимость препарата Цераксон, подтвержденную многолетним опытом его применения, в том числе у пожилых пациентов, а также наличие формы препарата для приема внутрь, в настоящее время можно говорить о возможности его широкого применения у пациентов с различными неврологическими нарушениями. Накопленные данные по эффективности цитиколина позволяют выделить три основные целевые группы лиц, которые потенциально могут получить положительный эффект от приема цитиколина: 1) лица с легкими или умеренными возрастными нарушениями памяти; 2) пациенты в стадии реабилитации после перенесенного инсульта или черепно-мозговой травмы; 3) здоровые люди любого возраста, испытывающие временную повышенную нагрузку на память (например, при подготовке к экзаменам) или на внимание (ночные дежурства, длительное управление автомобилем). Рекомендуе-

мая схема приема Цераксона – по 1 г (10 мл раствора) 1 раз в день внутрь, длительность приема – от 6 нед до 2 мес. Таким образом, цитиколин (Цераксон), обладающий обширной базой клинических данных, является весьма перспективным средством для улучшения памяти и когнитивных функций.

### Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 2. С. 34–40.
2. Wilson R.S., Beckett L.A., Barnes L.L. et al. Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons // Psychol. Aging. 2002. V. 17. № 2. P. 179–193.
3. Schaie K.W. Intellectual Development in Adulthood: the Seattle Longitudinal Study. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
4. Park D.C., Lautenschlager G., Hedden T. et al. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span // Psychol. Aging. 2002. V. 17. № 2. P. 299–320.
5. Raz N., Rodrigue K.M., Kennedy K.M. et al. Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2003. V. 24. № 9. P. 1849–1856.
6. Simons J.S., Spiers H.J. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory // Nat. Rev. Neurosci. 2003. V. 4. № 8. P. 637–648.
7. Sandrini M., Brambilla M., Manenti R. et al. Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly // Front. Aging Neurosci. 2014. V. 6. P. 289.
8. Tulving E., Kapur S., Craik F.I. et al. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1994. V. 91. № 6. P. 2016–2020.
9. Cabeza R., Anderson N.D., Locantore J.K. et al. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults // Neuroimage. 2002. V. 17. № 3. P. 1394–1402.
10. Raz L., Knoefel J., Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2015. doi: 10.1038/jcbfm.2015.164. [Epub ahead of print].
11. Etgen T., Sander D., Bickel H., Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. V. 108. № 44. P. 743–750.
12. Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M. et al.; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment // Lancet. 2006. V. 367. № 9518. P. 1262–1270.
13. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. V. 56. № 3. P. 303–308.
14. Albert M.S., Blacker D. Mild cognitive impairment and dementia // Annu. Rev. Clin. Psychol. 2006. V. 2. P. 379–388.
15. Pinto C., Subramanyam A.A. Mild cognitive impairment: the dilemma // Indian J. Psychiatry. 2009. V. 51. № 1. P. S44–51.
16. Ritchie K., Artero S., Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study // Neurology. 2001. V. 56. № 1. P. 37–42.
17. Tricco A.C., Soobiah C., Lillie E. et al. Use of cognitive enhancers for mild cognitive impairment: protocol for a systematic review and network meta-analysis // Syst. Rev. 2012. V. 1. P. 25.
18. Busse A., Angermeyer M.C., Riedel-Heller S.G. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking // Br. J. Psychiatry. 2006. V. 189. P. 399–404.
19. Lopez O.L., Kuller L.H., Becker J.T. et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study // Arch. Neurol. 2007. V. 64. № 3. P. 416–420.

20. Reitz C., Mayeux R. Use of genetic variation as biomarkers for mild cognitive impairment and progression of mild cognitive impairment to dementia // *J. Alzheimers Dis.* 2010. V. 19. № 1. P. 229–251.
21. Austrom M.G., Lu Y. Long term caregiving: helping families of persons with mild cognitive impairment cope // *Curr. Alzheimer Res.* 2009. V. 6. № 4. P. 392–398.
22. Eshkoo S.A., Hamid T.A., Mun C.Y., Ng C.K. Mild cognitive impairment and its management in older people // *Clin. Interv. Aging.* 2015. V. 10. P. 687–693.
23. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. V. 7. № 3. P. 270–279.
24. Drumond Marra H.L., Myczkowski M.L., Maia Memória C. et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: a Randomized Controlled Study // *Behav. Neurol.* 2015. V. 2015. P. 287843.
25. Stockburger C., Kurz C., Koch K.A. et al. Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam // *Biochem. Soc. Trans.* 2013. V. 41. P. 1331–1334.
26. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders // *Drugs.* 2010. V. 70. P. 287–312.
27. Russ T.C., Morling J.R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. V. 9. CD009132.
28. Tricco A.C., Soobiah C., Berliner S. et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* 2013. V. 185. № 16. P. 1393–1401.
29. Snitz B.E., O'Meara E.S., Carlson M.C. et al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial // *JAMA.* 2009. V. 302. № 24. P. 2663–2670.
30. Kennedy E.P. Sailing to Byzantium // *Annu. Rev. Biochem.* 1992. V. 61. P. 1–28.
31. Watanabe S., Kono S., Nakashima Y. et al. Effects of various cerebral metabolic activators on glucose metabolism of brain // *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 1975. V. 29. № 1. P. 67–76.
32. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Effects of cytidine-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1973. V. 239. № 1. P. 52–61.
33. Secades J.J., Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995. V. 17. Suppl. B. P. 1–54.
34. Zafonte R.D., Bagiella E., Ansel B.M. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT) // *JAMA.* 2012. V. 308. № 19. P. 1993–2000.
35. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al.; International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebocontrolled study (ICTUS trial) // *Lancet.* 2012. V. 380. № 9839. P. 349–357.
36. Secades J. Citicoline for the Treatment of Head Injury: a Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials // *J. Trauma Treat.* 2014. V. 4. P. 227.
37. Grieb P. Citicoline: a food that may improve memory // *Med. Sci. Rev.* 2015. V. 2. P. 67–72.
38. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. V. 2. CD000269.
39. Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // *Cerebrovasc. Dis.* 2003. V. 35. № 2. P. 146–154.
40. Babb S.M., Wald L.L., Cohen B.M. et al. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: an *in vivo* phosphorus magnetic resonance spectroscopy study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2002. V. 161. № 3. P. 248–254.
41. Silveri M.M., Dikan J., Ross A.J. et al. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // *NMR Biomed.* 2008. V. 21. № 10. P. 1066–1075.
42. McGlade E., Locatelli A., Hardy J. et al. Improved attentional performance following citicoline administration in healthy adult women // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2012. V. 2. P. 769–776.
43. Fougine D. The relationship between attention and working memory // *New Research on Short-Term Memory* / Ed. by N.B. Johansen. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2008. P. 1–45.
44. Bruce S.E. Improvements in quantitative EEG following consumption of a natural citicoline-enhanced beverage // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2012. V. 63. № 4. P. 421–425.
45. Bruce S.E., Werner K.B., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014. V. 65. № 8. P. 1003–1007. ●