Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №5, с. 38–47
https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 5, pp. 38–47
https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138

Астения, психическая утомляемость и когнитивная дисфункция

© Н.В. ТИТОВА[1, 2], Ю.Н. БЕЗДОЛЬНЫЙ[3], Е.А. КАТУНИНА[1, 2]

[1]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме

Астенические состояния характеризуются повышенной утомляемостью, нарушением повседневного функционирования и снижением работоспособности. В клинической практике важно различать идиопатическую хроническую утомляемость (первичная, или функциональная астения) и синдром хронической усталости (СХУ). Повышенная утомляемость может проявляться физической и/или когнитивной и психической утомляемостью. Рассматриваются нейроанатомическая основа и нейрокогнитивная теория патологической утомляемости, связь между психическим стрессом, утомляемостью и когнитивными нарушениями (КН). Для терапии астенических состояний, сопровождающихся КН, патогенетически обоснована комбинированная терапия, включающая фонтурацетам и препарат, содержащий экстракт гинкго билоба и никотиноил-ГАМК.

Ключевые слова: *астения, утомляемость, синдром хронической усталости, ментальная утомляемость, когнитивные нарушения, фонтурацетам, никотиноил-ГАМК, гинкго билоба.*

Информация об авторах:
Титова Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-7044-3013
Бездольный Ю.Н. — https://orcid.org/0000-0002-1573-3013
Катунина Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-5805-486X
Автор, ответственный за переписку: Титова Н.В. — e-mail: nattitova@yandex.ru

Как цитировать:
Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Катунина Е.А. Астения, психическая утомляемость и когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):38–47. https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138

Asthenia, mental fatigue and cognitive dysfunction

© N.V. TITOVA[1, 2], YU.N. BEZDOLNY[3], E.A. KATUNINA[1, 2]

[1]Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]City Policlinics No. 107, Moscow, Russia

Abstract

Conditions associated with asthenia are usually characterized by increased fatigue, impaired activities of daily living and decreased productivity. In clinical practice it is important to distinguish between idiopathic chronic fatigue (primary or functional asthenia) and chronic fatigue syndrome (CFS). Fatigue can also be classified by neuromuscular and/or cognitive and mental fatigue. The article discusses the neuroanatomical basis and focuses on the neurocognitive theory of pathological fatigue. In addition the relationship between mental stress, fatigue and cognitive impairments such as subjective cognitive impairment (SCI) and mild cognitive impairment (MCI) are also discussed. We discuss the rationale that for treatment of asthenic conditions accompanied by cognitive dysfunction it is justified to use combination therapy — fonturacetam and a preparation containing nicotinoyl-GABA and Ginkgo Biloba.

Keywords: *asthenia, fatigue, chronic fatigue syndrome, mental fatigue, cognitive impairment, fonturacetam, nicotinoyl-GABA, Ginkgo Biloba.*

Information about the authors:
Titova N.V. — https://orcid.org/0000-0002-7044-3013
Bezdolny Yu.N. — https://orcid.org/0000-0002-1573-3013
Katunina E.A. — https://orcid.org/0000-0001-5805-486X
Corresponding author: Titova N.V. — email: nattitova@yandex.ru

To cite this article:
Titova NV, Bezdolny YuN, Katunina EA. Asthenia, mental fatigue and cognitive dysfunction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):38–47. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138

Термин «астения» используется в отечественной литературе для описания состояния, которое характеризуется повышенной утомляемостью. Его эквивалентом в зарубежной медицине является термин «fatigue» — «утомляемость». Повышенную утомляемость определяют как «неприятный физический, когнитивный и эмоциональный симптом, характеризующийся ощущением усталости, которая не облегчается общеизвестными подходами для отдыха и восстановления внутренней энергии» [1]. При астении снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения. Повышенная утомляемость ассоциирована со снижением качества жизни, ростом заболеваемости и смертности в целом [2].

Жалобы на слабость, усталость и утомляемость являются наиболее частыми на приеме у врача первичного звена [3]. Распространенность утомляемости колеблется от 4 до 50% (в среднем — 30—45%) [4—8]. Широкий разброс показателей объясняется различием методологических подходов исследований и разными методами оценки утомляемости. Большинство исследований, касающихся усталости были проведены в ограниченных группах населения, например, у работающих [9] или пациентов врачей общей практики [5, 10, 11]. Недостаточно исследований, посвященных изучению распространенности утомляемости среди населения в целом [2, 12—18]. Клиническая картина астенического синдрома (АС) часто мозаична и, помимо жалоб на утомляемость, общую слабость, вялость, истощаемость, могут наблюдаться повышенная дневная сонливость, головная боль, раздражительность, неустойчивость настроения, психическая и сенсорная гиперестезия [19, 20].

Утомляемость в каждом конкретном случае различается по продолжительности и интенсивности, но ее наличие также подразумевает снижение способности выполнять обычную повседневную деятельность [1]. У здоровых людей усталость или сонливость являются естественным явлением после физических нагрузок или умственных усилий и облегчается отдыхом [18]. Патологическая утомляемость определяется как сильно выраженная и постоянная усталость, слабость или истощение, которые могут затрагивать как физическую сферу, так и/или умственную и не облегчаются отдыхом [21].

Астенические состояния классифицируются по длительности течения: острые (<1 мес), длительные (>1 мес, <6 мес) и хронические (⩾6 мес) [22]. Острая утомляемость, как правило, проходит после отдыха или лечения заболеваний, являющихся причиной ее развития. Длительная и хроническая усталость часто носит дезадаптирующий характер и ограничивает физическую и социальную активность [23]. Астения может возникать в ответ на физические и психические перегрузки, стрессовые ситуации, психологические травмы, длительный недостаток сна, которые сопровождаются перенапряжением адаптационных механизмов, а также после курабельных патологических состояний, в период реконвалесценции (реактивная астения). Психогенный характер астенического состояния описывается термином «неврастения» [19]. Реактивная астения характеризуется обратимостью [24].

