

Вклад ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета в развитие когнитивных нарушений

В.Н. Шишкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3

² Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Ожирение являет собой яркий пример одного из самых распространенных в современном мире хронических неинфекционных многофакторных заболеваний, в развитии которого важную роль играют не только традиционные составляющие «нездорового образа жизни» – гиподинамия и переедание, но и внешние социально-экономические и психосоциальные факторы. В настоящем обзоре обобщаются основные патогенетические моменты, объединяющие развитие как метаболических, так и сосудистых, в т. ч. цереброваскулярных, осложнений ожирения. Приводится современная классификация ожирения, принятая отечественными экспертами-эндокринологами и включающая оценку риска ассоциированных с ним осложнений. Подробно рассматриваются механизмы патологического воздействия инсулинорезистентности, чьим морфологическим субстратом является висцеральное ожирение. Показана ее ключевая роль в инициации и прогрессировании сахарного диабета, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Приводятся механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. В связи с поднятой актуальной проблемой оценивается перспектива выбора терапевтической и профилактической стратегии ведения таких пациентов. Применительно к данной категории пациентов рассмотрено применение препарата фонтурецетам. Показано, что фонтурецетам обладает доказанными клиническими эффектами, не только улучшающими состояние когнитивной и эмоциональной сферы у пациентов с цереброваскулярной патологией, но и оказывающими прямое воздействие на потенциальную перво-причину развития и прогрессирования сосудистых и метаболических нарушений – на ожирение. Фонтурецетам, оказывая анорексигенный эффект, также может назначаться в качестве корректора веса в дополнение к диетотерапии. Таким образом, применение фонтурецетама может стать перспективным направлением в терапии и профилактике распространенных заболеваний современности.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, цереброваскулярные осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, фонтурецетам, когнитивные нарушения

Для цитирования: Шишкова В.Н. Вклад ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета в развитие когнитивных нарушений. *Медицинский совет*. 2024;18(5):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-119>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus to cognitive impairment

Veronika N. Shishkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Obesity is a vivid example of one of the most common chronic non-infectious multifactorial diseases in today's world. Not only the conventional elements of an “unhealthy lifestyle” such as hypodynamia and overeating, but also external socio-economic and psychosocial factors play an important role in the development of this disease. This review summarizes the main pathogenetic components that combine the development of both metabolic and vascular, including cerebrovascular, complications of obesity. The authors present the current classification of obesity adopted by domestic endocrinologists, which includes an assessment of the risk of obesity-associated complications. The mechanisms of pathological effects of insulin resistance, which morphological substrate is visceral obesity, are considered in detail. Its key role in the initiation and progression of diabetes mellitus, cardiovascular and cerebrovascular diseases has been shown. The mechanisms involved in the development of cognitive impairment in patients with obesity, insulin resistance and diabetes mellitus are described. Due to the urgency of the problem raised, the prospective of choosing a therapeutic and preventive approach to the management of such patients are assessed. With regard to this category of patients, the use of fonturacetam was discussed. Fonturacetam has been shown to have the proven clinical effects that not only improve the cognitive and emotional status in patients with cerebrovascular pathology, but also have a direct effect on the potential root cause of the development and progression of vascular and metabolic disorders, i.e. on the obesity. Fonturacetam that has an anorexigenic effect can also be prescribed as a weight corrector in addition to the diet therapy. Thus, the use of fonturacetam can become a promising trend in the treatment and prevention of today's most common diseases.

Keywords: obesity, insulin resistance, visceral obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cerebrovascular complications, cardiovascular diseases, fonturacetam, cognitive impairment

For citation: Shishkova VN. Contribution of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus to cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-119>.

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения и его предстadium – избыточной массы тела неуклонно растет как в странах с высоким уровнем развития, так и находящихся в неблагоприятных экономических условиях. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), полученным в 2016 г., почти 40% взрослого населения имело избыточный вес, а 13% – ожирение. Если современные тенденции сохранятся, то, по прогнозам экспертов ВОЗ, в 2050 г. практически у половины всего взрослого населения планеты будут выявлены ожирение или избыточная масса тела¹.

Распространенность ожирения в России, согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, составляет около 30%, что в несколько раз превышает данный показатель тридцатилетней давности. При этом в исследовании было отмечено, что набор избыточного веса ассоциирован с высоким социально-экономическим статусом человека в нашей стране, а ожирением чаще страдают женщины 45 лет и старше [1].