В клинической практике важно различать идиопатическую хроническую утомляемость (первичная, или функциональная астения) и синдром хронической усталости (СХУ). Хотя жалоба на постоянную усталость выступает в качестве основной в обоих случаях, СХУ по своей природе является совершенно другим патологическим состоянием [25]. В 2015 г. Институт медицины США представил диагностические критерии СХУ. Обязательные симптомы: 1. Утомляемость, сохраняющаяся более 6 мес и существенно нарушающая повседневную активность; 2. Недомогание (обострение симптомов) после физической нагрузки; 3. Не приносящий облегчение сон. Также должен присутствовать один из следующих дополнительных симптомов — когнитивные нарушения (КН) или ортостатическая непереносимость [26]. Кроме того, для пациентов с СХУ характерны скелетно-мышечная и головная боль [27]. В случае длительного (более 6 мес) течения дезадаптирующей утомляемости без видимых на то причин и при несоответствии клинической картины критериям СХУ констатируется наличие идиопатической хронической утомляемости [28]. В отличие от хронической утомляемости, СХУ рассматривается как комплексное мультисистемное нейроиммунное заболевание. Другое название СХУ — «миалгический энцефаломиелит» — подразумевает воспалительную природу изменений в ЦНС [29]. Главным отличием патогенеза заболевания является наличие процессов нейровоспаления в головном мозге [30, 31]. Более старое название — «синдром хронической усталости и иммунной дисфункции» (*англ.*: chronic fatigue and immune dysfunction syndrome) — отражает наличие иммуновоспалительных процессов в патогенезе заболевания [32]. Вышеизложенные факты привели к необходимости появления нового термина, позволяющего отличать СХУ от хронической утомляемости, без употребления слова «усталость». Институт медицины США предложил альтернативное название для обозначения СХУ — «болезнь системной непереносимости физических нагрузок» (*англ.*: systemic exertion intolerance disease) [33]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют отделить СХУ от группы заболеваний, которые связаны с утомляемостью, и рассматривать его как изолированное самостоятельное заболевание с хронической утомляемостью как одним из симптомов [34, 35]. Распространенность СХУ оценивается на уровне 1%, в то время как идиопатическая хроническая утомляемость встречается в популяции в 10 раз чаще [28, 36, 37].

Повышенная утомляемость включает мышечную утомляемость, с одной стороны, и когнитивную или психическую (ментальную), с другой. Мышечная утомляемость — это ощущение мышечной слабости, снижения мышечной силы, усугубляющееся в процессе физической активности. Вне патологического состояния мышечная утомляемость является защитным механизмом при чрезмерных физических нагрузках, она обусловлена периферическими или центральными причинами [38]. «Периферическое» утомление зависит от прогрессирующей недостаточности функции периферической нервной системы, например нарушение проведения импульса по нерву или в нервно-мышечном синапсе, ухудшение сократительных свойств мышц [39, 40]. «Центральное» утомление представляет собой прогрессирующее снижение способности ЦНС максимально активировать мышцы и зависит как от функционального спинного мозга, так и от супраспинальных механизмов. «Супраспинальная» усталость, по крайней мере частично, характеризуется нарушением импульсации из двигательной коры к нейронам спинного мозга [41], что обусловлено снижением возбудимости корковых структур, которые активируют первичную моторную кору (премоторная область, базальные ганглии) [42].

Астения и утомляемость имеют в своей природе различные детерминанты. Наличие этиологического фактора характерно примерно для $^{2}/_{3}$ случаев (соматический, нервно-психический фактор), в то время как у $^{1}/_{3}$ пациентов невозможно связать появление повышенной утомляемости

с какой-то конкретной причиной [22]. Вторичная астения сопровождает различные заболевания — легочно-сердечные, эндокринные, гематологические, почечные, онкологические, неврологические, психические. Среди неврологических заболеваний, сопровождающихся астеническими расстройствами, можно выделить черепно-мозговую травму, инсульт, хроническую ишемию мозга, рассеянный склероз, нейроинфекции (цереброгенная астения) [19]. Указанные заболевания ЦНС характеризуются сочетанием астенических проявлений и КН. Наиболее часто утомляемость является следствием вирусных инфекций, инфекций верхних дыхательных путей, железодефицитной анемии, патологии щитовидной железы, связана с побочными эффектам лекарственных препаратов, депрессии или других психических расстройств [43]. Утомляемость может быть следствием приема антигипертензивных, снотворных препаратов, диуретиков, миорелаксантов, антидепрессантов [44].

У пациентов с ожирением утомляемость встречается чаще [2, 18, 45]. С одной стороны, ожирение является фактором риска развития синдрома ночного апноэ, что приводит к повышенной дневной сонливости и утомляемости, а с другой — пациенты с ожирением чаще имеют чрезмерную усталость, независимо от нарушения дыхания во сне [46]. Также возможным объяснением является увеличение системного уровня провоспалительных цитокинов при ожирении [47], что может привести к повышенной утомляемости [48]. Следует учитывать такие факторы, как снижение физической активности и физической выносливости у лиц с избыточной массой тела. Пациенты с анемией имеют высокую вероятность повышенной утомляемости [18, 49, 50]. Гипотиреоз — также возможная причина утомляемости [22], однако изучение связи между уровнем тиреотропного гормона и утомляемости не выявило значимых результатов [2]. Также показана слабая ассоциация между гипотиреозом и утомляемостью [51].

Обсуждается связь между утомляемостью и наличием инсомнии [18]. Повышенная утомляемость является одним из основных дневных симптомов, обусловленных нарушением ночного сна [46], а уменьшение тяжести бессонницы приводит к снижению утомляемости [52]. Неоднократно описывалась связь утомляемости и депрессии [2, 18, 36, 53, 54]. «Снижение жизненного тонуса и активности/усталости или потеря энергии», что соответствует характеристикам утомляемости, является одним из диагностических критериев депрессии (МКБ-10, DSM-4). Также показано, что побочным эффектом лечения антидепрессантами может быть ощущение усталости [7, 18]. Возможна и обратная причинно-следственная связь — депрессия как следствие хронического переутомления. Пациенты с утомляемостью находятся в группе повышенного риска развития психических расстройств, независимо от тяжести утомления [55]. Существует некоторое сходство феноменологии утомляемости и депрессии, однако пациенты с утомляемостью чаще всего к причинам своего состояния относят действие внешних факторов, в то время как пациенты с депрессией могут испытывать такие симптомы вследствие самообвинения или заниженной самооценки [56].

Особый интерес вызывают астенические состояния после перенесенного COVID-19. До 53,1% пациентов после острого периода инфекции испытывают дезадаптирующую утомляемость [57]. В ее основе лежат как неврологическая, так и иммунная и респираторная дисфункции. При постковидном периоде утомляемость нередко сочетается с КН, частота их возникновения от 15 до 80% [58, 59].

Повышенная утомляемость более характерна для женщин [12, 16, 18]. Возможно, это связано с особенностями социальных функций (ведение домашнего хозяйства, обязанности по воспитанию детей), поскольку гендерный разрыв в отношении утомляемости был наибольшим среди лиц моложе 55 лет [17]. Однако не все исследования подтверждают связь повышенной утомляемости с женским полом [10].

Более сложны связи утомляемости и возраста. В некоторых работах указывается, что к развитию утомляемости предрасположены пациенты старшего возраста и более низкого социально-экономического статуса, в других — эта связь не подтверждается [10—13, 17]. Исследования последних лет показали бóльшую частоту встречаемости симптомов утомляемости именно у молодых, а самая низкая частота была отмечена у лиц в возрасте 64—74 лет [18].

В нескольких работах была продемонстрирована значимая ассоциация между низкой оценкой собственного здоровья и утомляемостью, а также повышенным уровнем таких маркеров воспаления, как интерлейкин (ИЛ)-6 и С-реактивный белок [17, 18, 60, 61]. Повышение их концентрации в свою очередь может провоцировать утомляемость. Кроме того, повышенная утомляемость может вести к худшим показателям самооценки состояния здоровья.

Прогноз и течение состояний, ассоциированных с утомляемостью

Анализ результатов долгосрочных исследований показал, что у пациентов, обратившихся к врачу общей практики по поводу утомляемости, полное восстановление с редукцией данного симптома происходило в 41% случаев через 6 мес [62], в 23% — через 7 мес [63], полное восстановление в течение 1 года наблюдалось в 30—51% [64, 65]. При обращении к врачам первичного звена по поводу других симптомов последующее наблюдение в течение 1 года сопровождалось полной редукцией утомляемости у 22—80% пациентов [43, 54, 66—68]. А в исследованиях с разной длительностью периода наблюдения, включивших общую популяционную выборку, купирование симптомов утомляемости или значимое их уменьшение наблюдалось у 22—55% [69—75]. Опубликованы данные исследований, в которых динамика симптомов утомляемости фиксировалась в течение всего периода наблюдения: регресс утомляемости через 2 нед наблюдался у 19% пациентов, через 6 мес — у 41%, через 1 год — у 51% [62, 64]. Помимо субъективного уменьшения степени утомляемости, имеет значение и регресс сопутствующих функциональных ограничений: так, число пациентов, которые не испытывали ограничений физического функционирования, составляло 15% в начале исследования и 30% — через 1 год на фоне снижения выраженности симптомов утомляемости [64]. К отрицательным прогностическим факторам относят выраженность утомляемости, длительное течение, сопутствующие симптомы тревоги и депрессии, к положительным — хорошее психологическое состояние и хорошую оценку собственного состояния здоровья [75].

В отличие от СХУ, хроническая утомляемость обычно характеризуется благоприятным клиническим течением. По данным систематизированного обзора, восстановление при хронической усталости наблюдается у 54—94% пациентов, а при СХУ — у менее 10% [76]. Поэтому крайне важно с практической точки зрения подбора терапии стратифицировать пациентов с хроническим течением утомляемости [77].

Ментальная утомляемость и КН

Астенические состояния характеризуются когнитивной и ментальной утомляемостью. Когнитивная утомляемость определяется как снижение когнитивного функционирования при длительной умственной работе. Затрагиваются функции когнитивного контроля, включающие бдительность, внимание, рабочую и долгосрочную память, способность выносить суждения [78]. Ощущение, которое пациенты испытывают во время или после продолжительных периодов когнитивной и/или физической активности, называется психической утомляемостью. Психическая утомляемость увеличивает восприятие требуемого усилия и ухудшает производительность при выполнении последующих задач [79].

Ментальная усталость — это психобиологическое состояние с субъективными, поведенческими и физиологическими проявлениями, которые описываются пациентом как повышенное чувство усталости, недостаток энергии, увеличение времени реакции [80]. Ментальная утомляемость характеризуется неспособностью поддерживать вовлеченность в деятельность, требующую умственного напряжения, наблюдается как среди молодых пациентов, так и пожилых, но часто остается без внимания медицинского персонала [81]. Ощущение ментальной усталости чаще возникает у женщин, ее частота увеличивается с возрастом [82, 83]. Кроме того, ментальная усталость влечет за собой последствия для других показателей психического здоровья (регуляция действий, мотивация) и снижает уровень физической активности [84, 85]. Наиболее характерными чертами ментальной утомляемости являются снижение производительности труда и увеличение времени выполнения задачи [86].

При тестировании наличие утомляемости обычно проявляется увеличением времени реакции и снижением точности выполнения задачи с течением времени. Эти эффекты возникают при выполнении тестов, разработанных для исследования механизмов, лежащих в основе утомляемости [84, 87, 88]. Подобные изменения можно обнаружить и при выполнении пациентом большинства классических нейропсихологических тестов. Ранние исследования, в которых сообщалось о снижении производительности в процессе выполнения заданий, включали тесты на оценку чувствительности и порога восприятия, а также задания на бдительность или быстроту психомоторных реакций [87, 89—91]. Как и в тестах на физическую утомляемость [92], когнитивная утомляемость по мере выполнения задания характеризуется декрементом производительности. На время выполнения также может влиять степень сложности задачи. Более сложные задачи и бóльшая когнитивная нагрузка могут вести к более быстрому снижению производительности [90, 93]. Утомляемость возрастает, если испытуемый оценивает необходимое усилие для выполнения конкретной когнитивной задачи как высокое. Хотя производительность обычно имеет тенденцию к снижению по мере выполнения задачи, чередование периодов стимулов и короткого отдыха может несколько снижать выраженность физической и когнитивной утомляемости [93—96]. Наличие периодов отдыха положительно сказывается на выполнении как психомоторных задач, так и упражнений на бдительность [87, 97]. Ощущение ментальной утомляемости уменьшалось, а производительность увеличивалась, если в процессе выполнения длительного когнитивного задания испытуемым сообщалось, что наиболее результативным участникам будет выплачено бóльшее финансовое вознаграждение [84]. Ощущение ментальной утомляемости и снижение работоспособности зависят от предполагаемого времени, необходимого для выполнения когнитивного теста. Когда участников стимулировали тем, что оставшаяся продолжительность эксперимента будет зависеть от их производительности, все скоростные и качественные показатели улучшались [98]. Кроме того, утомляемость и сопутствующие КН могут влиять на процессы мотивации, тем самым еще больше потенцируя снижение работоспособности (так называемая мотивационная утомляемость) [99].

В последние годы возрос интерес к связи психического стресса и субъективных КН (СКН). Пациенты со стресс-обусловленным переутомлением статистически значимо чаще предъявляют жалобы на СКН по сравнению с контрольной группой [100]. СКН проявляются жалобами на нарушения памяти, внимания, в то время как при нейропсихологическом обследовании не удается выявить КН. СКН не нарушают повседневную активность, но являются причиной обращения пациентов за медицинской помощью [101]. Проведение психотерапии, в частности терапии принятия у выживших пациентов с онкогематологическим заболеванием, значимо ассоциировано с уменьшением ментальной утомляемости и СКН [102]. Стресс, связанный с изоляцией и карантином во время пандемии COVID-19, был ассоциирован с увеличением распространенности СКН и оказывал выраженное влияние на эмоциональные предикторы развития СКН (отрицательные эмоции, генерализованная тревога) [103]. В исследовании Long Life Family Study выраженная ментальная утомляемость была ассоциирована как с ухудшением когнитивного функционирования, так и с депрессивной симптоматикой [82]. СКН чаще могут быть обратимым состоянием по сравнению с более выраженными когнитивными расстройствами (умеренные КН — УКН, деменция), что делает СКН основной мишенью для раннего вмешательства [104]. Ментальную утомляемость рассматривают в качестве потенциального маркера СКН.

УКН, как и СКН, могут быть стресс-индуцированными. Проведенные исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии хронического стресса на когнитивные функции — отмечается увеличение времени на выполнение тестов, рост количества ошибок, снижение продуктивности работы, устойчивости и концентрации внимания [105]. В исследовании, которое было проведено методом случай—контроль, было показано, что уровень восприятия собственной утомляемости был выше у пациентов с УКН по сравнению с пациентами без КН [106].