ОЖИРЕНИЕ

Диагноз «ожирение», относительно недавно включенный в международную классификацию болезней, в настоящее время стремительно покоряет страны по всему миру, становясь новой пандемией и принося с собой колоссальное число не только физических, но и нравственных страданий для человечества. Таким образом, ожирение сегодня занимает пятое место в структуре факторов риска преждевременной смерти, а число умерших вследствие заболеваний, патогенетически ассоциированных с ожирением, ежегодно составляет почти 3 млн случаев [2]. Принимая во внимание значимую роль ожирения в патогенезе самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, онкологические, сахарный диабет и т. д.), занимающих лидирующие позиции по заболеваемости, инвалидизации и смертности населения большинства стран мира, становится очевидным поражающий масштаб его последствий [3, 4].

Согласно определению ВОЗ, ожирение – это патологическое или чрезмерное накопление жира в организме, которое может приводить к неблагоприятным последствиям для состояния здоровья человека. Отечественными экспертами в опубликованной последней версии клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ожирением представлено более полное определение данного заболевания. Ожирение – это хроническое

заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4]. При этом подчеркивается, что на развитие ожирения оказывают влияние различные генетические, физиологические, психологические и социокультурные факторы [5].

Следует отметить, что с 1997 г. основным критерием диагностики ожирения и избыточной массы тела, согласно мнению экспертов ВОЗ, являлся индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²). При этом избыточная масса тела диагностировалась при значении ИМТ ≥ 25 кг/м², а ожирение в том случае, когда ИМТ был ≥ 30 кг/м² с последующим установлением степени ожирения. Однако, несмотря на видимое удобство и простоту применения показателя ИМТ, в настоящее время он перестал выступать в качестве основного критерия и стал дополнительным в диагностике ожирения. Поводом к пересмотру старой классификации ВОЗ и созданию новой (табл.) послужили как выявленные ограничения для клинического применения ИМТ у определенных категорий лиц (возраст менее 18 лет, спортсмены, беременные женщины и т. д.), так и отсутствие возможности стратифицировать степень риска развития осложнений ожирения [4, 6]. Согласно новой классификации ожирения, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, течение которых напрямую ассоциировано с ожирением (например, СД2, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени и т. д.), и их тяжесть определяют стадию ожирения и, соответственно, выбор терапии. Принимая во внимание, что накопление избыточного количества висцеральной жировой ткани является основным морфологическим субстратом сосудистых и метаболических рисков ожирения, в современных отечественных клинических

- **Таблица.** Классификация ожирения по стадиям [5]
- **Table.** Obesity classification by stages [5]

Диагноз	Антропометрические данные	Клинические данные
Избыточная масса тела	ИМТ $\geq 25,0$ – $29,9$ кг/м ²	нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1-й стадии	ИМТ $\geq 25,0$ кг/м ²	имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением
Ожирение 2-й стадии	ИМТ $\geq 25,0$ кг/м ²	имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением

¹ World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

рекомендациях подчеркивается необходимость измерения у всех пациентов окружности талии (ОТ) и соотношения ОТ к окружности бедер (ОБ). Таким образом, может быть осуществлена оценка фенотипа ожирения, а следовательно, и связанные с ним многочисленные риски [4, 6–9]. Согласно рекомендациям ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин является диагностическим критерием висцерального ожирения, а соотношение ОТ/ОБ $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин – метаболически нездорового фенотипа ожирения независимо от значения ИМТ [8, 9].

Также ожирение классифицируется по этиологическому принципу на первичное (экзогенно-конституциональное или алиментарное) и вторичное (симптоматическое, связанное с другими заболеваниями или состояниями) [4]. Примерами вторичного ожирения являются: церебральное ожирение (вследствие поражения головного мозга); вследствие других заболеваний эндокринной системы; в составе известных генетических синдромов; на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела.

Следует подчеркнуть, что самым распространенным на сегодняшний день этиологическим типом ожирения является именно первичное алиментарное или экзогенно-конституциональное ожирение. Также, согласно современным представлениям, ожирение представляет собой яркий пример многофакторного заболевания, в развитии которого важную роль играет не только несоответствие между поступлением и расходом калорий, но и различные нейрогуморальные механизмы, а также внешние социально-экономические и психосоциальные факторы, что необходимо учитывать при планировании терапевтических стратегий [10, 11].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Значимым прогностическим фактором в развитии многих тяжелых хронических заболеваний, напрямую связанных с ожирением, является развитие инсулинорезистентности, инициирующей старт липидных, углеводных и гемодинамических компонентов метаболического синдрома (МС) [7]. Состояние инсулинорезистентности представляет собой нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками, которое сопровождается каскадом физиологических и патологических процессов.