Измерение ментальной утомляемости не стандартизировано. В исследованиях обычно используют различные методы самооценки уровня умственной усталости и адаптивного функционирования. Для объективизации нарушений могут использоваться тесты, основанные на изменении времени реакции [81, 107]. Необходима разработка скрининговых методик для выявления как ментальной утомляемости, так и СКН.

Нейрокогнитивная теория развития патологической утомляемости

Для изучения потенциальных механизмов, лежащих в основе взаимодействий утомляемости, мотивации и когнитивных функций были проведены многочислен-

ные исследования. Данные функциональной нейровизуализации подтверждают, что у пациентов с утомляемостью отмечаются снижение активности и изменения в различных областях коры, особенно в области дорсальной передней поясной коры, островка и дорсолатеральной префронтальной коры [99]. Нарушение связи коры головного мозга и базальных ганглиев приводит к ощущению усталости и избыточности усилий, снижению повседневной активности [108]. Согласно одной из теорий, ощущение избыточного прилагаемого усилия связано с неспособностью нисходящих влияний от коры головного мозга тормозить сигналы от сенсомоторной системы, что приводит к внутреннему ощущению избыточной усталости [109]. Предполагается, что ощущение утомляемости связано с нарушениями восприятия и переработки интероцептивных ощущений, возникающих при протекании внутренних процессов организма, и, как следствие, с неверной интерпретацией его внутреннего состояния и невозможностью точно предугадывать изменение телесных ощущений [110]. Дисфункция самих нейронов может быть обусловлена процессами нейровоспаления [111], в пользу чего свидетельствуют данные о повышении уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α при состояниях, сопровождающихся патологической утомляемостью [112, 113]. Предполагается, что механизмы воспаления ассоциированы со снижением активности дофаминергических систем, в том числе связей среднего мозга с лобной корой, ответственной за принятие решений в зависимости от актуальной или предполагаемой нагрузки и требуемых усилий, а также за исполнительные когнитивные функции в целом [114, 115]. Дисбаланс между дофамин- и ГАМКергической системами признается ведущим нейротрансмиттерным механизмом, лежащим в основе утомляемости [116—118]. Изменения в этих нейронных цепях могут частично объяснить как когнитивную, так и психическую утомляемость [93].

Нарушение функционального состояния нейронов наблюдается при повышении уровня глюкокортикоидов, обусловленного активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне острого и хронического стресса, эмоционального или физического переутомления. Повышение уровня кортизола оказывает негативное влияние на множество процессов в головном мозге, начиная с регуляции транскрипции генов, клеточной сигнализации, модуляции синапсов, синаптической передачи и трофической функции и заканчивая изменением поведения. В условиях повышения уровня гормонов стресса нарушаются процессы нейропластичности [119]. Наиболее выраженные изменения происходят в префронтальной коре и гиппокампе [120, 121]. Субъективное ощущение недостатка внутренней энергии у пациентов с утомляемостью и сопутствующие КН ассоциированы с нарушением образования энергии в ЦНС. Выработка ее адекватного количества в головном мозге обусловлена множеством процессов — функционированием митохондрий, процессами гликолиза за их пределами, адекватной доставкой в головной мозг основных энергетических субстратов — глюкозы и кислорода [122]. Любые патологические состояния, в патогенезе которых лежит оксидативный стресс, ведущий к нарушению функционирования нейронов, сопровождаются нарушением биоэнергетических процессов и, как следствие, утомляемостью и КН [123].

Терапия астенического состояния с сопутствующими КН

Исследования по изучению астении, ментальной утомляемости и сопутствующих КН имеют большое значение для разработки стратегий раннего лечения с целью улучшения прогноза когнитивного и психофизического благополучия и сохранения психического здоровья. Ассоциация астенических симптомов и КН является основанием для назначения препаратов, обеспечивающих комплексное психостимулирующее и ноотропное действие. Представляется актуальной и обоснованной комбинированная терапия препаратом фонтурацетам (Актитропил) с подтвержденным антиастеническим эффектом и препаратом с прокогнитивными эффектами, содержащим экстракт гинкго билоба (Пикамилон Гинкго).

Актитропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) является ноотропным препаратом с мультифакторным механизмом действия. В экспериментальных работах фонтурацетам продемонстрировал положительное влияние на различные нейротрансмиттерные системы, вследствие чего реализовывались нейрорегуляторные эффекты. Препарат оказывал позитивное модулирующее влияние на основные группы рецепторов мозга (D1-дофаминовые, никотиновые, бензодиазепиновые и глутаматные-NMDA), усиливал дофамин- и холинергическую нейротрансмиссию, которая ответственна за мотивационные, эмоциональные, когнитивные процессы [124]. Были получены данные, подтверждающие антигипоксический, ноотропный, антиоксидантный, анксиолитический, антидепрессивный, адаптогенный и психоактивирующий эффекты фонтурацетама [125, 126].

Антиастенический эффект фонтурацетама был неоднократно подтвержден. В открытом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с реактивной и функциональной астенией фонтурацетам показал большую эффективность в сравнении с пирацетамом и плацебо по данным всех методов оценки (p<0,05) [127]. Изучение потенциала фонтурацетама проводилось в том числе у пациентов с хронической ишемией головного мозга, при которой астения и утомляемость являются частыми дезадаптирующими симптомами [128—131]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании по изучению эффективности применения фонтурацетама при АС у пациентов с хронической ишемией I и II стадий было зафиксировано достоверное уменьшение жалоб астенического круга и повышение мотивации по сравнению с плацебо (p<0,05). Также у пациентов основной группы на фоне лечения отмечено уменьшение выраженности соматовегетативных проявлений — головной боли, головокружения (p<0,05). Терапия фонтурацетамом приводила к отчетливому и достоверному уменьшению тяжести астении, умственной и физической утомляемости [130]. Его антиастенический эффект был подтвержден и у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [132, 133].

С целью изучения клинической эффективности и безопасности препарата Актитропил была проведена наблюдательная клиническая программа, в которую были включены пациенты (n=40) в возрасте 19—56 лет с астеническим состоянием различного генеза (функциональная, реактивная, органическая астения) и длительностью астении от 2 мес до 2 лет. Препарат назначался в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней. Длительность наблюдения составила 60 дней. Через 1 мес терапии отмечалось умень-

шение выраженности АС — снижение значений по субшкале «общая астения» шкалы оценки астении MFI-20 на 60,2%, «психическая астения» — на 59,0%, «снижение активности» — на 56,3%, «физическая астения» — на 55,1%, «снижение мотивации» — на 52,8%. Также было выявлено достоверное улучшение по среднему значению и показателям отдельных субшкал шкалы самооценки самочувствия, активности и настроения. Значения увеличились с 2,80±0,93 до 6,18±1,03 балла. Оценка самочувствия улучшилась в 2,5 раза, активности — в 2,3 раза, настроения — в 1,8 раза (p<0,001). На фоне терапии статистически достоверно уменьшилась степень депрессии и тревоги по шкале HADS (p<0,001). Доля пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой сократилась с 67,5 до 5%, что свидетельствует об анксиолитических свойствах препарата. По данным Опросника клинического впечатления об изменении состояния пациентов под влиянием проводимой терапии (CGIC) была показана высокая удовлетворенность лечением: у 33 пациентов терапевтический эффект был оценен как «значительное улучшение с полной/почти полной ремиссией симптомов», у 6 — «явное улучшение с частичной ремиссией симптомов» и у 1 — улучшение было минимальным. Препарат хорошо переносился, не было зафиксировано побочных эффектов. Положительные эффекты лечения сохранялись в течение 1 мес после окончания приема Актитропила. Отмечались восстановление работоспособности, повышение стрессоустойчивости и устойчивости к физическим нагрузкам, уменьшение утомляемости [134]. Значительный антиастенический эффект позволяет включать Актитропил в лечебные программы при астеническом синдроме различного генеза, в том числе с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами.