Наибольшее клиническое значение при инсулинорезистентности имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. При этом снижение поступления и утилизации глюкозы мышечной тканью приводит к повышению уровня гликемии, а в жировой ткани следствием резистентности к антилипидическому действию инсулина является повышение количества свободных жирных кислот в крови и развитие липотоксичности. Большое количество свободных жирных кислот, поступающих с кровотоком в печень, с одной стороны, являются основой для формирования пула атерогенных липопротеинов, а с другой – становятся источником синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза.

Инсулинорезистентность печени также характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией гликогенолиза, что дополнительно увеличивает гликемию и усиливает глюкостатическую, ускоряя развитие сосудистых повреждений. Развивающаяся в ответ на выраженную гипергликемию компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать баланс в состоянии углеводного обмена, а с другой стороны, способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к прогрессированию ССЗ и СД2 [12]. Висцеральное ожирение, представляя собой главный морфологический субстрат инсулинорезистентности, лежит в основе развития и прогрессирования артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и атерогенной дислипидемии – основных компонентов МС и его осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых и цереброваскулярных [5].

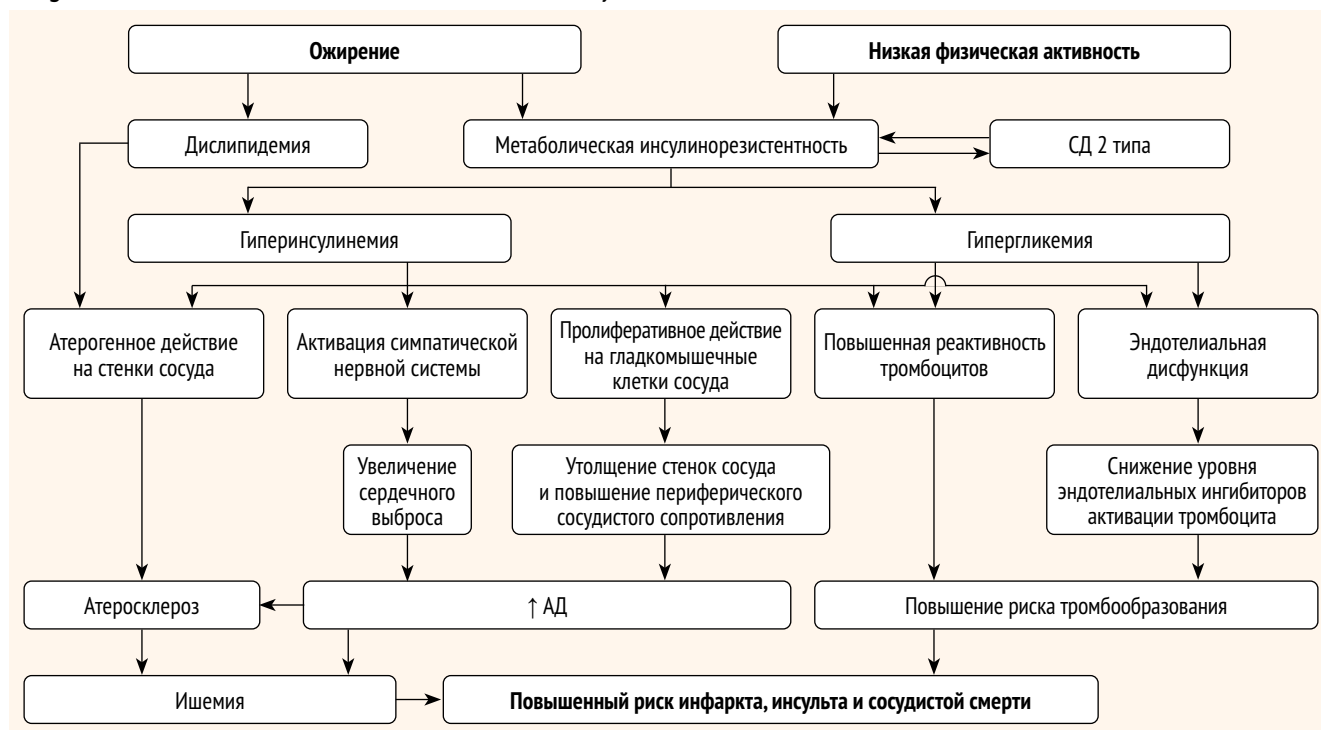
На сегодняшний день подробно описаны патогенетические механизмы, которые способствуют раннему развитию микро и макрососудистых осложнений у пациентов с МС и ожирением, где показан традиционный сценарий начала с гиподинамией и неправильного питания (*pus.*) [13].