У пациентов с астенией и КН эффекты Актитропила могут быть дополнены прокогнитивными эффектами препарата Пикамилон Гинкго. Пикамилон Гинкго представляет комбинацию двух эффективных молекул (экстракт листьев гинкго двулопастного 40 мг и никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон) 20 мг). Эффекты синергизма позволяют использовать препарат для повышения биоэнергетики и коррекции КН. Препарат оказывает антиоксидантный, вазоактивный, антиастенический и ноотропный эффекты. Обе молекулы широко изучены, гинкго билоба снижает концентрацию первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, индуцирует ферментативную активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, стимулирует транспорт глюкозы в нейроны и ее утилизацию, улучшает энергетический метаболизм нейронов [135]. Важным является положительное влияние гинкго билоба на нейротрансмиссию [136]. Подтверждена его способность увеличивать число α2-адрено- и М-холинорецепторов в гиппокампе, активировать выделение нейромедиаторов катехоламинов, что дополняет положительное действие на нейромедиаторную систему компонента никотиноил-ГАМК (усиление ГАМКергических связей в головном мозге и снижение токсического воздействия глутамата) [137]. Ноотропный и антиастенический эффекты Пикамилона Гинкго дополняются вазоактивным действием. На фоне влияния никотиноил-ГАМК увеличивается объемная скорость мозгового кровотока, нормализуется тонус церебральных сосудов, повышается функциональная устойчивость сосудов мозга к колебаниям артериального давления, улучшается венозный отток. Также никотиноил-ГАМК обладает эндотелиопротективным и антиагрегантным свойствами [138, 139]. Гинкго билоба также оказывает вазоактивное действие в виде снижения повышенного сосудистого тонуса вследствие ингибирования фермента фосфодиэстеразы и специфического антагонизма фактору активации тромбоцитов [140].

Положительное влияние на когнитивные функции было показано в исследованиях как при назначении никотиноил-ГАМК [141], так и гинкго билоба [142, 143]. Опубликованы результаты первого многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования оценки клинической эффективности препарата Пикамилон Гинкго и препарата гинкго билоба. В исследование были включены 278 пациентов с сосудистыми КН, продолжительность наблюдения составила 90 дней. Препарат Пикамилон Гинкго продемонстрировал высокую клиническую эффективность (значения по шкале MMSE повысились на 4 балла по сравнению с исходным уровнем). Динамика в группе Пикамилона Гинкго достоверно превосходила значения в группе монотерапии гинкго билоба (разница по шкале MMSE между группами составила 1 балл, p=0,007). Наибольшая эффективность терапии Пикамилоном Гинкго по сравнению с монопрепаратом гинкго билоба отмечена у коморбидных пациентов с гипертонической болезнью: показатели по шкале МоСА в группе Пикамилон Гинкго у пациентов с гипертонической болезнью улучшились на 5 баллов, что на 1,62 балла выше, чем в группе гинкго билоба (p<0,05). На фоне терапии Пикамилоном Гинкго также улучшилось качество жизни пациентов (оценивалось по шкале EQ-5D, p<0,05), что превосходило значения в группе гинкго билоба. Пикамилон Гинкго способствовал нормализации эмоционального фона по данным шкалы Гамильтона (сопоставимо с монотерапией гинкго билоба). Терапия Пикамилоном Гинкго имела бóльшую эффективность по сравнению с гинкго билоба по субъективной оценке клинического впечатления о лечении врачами и пациентами (54% отличных результатов в группе Пикамилона Гинкго по сравнению с 29% аналогичных исходов в группе гинкго билоба). Исследуемые препараты обладают сопоставимым благоприятным профилем безопасности и не вызывали серьезных нежелательных явлений [144]. Таким образом, Пикамилон Гинкго благодаря усиленному составу способен улучшать функциональную активность мозга, способствовать регрессу КН, повышать качество жизни у пациентов с КН. Рекомендуемая схема приема Пикамилона Гинкго — по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 3 мес. Суточная доза экстракта гинкго билоба 120 мг в составе препарата является обоснованной для додементных КН (СКН и УКН) [145]. Стимулирующие эффекты Пикамилона Гинкго делают его препаратом выбора для пациентов, ведущих активную интеллектуальную деятельность, работающих пациентов.

Проведенные к настоящему времени исследования по изучению механизмов действия препаратов и клинические исследования позволяют говорить о возможности применения у пациентов с астеническими расстройствами и КН комбинированной терапии Актитропилом и Пикамилоном Гинкго с учетом синергичного действия. При одновременном старте терапии препаратами может быть рекомендована следующая схема приема: Актитропил по 1—2 таблетки в день в течение 1 мес и Пикамилон Гинкго по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 мес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mota DD, Pimenta CA. Self-report instruments for fatigue assessment: a systematic review. *Res Theory Nurs Pract*. 2006;20(1):49-78. https://doi.org/10.1891/rtnp.20.1.49
2. Basu N, Yang X, Luben RN, et al. Fatigue is associated with excess mortality in the general population: results from the EPIC-Norfolk study. *BMC Med*. 2016;14(1):122. https://doi.org/10.1186/s12916-016-0662-y
3. Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci*. 2002;171(1):10-12. https://doi.org/10.1007/BF03168931
4. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(2):92-97. https://doi.org/10.1136/jech.46.2.92
5. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, et al. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ*. 1994;308(6931):763-766. https://doi.org/10.1136/bmj.308.6931.763
6. Bültmann U, Kant I, Kasl SV, et al. Fatigue and psychological distress in the working population: psychometrics, prevalence, and correlates. *J Psychosom Res*. 2002;52(6):445-452. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00228-8
7. Guessous I, Favrat B, Cornuz J, Verdon F. Fatigue: revue et approche diagnostique Fatigue: review and systematic approach to potential causes. *Rev Med Suisse*. 2006;2(89):2725-2731.
8. van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, et al. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2010;20(3):251-257. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp113
9. Bültmann U, Kant I, Kasl SV, et al. Fatigue and psychological distress in the working population: psychometrics, prevalence, and correlates. *J Psychosom Res*. 2002;52(6):445-452. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00228-8
10. David A, Pelosi A, McDonald E, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ*. 1990;301(6762):1199-1202. https://doi.org/10.1136/bmj.301.6762.1199
11. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychol Med*. 1995;25(5):895-905. https://doi.org/10.1017/s0033291700037387
12. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res*. 1998;45(1):53-65. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(97)00291-2
13. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, et al.Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(11):827-833. https://doi.org/10.1136/jech.54.11.827
14. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie*. 2003;26(2):140-144. https://doi.org/10.1159/000069834
15. Boter H, Mänty M, Hansen AM, et al. Self-reported fatigue and physical function in late midlife. *J Rehabil Med*. 2014;46(7):684-690. https://doi.org/10.2340/16501977-1814
16. Fieo RA, Mortensen EL, Lund R, Avlund K. Assessing fatigue in late-midlife: increased scrutiny of the Multiple Fatigue Inventory-20 for community-dwelling subjects. *Assessment*. 2014;21(6):706-712. https://doi.org/10.1177/1073191114541143
17. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, et al. Fatigue in the general population-associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17(1):654. https://doi.org/10.1186/s12889-017-4623-y
18. Galland-Decker C, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019;9(8):e027070. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027070
19. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-136.
Chutko LS, Surushkina SY. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131-136. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131
20. Stubhaug B, Tveito TH, Eriksen HR, Ursin H. Neurasthenia, subjective health complaints and sensitization. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):1003-1009. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.011
21. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004;56(2):157-170. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4
22. Cornuz J, Guessous I, Favrat B. Fatigue: a practical approach to diagnosis in primary care. *CMAJ*. 2006;174(6):765-767. https://doi.org/10.1503/cmaj.1031153
23. Jorgensen R. Chronic fatigue: an evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008;63(2):199-207. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04649.x
24. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. *Русский медицинский журнал*. 2012;20(5):248-251.
Vorobieva OV. The versatility of the phenomenon of asthenia. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;20(5):248-251. (In Russ.).
25. Hickie I, Davenport T, Vernon SD, et al.; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(1):25-35. https://doi.org/10.1080/00048670802534432
26. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA*. 2015;313(11):1101-1102. https://doi.org/10.1001/jama.2015.1346
27. Reid S, Chalder T, Cleare A, et al. Chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2000;320(7230):292-296. https://doi.org/10.1136/bmj.320.7230.292
28. Chang-Gue Son. Review of the Prevalence of Chronic Fatigue Worldwide. *J Korean Oriental Med*. 2012;33(2):25-33.
29. Van Elzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and Cytokines in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front Neurol*. 2019;9:1033. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01033
30. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med*. 2014;55(6):945-950. https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131045
31. Hatziagelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus? *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;367(1):155-167. https://doi.org/10.1124/jpet.118.250845
32. Wessely S. Chronic fatigue syndrome: a 20th century illness? *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(3):17-34.
33. What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet*. 2015;385(9969):663. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60270-7
34. Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(491):441-445.
35. Shapiro CM. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: pathogenesis and measurement scales. *J Psychosom Res*. 2006;60(6):549-550. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.04.008
36. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, et al. Psychological symptoms, somatic symptoms, and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective study in the primary care setting. *Am J Psychiatry*. 1996;153(8):1050-1059. https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.1050
37. Reeves WC, Jones JF, Maloney E, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr*. 2007;5:5-10. https://doi.org/10.1186/1478-7954-5-5
38. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-1789. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725
39. Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve*. 1984;7(9):691-699. https://doi.org/10.1002/mus.880070902
40. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2008;88(1):287-332. https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2007

41. Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, et al. Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res*. 1993;93(1):181-184. https://doi.org/10.1007/BF00227794
42. Taylor JL, Butler JE, Allen GM, et al. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. *J Physiol*. 1996;490(Pt2):519-528. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021163
43. Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med*. 1993;153(24):2759-2765.
44. Котова О. В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ*. 2016;13:824-829. Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and a family doctor. *RMJ*. 2016;13:824-829. (In Russ.).
45. Resnick HE, Carter EA, Aloia M, Phillips B. Cross-sectional relationship of reported fatigue to obesity, diet, and physical activity: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(2):163-169.
46. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4510-4515. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0035
47. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, et al. Association between inflammatory and obesity markers in a Swiss population-based sample (CoLaus Study). *Obes Facts*. 2012;5(5):734-744. https://doi.org/10.1159/000345045
48. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:329-344. https://doi.org/10.1196/annals.1367.023
49. Cella D, Eton DT, Lai JS, et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547-561. https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00529-8
50. Cella D, Lai JS, Chang CH, et al. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528-538. https://doi.org/10.1002/cncr.10245
51. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-534. https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526
52. Kallestad H, Jacobsen HB, Landrø NI, et al. The role of insomnia in the treatment of chronic fatigue. *J Psychosom Res*. 2015;78(5):427-432. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.022
53. Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychol Med*. 1997;27(2):343-353. https://doi.org/10.1017/s0033291796004357
54. Skapinakis P, Lewis G, Meltzer H. Clarifying the relationship between unexplained chronic fatigue and psychiatric morbidity: results from a community survey in Great Britain. *Int Rev Psychiatry*. 2003;15(1-2):57-64. https://doi.org/10.1080/0954026021000045958
55. Harvey SB, Wessely S, Kuh D, Hotopf M. The relationship between fatigue and psychiatric disorders: evidence for the concept of neurasthenia. *J Psychosom Res*. 2009;66(5):445-454. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.12.007
56. Powell R, Dolan R, Wessely S. Attributions and self-esteem in depression and chronic fatigue syndromes. *J Psychosom Res*. 1990;34(6):665-673. https://doi.org/10.1016/0022-3999(90)90111-g
57. Carfì A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603
58. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):1089-1098. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750
59. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590
60. Bültmann U, Kant I, Kasl SV, et al. Fatigue and psychological distress in the working population: psychometrics, prevalence, and correlates. *J Psychosom Res*. 2002;52(6):445-452. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00228-8
61. Christian LM, Glaser R, Porter K, et al. Poorer self-rated health is associated with elevated inflammatory markers among older adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(10):1495-1504. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.003
62. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, et al. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ*. 1993;307(6896):103-106. https://doi.org/10.1136/bmj.307.6896.103
63. Valdini A, Steinhardt S, Feldman E. Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Fam Pract*. 1989;6(4):286-291. https://doi.org/10.1093/fampra/6.4.286
64. Nelson E, Kirk J, McHugo G, et al. Chief complaint fatigue: a longitudinal study from the patient's perspective. *Fam Pract Res J*. 1987;6(4):175-188.
65. Cathébras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med*. 1992;7(3):276-286. https://doi.org/10.1007/BF02598083
66. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, et al. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA*. 1988;260(7):929-934.
67. Valdini AF, Steinhardt S, Valicenti J, Jaffe A. A one-year follow-up of fatigued patients. *J Fam Pract*. 1988;26(1):33-38.
68. Hickie I, Koschera A, Hadzi-Pavlovic D, et al. The temporal stability and co-morbidity of prolonged fatigue: a longitudinal study in primary care. *Psychol Med*. 1999;29(4):855-861. https://doi.org/10.1017/s0033291799008582
69. Buchwald D, Umali P, Umali J, et al. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med*. 1995;123(2):81-88. https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00001
70. Taylor RR, Jason LA, Curie CJ. Prognosis of chronic fatigue in a community-based sample. *Psychosom Med*. 2002;64(2):319-327. https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00016
71. Huibers MJ, Bültmann U, Kasl SV, et al. Predicting the two-year course of unexplained fatigue and the onset of long-term sickness absence in fatigued employees: results from the Maastricht Cohort Study. *J Occup Environ Med*. 2004;46(10):1041-1047. https://doi.org/10.1097/01.jom.0000137714.46149.17
72. Huibers MJ, Kant IJ, Knottnerus JA, et al. Development of the chronic fatigue syndrome in severely fatigued employees: predictors of outcome in the Maastricht cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(10):877-882. https://doi.org/10.1136/jech.2003.017939
73. Huibers MJ, Bleijenberg G, van Amelsvoort LG, et al. Predictors of outcome in fatigued employees on sick leave: results from a randomised trial. *J Psychosom Res*. 2004;57(5):443-449. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.03.015
74. Leone SS, Huibers MJ, Kant I, et al. Long-term efficacy of cognitive-behavioral therapy by general practitioners for fatigue: a 4-year follow-up study. *J Psychosom Res*. 2006;61(5):601-607. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.04.010
75. Nijrolder I, van der Horst H, van der Windt D. Prognosis of fatigue. A systematic review. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):335-349. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.11.001
76. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM*. 1997;90(3):223-233. https://doi.org/10.1093/qjmed/90.3.223
77. Blitshteyn S, Chopra P. Chronic Fatigue Syndrome: From Chronic Fatigue to More Specific Syndromes. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):73-77. https://doi.org/10.1159/000493531
78. Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*. 2004;56(2):129-140. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016
79. Pageaux B, Marcora SM, Rozand V, Lepers R. Mental fatigue induced by prolonged self-regulation does not exacerbate central fatigue during subsequent whole-body endurance exercise. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:67. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00067
80. Díaz-García J, González-Ponce I, Ponce-Bordón JC, et al. Mental Load and Fatigue Assessment Instruments: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):419. https://doi.org/10.3390/ijerph19010419
81. Lin F, Roiland R, Heffner K, Johnson M, Chen DG, Mapstone M. Evaluation of objective and perceived mental fatigability in older adults with vascular risk. *J Psychosom Res*. 2014;76(6):458-464. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.04.001