Установлено, что стремительный рост числа лиц, имеющих избыточный вес или ожирение, в сочетании с инсулинорезистентностью и МС обусловлен преобладающими в современном мире основными составляющими понятия «нездоровый образ жизни» – низким уровнем физической активности и высококалорийным питанием [13]. Однако данные причины могут быть лишь видимой над поверхностью воды вершиной айсберга. Так, согласно современным представлениям, в развитии ожирения важную роль играют не только процессы поступления и расходования энергии, но и различные внешние факторы – социальные, экономические, культуральные и психологические [11]. Показано, что возрастание количества людей с ожирением или избыточной массой тела может быть тесно связано с увеличением распространенности проблем психического здоровья (депрессии и тревожных расстройств), при этом степень выраженности депрессии и тревоги также ассоциирована со степенью ожирения [14, 15].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Учитывая рост распространенности ожирения во всем мире, можно не удивляться современной тенденции по увеличению заболеваемости СД2, чей патогенез тесно связан с формированием и прогрессированием инсулинорезистентности. Так, согласно прогнозам экспертов, к 2045 г. число заболевших во всем мире СД2 составит 700 млн человек, что также подразумевает и рост частоты сопутствующих данному заболеванию сосудистых осложнений, в т. ч. когнитивных нарушений [16]. В нашей стране за последние годы также отмечено значимое увеличение количества больных СД2, число которых составляет более 4,5 млн человек [17]. Таким образом, обоснованной профилактической стратегией является проведение скрининга в группах риска с целью раннего выявления как диабета, так и его микро- и макрососудистых осложнений, формирование

- **Рисунок.** Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении
 ● **Figure.** Mechanisms of cardiovascular diseases in obesity



которых начинается еще на этапе висцерального ожирения и патогенетически обусловлено процессами, инициированными инсулинорезистентностью [12, 13]. Данные мероприятия становятся особенно актуальными, если учесть роль цереброваскулярной патологии в структуре причин смертности и инвалидизации пациентов с СД2 [18]. Так, согласно данным исследований, шансы возникновения первого ишемического инсульта у больных СД2 в 18 раз выше, чем у лиц без диабета, а риск развития повторного инсульта – в 2,5 раза выше [19, 20].

РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Необходимо подчеркнуть, что, кроме острых нарушений мозгового кровообращения, у больных с СД2 отмечается быстрая прогрессия хронических форм цереброваскулярной патологии, связанных с сосудистым и метаболическим повреждением нейрональной ткани [21]. Было показано, что уже в дебюте СД2 почти у 50% больных есть макро- и микрососудистые осложнения. Наиболее драматично развитие острых психических расстройств на фоне декомпенсации углеводного метаболизма (кетацидоза, лактацидоза гиперосмолярного и гипогликемического состояний), а также прогрессирующей диабетической энцефалопатии. К истинно диабетической принято относить прогредиентно развивающуюся на фоне нарушений углеводного обмена метаболическую энцефалопатию [22]. Однако выделение исключительно метаболической формы энцефалопатии при СД2 на практике проблематично, поскольку с течением заболевания

прогрессируют нарушения в центральной нервной системе, обусловленные развитием сосудистых изменений, в результате прогрессии атеросклероза и артериальной гипертензии. Процессы, приводящие к быстрому развитию поражения нейроваскулярных единиц, обусловлены в основном снижением нейропластичности и нейрогенеза, нарушениями нормального функционирования гематоэнцефалического барьера, развитием окислительного стресса и сосудистого воспаления, а также значимое воздействие оказывают эпизоды гипогликемии и гипергликемии, сменяющие друг друга [21]. В сочетании все эти процессы способствуют быстрому образованию морфологического субстрата для развития и прогрессирования когнитивных нарушений, которые значимо ухудшают качество жизни больных и снижают приверженность терапии. Следует отметить, что лечение СД2 также может иметь самостоятельный вклад в развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции, что необходимо учитывать (например, гипогликемии на фоне применения препаратов сульфонилмочевины или инсулина). Была установлена общность механизмов развития когнитивного дефицита при СД2 и болезни Альцгеймера, а также показано, что в процессе старения мозга принимают участие те же патогенетические звенья, что и при развитии осложнений СД2 [22].

ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: ФОКУС НА ФОНТУРАЦЕТАМ

Возможность коррекции и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с СД2, ожирением и МС хорошо изучена в настоящее время [21–24]. Принимая во внимание сложный комплекс патогенетических процессов,

играющих значимую роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений у больных СД2 и МС, необходимым компонентом терапии должен быть препарат, оказывающий эффективное воздействие на различные этапы развития когнитивных нарушений. К группе препаратов, оказывающих такое комплексное действие, относится отечественный ноотропный препарат фонтурacetам (Нооредит, АО «Фармасинтез», Россия), представляющий собой фенильное производное рацетамового ряда, близкое по химическому строению к эндогенным медиаторам и оказывающее полимодальное действие. Терапевтическое воздействие фонтурacetама заключается в таких взаимодополняющих эффектах, как психостимулирующий, противосудорожный, антидепрессантный, анксиолитический, ноотропный, антигипоксанта́нный и адаптогенный [25]. Широкий спектр положительных терапевтических эффектов фонтурacetама показан у пациентов, имеющих различные варианты неврологических и сосудистых заболеваний [26]. Фонтурacetам применяется как для улучшения когнитивных функций и адаптивных способностей организма в норме, так и в составе комплексной терапии нейродегенеративных заболеваний, тревожных и стресс-ассоциированных расстройств, а также на этапе реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт [26]. В настоящее время фонтурacetам широко применяется в клинической практике благодаря наличию ноотропного, антидепрессивного, противосудорожного, антиастенического, адаптогенного, нейропротекторного и нейрометаболического эффектов [26–29], что обуславливает целесообразность его использования при заболеваниях центральной нервной системы, в т. ч. цереброваскулярной патологии, посттравматических состояниях и нарушениях метаболических процессов, сопровождающихся нарушением когнитивных и двигательных функций². С целью снижения выраженности интеллектуально-мнестических нарушений и улучшения психомоторных функций фонтурacetам назначается в составе комплексной терапии хронического алкоголизма, психоорганических, невротических расстройств, а также при депрессии легкой и средней тяжести [30].

Эффективность фонтурacetама у пациентов с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Терапия фонтурacetамом в течение 4 нед. в дозе 100 или 200 мг/сут привела к значимому регрессу неврологических симптомов, в т. ч. координаторных нарушений, а также положительной динамике показателей когнитивных функций – памяти, внимания и умственной работоспособности, определяемых по результатам нейропсихологического тестирования. Особенно важно подчеркнуть достоверное улучшение показателей эффективности умственной работоспособности более чем на 10%, показанное в тесте Шульте. Дополнительно было отмечено значимое снижение выраженности симптомов астении (более чем на 15% по шкале MFI-20) и увеличение повседневной активности, причем более выраженный эффект наблюдался при повышении

дозы препарата до 200 мг/сут. По данным МР-спектроскопии, фонтурacetам продемонстрировал антигипоксическое действие и способствовал активации пролиферации астроцитов и улучшению метаболизма в центральной нервной системе. Таким образом, в когорте пациентов с хронической ишемией головного мозга и больных, перенесших ишемический инсульт, фонтурacetам зарекомендовал себя как эффективное ноотропное средство, способствующее улучшению когнитивных функций и снижению выраженности проявлений цереброваскулярной патологии. Также назначение фонтурacetама пациентам с неврастенией приводило не только к снижению истощаемости и дневной сонливости, но и купированию головных болей и головокружения [31]. Снижение симптомов астении и тревоги наблюдалось у больных с астенодепрессивными, ипохондрическими и поведенческими расстройствами, ассоциированными с перенесенной черепно-мозговой травмой, на фоне выраженного улучшения эмоциональной регуляции (суточные колебания настроения) и показателей интеллектуально-мнестических функций [32]. Данный эффект сопровождался нормализацией цикла «сон – бодрствование», повышением двигательной активности [32, 33].