82. Cohen RW, Meinhardt AJ, Gmelin T, et al.; LLFS Research Group. Prevalence and severity of perceived mental fatigability in older adults: The Long Life Family Study. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1401-1403. https://doi.org/10.1111/jgs.17075

83. Zhang Q, Sun MA, Sun Q, et al. Mental Fatigue Is Associated with Subjective Cognitive Decline among Older Adults. *Brain Sci*. 2023;13(3):376. https://doi.org/10.3390/brainsci13030376

84. Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol*. 2006;72(2):123-132. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.007

85. Marcora SM, Staiano W, Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(3):857-864. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91324.2008

86. Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM. Effects of mental fatigue on attention: an ERP study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;25(1):107-116. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.04.011

87. Mackworth JF. Performance decrement in vigilance, threshold, and high-speed perceptual motor tasks. *Can J Psychol*. 1964;18:209-223. https://doi.org/10.1037/h0083302

88. Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Neural effects of mental fatigue caused by continuous attention load: a magnetoencephalography study. *Brain Res*. 2014;1561:60-66. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.009

89. Nuechterlein KH, Parasuraman R, Jiang Q. Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. *Science*. 1983;220(4594):327-329. https://doi.org/10.1126/science.6836276

90. Warm JS, Parasuraman R, Matthews G. Vigilance requires hard mental work and is stressful. *Hum Factors*. 2008;50(3):433-441. https://doi.org/10.1518/001872008X312152

91. Shalev L, Ben-Simon A, Mevorach C, et al. Conjunctive Continuous Performance Task (CCPT)--a pure measure of sustained attention. *Neuropsychologia*. 2011;49(9):2584-2591. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.006.

92. Enoka RM, Baudry S, Rudroff T, et al. Unraveling the neurophysiology of muscle fatigue. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011;21(2):208-219. https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2010.10.006

93. Boksem MA, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):125-139. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001

94. Marcora S. Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(6):2060-2062. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90378.2008

95. Carroll TJ, Taylor JL, Gandevia SC. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2017;122(5):1068-1076. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00775.2016

96. Meyniel F, Pessiglione M. Better get back to work: a role for motor beta desynchronization in incentive motivation. *J Neurosci*. 2014;34(1):1-9. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1711-13.2014

97. Helton WS, Russell PN. Rest is best: the role of rest and task interruptions on vigilance. *Cognition*. 2015;134:165-173. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.10.001

98. Hopstaken JF, van der Linden D, Bakker AB, Kompier MA. A multifaceted investigation of the link between mental fatigue and task disengagement. *Psychophysiology*. 2015;52(3):305-315. https://doi.org/10.1111/psyp.12339

99. Müller T, Apps MAJ. Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. *Neuropsychologia*. 2019;123:141-151. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.030

100. Nelson A, Gavelin HM, Boraxbekk CJ, et al. Subjective cognitive complaints in patients with stress-related exhaustion disorder: a cross sectional study. *BMC Psychol*. 2021;9(1):84. https://doi.org/10.1186/s40359-021-00576-9

101. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-278. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0

102. Kuba K, Weißflog G, Götze H, et al. The relationship between acceptance, fatigue, and subjective cognitive impairment in hematologic cancer survivors. *Int J Clin Health Psychol*. 2019;19(2):97-106. https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2018.12.001

103. Podlesek A, Komidar L, Kavcic V. The Relationship Between Perceived Stress and Subjective Cognitive Decline During the COVID-19 Epidemic. *Front Psychol*. 2021;12:647971. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.647971

104. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front Neurol*. 2020;11:247. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00247

105. Луцкий И.С., Луцкий Е.И. Влияние хронического психоэмоционального напряжения на когнитивные функции. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):523-531. https://doi.org/10.17750/KMJ2015-523. Lutskiy IS, Lutskiy EI. The influence of chronic psycho-emotional stress on cognitive function. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal*. 2015;96(4):523-531. (In Russ.). https://doi.org/10.17750/KMJ2015-523

106. Kukla B, Anthony M, Chen S, et al. Brain Small-Worldness Properties and Perceived Fatigue in Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(3):541-546. https://doi.org/10.1093/gerona/glab084

107. González-Ponce I, Díaz-García J, Ponce-Bordón JC, et al. Using the Conceptual Framework for Examining Sport Teams to Understand Group Dynamics in Professional Soccer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15782. https://doi.org/10.3390/ijerph192315782

108. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179(S 1-2):34-42. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00411-1

109. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. *Brain*. 2017;140(8):2240-2245. https://doi.org/10.1093/brain/awx153

110. Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD, et al. Allostatic Self-efficacy: A Metacognitive Theory of Dyshomeostasis-Induced Fatigue and Depression. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:550. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00550

111. Felger JC, Treadway MT. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):216-241. https://doi.org/10.1038/npp.2016.143

112. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033

113. De Sanctis V, Agolli L, Visco V, et al. Cytokines, fatigue, and cutaneous erythema in early stage breast cancer patients receiving adjuvant radiation therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:523568. https://doi.org/10.1155/2014/523568

114. Salamone JD, Yohn SE, López-Cruz L, et al. Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology. *Brain*. 2016;139(Pt5):1325-1347. https://doi.org/10.1093/brain/aww050

115. Le Heron C, Apps MAJ, Husain M. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*. 2018;118(Pt B):54-67. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003

116. Bruno RL, Creange SJ, Frick NM. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? *Am J Med*. 1998;105(3A):66-73. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00161-2

117. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol*. 2015;6:52. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052

118. Pomares FB, Roy S, Funck T, et al. Upregulation of cortical GABAA receptor concentration in fibromyalgia. *Pain*. 2020;161(1):74-82. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001707

119. Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(3):237-242. https://doi.org/10.1134/S0006297917030014

120. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-45. https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430

121. Chawana R, Alagaili A, Patzke N, et al. Microbats appear to have adult hippocampal neurogenesis, but post-capture stress causes a rapid decline in the number of neurons expressing doublecortin. *Neuroscience*. 2014;277:724-733. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.063

122. Debatin T. Neuroenergetics and «General Intelligence»: A Systems Biology Perspective. *J Intell*. 2020;8(3):31. https://doi.org/10.3390/jintelligence8030031

123. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary*. 2019;22(3):270-282. https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9

124. Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Капица И.Г. и др. Влияние скополамина и ноотропного препарата фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). *Нейрохимия*. 2011;28(2):130-141.
Firstova YuYu, Abaimov DA, Kapica IG, et al. The effect of scopolamine and the nootropic drug phenotropil on neurotransmitter receptors in the rat brain in the passive avoidance conditioned reflex test (PACR). *Nejrohimiya*. 2011;28(2):130-141. (In Russ.).

125. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила. *Фарматека*. 2005;13:19-24.
Ahapkina VI, Voronina TA. Spectrum of pharmacological effects of phenotropil. *Farmateka*. 2005;13:19-24. (In Russ.).

126. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейропередачи. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;3:22-26.
Kovalev GI, Ahapkina VI, Abaimov DA, Firstova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;3:22-26. (In Russ.).

127. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004;3:28-32.
Ahapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS., Ahapkin RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2004;3:28-32. (In Russ.).

128. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Бардукова Е.А. и др. Эффективность Фенотропила при хронической ишемии головного мозга. *Клиническая неврология*. 2008;4:34-38.
Gerasimova MM, Chichanovskaya LV, Bardukova EA, et al. The effectiveness of Phenotropil in chronic cerebral ischemia. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2008;4:34-38. (In Russ.).

129. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. *Нервные болезни*. 2012;1:24-28.
Kadykov AS, Shahparonova NV, Kashina EM. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibility of their correction. *Nervnye bolezni*. 2012;1:24-28. (In Russ.).

130. Мокина Т.В., Антипенко Е.А., Густов А.В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечебное дело*. 2010;4:68-72.
Mokina TV, Antipenko EA, Gustov AV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Lechebnoe delo*. 2010;4:68-72. (In Russ.).

131. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Федотова А.В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;12:104-111.
Fedin AI, Solov'eva EYu, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic cerebral ischemia (results of the TRIUMPH non-interventional observational program). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;12:104-111. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20141141211O4-111

132. Багирь Л.В., Батышева Т.Т., Бойко А.Н. и др. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2006;8:2-7.
Bagir' LV, Batysheva TT, Bojko AN, et al. Experience in the use of phenotropil in the treatment of outpatients in the early recovery period of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2006;8:2-7. (In Russ.).

133. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Ковальчук И.В. и др. Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12-2):38-40.
Koval'chuk VV, Skoromec AA, Koval'chuk IV, et al. The effect of phenotropil on the degree of recovery of patients after a stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(12-2):38-40. (In Russ.).

134. Девликамова ФИ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022;4:8-18.
Devlikamova FI. Efficacy and safety of Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program. *Nervnye bolezni*. 2022;4:8-18. (In Russ.).
https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819

135. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, et al. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):666-674. https://doi.org/10.1007/s13311-019-00767-8

136. Ramassamy C, Longpré F, Christen Y. Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res*. 2007;4(3):253-262. https://doi.org/10.2174/156720507781077304

137. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;45(1):203-211.
Perfilova VN, Borodkina LE. Participation of the GABA-ergic system in the regulation of cerebral circulation. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii*. 2014;45(1):203-211. (In Russ.).

138. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. *Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов*. Волгоград. 2008;242.
Tyurenkov IN, Perfilova VN. *Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA and its analogs*. Volgograd. 2008;242. (In Russ.).

139. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.Б. Влияние Пикамилона на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;8(1):150-153.
Lihodeeva VA, Spasov AA, Isupov IB, Mandrikov VB. Vliyanie Pikamilona na parametry cerebral'nogo krovotoka dizadaptirovannyh plovcov s raznymi tipami sistemnoj gemodinamiki. *Vestnik Novyh Medicinskih Tekhnologij*. 2011;8(1):150-153. (In Russ.).

140. Tian J, Liu Y, Chen K. Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(6):532-548. https://doi.org/10.2174/1570161115666170713095545

141. Латышева В.Я., Галиновская Н.В., Шапорова О.В. и др. Лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Рецепт*. 2008;59(3):69-75.
Latysheva VYa, Galinovskaya NV, SHaporova OV, et al. Treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *Recept*. 2008;59(3):69-75. (In Russ.).

142. Tan MS, Yu JT, Tan CC, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):589-603. https://doi.org/10.3233/JAD-140837

143. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(2):288-298. https://doi.org/10.1111/cns.13095

144. Захаров В.В., Бородулина И.В., Вахнина Н.В. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):95-103. https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195
Zakharov VV, Borodulina IV, Vakhnina NV. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(9):95-103. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195

145. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Применение экстракта Гинкго Билобы в лечении пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Международный неврологический журнал*. 2015;75(5):130-134.
Mishchenko TS, Mishchenko VN, Lapshina IA. The use of Ginkgo Biloba extract in the treatment of patients with chronic cerebrovascular diseases. *Mezhdunarodnyj Nevrologicheskij Zhurnal*. 2015;75(5):130-134. (In Russ.).

Поступила 19.05.2023
Received 19.05.2023
Принята к печати 22.05.2023
Accepted 22.05.2023