Следует подчеркнуть, что спектр терапевтического воздействия фонтурacetама не ограничивается только цереброваскулярной и неврологической патологией. Фонтурacetам обладает анорексигенным эффектом и в качестве корректора веса может назначаться в дополнение к диетотерапии женщинам с алиментарно-конституциональным ожирением и нарушением менструального цикла в климактерическом периоде [30]. Необходимо принять во внимание, что фонтурacetам обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности [34–38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогрессивный рост числа пациентов с заболеваниями, патогенетически связанными с ожирением и инсулинорезистентностью в современном мире, является основой для развития не только СД2 и ССЗ, но и когнитивных нарушений, являющихся основными клиническими проявлениями цереброваскулярных осложнений данных заболеваний. Осуществляя реципрокное взаимодействие с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями СД2 и ожирения, когнитивные нарушения становятся новой терапевтической целью для улучшения состояния пациентов.

Возможность применения препарата Нооредит (АО «Фармасинтез») с доказанными клиническими эффектами, не только улучшающими состояние когнитивной и эмоциональной сферы у пациентов с цереброваскулярной патологией, но и оказывающими прямое воздействие на механизм развития и прогрессирования сосудистых и метаболических нарушений – ожирение, может стать перспективным направлением в терапии и профилактике самых распространенных заболеваний современности. 

Поступила / Received 11.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 29.02.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

² Нооредит – инструкция по применению (ЛП-№8(002906)-(PF-RU) от 01.08.2023). Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/nooredit_27948.

Список литературы / References

1. Шишкова ВН. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(2):42–47. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835>. Shishkova VN. Aging problems and hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):42–47. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835>.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbasi M, Abbasifard M et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).
3. Ким ОТ, Драпкина ОМ. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):72–79. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3109>. Kim OT, Drapkina OM. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3109>.
4. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ и др. Ожирение: клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436/pdf>. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity: clinical recommendations. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436/pdf>.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурина НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
7. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Бабак СЛ, Васюк ЮА и др. *Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации*. СПб.; 2017. 164 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-10/119445-nacionalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_ozhireniyu_2017.pdf.
8. Kushner RF. Clinical Assessment and Management of Adult Obesity. *Circulation*. 2012;126(24):2870–2877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075424>.
9. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.
10. Драпкина ОМ, Самородская ИВ, Старинская МА, Ким ОТ, Неймарк АЕ. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов*. М.: Силиция-Полиграф; 2021. 174 с. Режим доступа: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/e-monography_obesity.pdf.
11. Мазурина НВ, Лескова ИВ, Трошина ЕА, Логвинова ОВ, Адамская ЛВ, Красниковский ВЯ. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):18–24. <https://doi.org/10.14341/omet9975>. Mazurina NV, Leskova IV, Troshina EA, Logvinova OV, Adamskaya LV, Krasnikovskiy VYa. Obesity and stress: endocrine and social aspects of the problem in modern Russian society. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):18–24. <https://doi.org/10.14341/omet9975>.
12. Шишкова ВН. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиподипонектинемии. Вопросы коррекции. *Системные гипертензии*. 2014;(2):48–53. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351>. Shishkova VN. The mechanisms of development cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypodiponectinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014;(2):48–53. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351>.
13. Шишкова ВН. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(9):72–78. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78>. Shishkova VN. Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(9):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78>.
14. Шишкова ВН. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):19–30. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30>. Shishkova VN. Obesity as a reflection of psycho-emotional disorders: focus on pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):19–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30>.
15. Мазо ГЭ, Кибитов АО. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;(1):65–78. Режим доступа: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131/111>. Mazo GE, Kibitov AO. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(1):65–78. (In Russ.) Available at: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131/111>.
16. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
17. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Дедов ИИ. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedova II. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: What has changed in the last decade? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(10):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
18. Шамалов НА, Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Полунина ОС, Полунина ЕА. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):5–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325>. Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Polunina OS, Polunina EA. Analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *Zhurnaly Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325>.
19. Шишкова ВН, Адашева ТВ, Ременик АО, Валяева ВН, Шкловский ВМ. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):4–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>. Shishkova VN, Adasheva TV, Remennik AYU, Valyaeva VN, Shklovsky VM. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *Zhurnaly Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>.
20. Шишкова ВН, Адашева ТВ, Стаховская ЛВ. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Врач*. 2020;(10):50–54. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09>. Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaya LV. The role of diabetes mellitus and the gender factor in the development of recurrent ischemic stroke of non-cardioembolic genesis. *Vrach*. 2020;(10):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09>.
21. Шишкова ВН, Адашева ТВ. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):114–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114>. Shishkova VN, Adasheva TV. Cerebrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114>.
22. Шишкова ВН, Капустина ЛА. Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. *Врач*. 2018;(9):3–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01>. Shishkova VN, Kapustina LA. Features of the development of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Vrach*. 2018;(9):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01>.
23. Шишкова В, Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2. *Врач*. 2011;(2):31–34. Режим доступа: <https://endocrinology.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-02-09.pdf>. Shishkova V, Osychenko M. Prevention of metabolic and cognitive disorders in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2011;(2):31–34. (In Russ.) Available at: <https://endocrinology.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-02-09.pdf>.
24. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы

- к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2012/downloads/ru/1199772982012111021>.
- Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2012/downloads/ru/1199772982012111021>.
25. Арсеньева КЕ. Опыт применения Фенотропила в клинической практике. *РМЖ*. 2007;(6):519. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Opyt_primeneniya_Fenotropila_v_klinicheskoy_praktike/#ixzz8RMzKa5Mv. Arsenyeva KE. The experience of using Phenotropil in clinical practice. *RMJ*. 2007;(6):519. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Opyt_primeneniya_Fenotropila_v_klinicheskoy_praktike/#ixzz8RMzKa5Mv.
 26. Федин АИ, Амчелавская ЕВ, Красноперов ЕИ, Белопасова АВ. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. *Нервные болезни*. 2010;(3):22–30. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2010_22.pdf. Fedin AI, Amchelslavskaya EV, Krasnopеров EI, Belopasova AV. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. The results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nervous Diseases*. 2010;(3):22–30. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2010_22.pdf.
 27. Zvejniec L, Svalbe B, Vavers E, Makrecka-Kuka M, Makarova E et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017;160:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
 28. Ковалев ГИ, Ахалкина ВИ, Абаймов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_4_2007_22.pdf. Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervous Diseases*. 2007;(4):22–26. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_4_2007_22.pdf.
 29. Vaarmann A, Kovac S, Holmström KM, Gandhi S, Abramov AY. Dopamine protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Death Dis*. 2013;4(1):e455. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.194>.
 30. Федотова О. Фенотропил®: закономерное лидерство. *Ремедиум*. 2004;(4):45–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-zakonornoe-liderstvo/viewer>. Fedotova O. Phenotropil®: natural leadership. *Remedium*. 2004;(4):45–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-zakonornoe-liderstvo/viewer>.
 31. Куликова ТЮ. Эффективность и переносимость фенотропила при терапии астенических расстройств невротического уровня. *Здоров'я України*. 2007;(8):23–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4752>. Kulikova TY. Efficacy and tolerability of phenotropil in the treatment of asthenic disorders of the neurotic level. *Zdorov'ya Ukraine*. 2007;(8):23–24. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4752>.
 32. Филиппова СЮ, Алешина НВ, Степанов ВП. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм. *Медицинская кафедра*. 2005;(3):158–160. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5936>. Filippova SYu, Alyoshina NV, Stepanov VP. Phenotropil in the treatment of asthenodepressive syndromes with long-term consequences of traumatic brain injuries. *Medicinskaya Kafedra*. 2005;(3):158–160. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5936>.
 33. Zavadenko NN, Guziloza LS. Sequelae of closed craniocerebral trauma and the efficacy of piracetam in its treatment in adolescents. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(4):323–328. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9146-2>.
 34. Вышлова ИА, Карпов СМ, Апагуни АЭ. Динамика когнитивных нарушений в различные периоды травматической болезни головного мозга в зависимости от метода лечения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(3):49–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-kognitivnyh-naruseniy-v-razlichnyye-periody-travmaticheskoy-bolezni-golovnogogo-mozga-v-zavisimosti-ot-metoda-lecheniya>. Vyshlova IA, Karpov SM, Apaguni AE. Dynamics of cognitive disorders in different periods of traumatic brain disease depending on the treatment. *Journal of New Medical Technologies*. 2015;22(3):49–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-kognitivnyh-naruseniy-v-razlichnyye-periody-travmaticheskoy-bolezni-golovnogogo-mozga-v-zavisimosti-ot-metoda-lecheniya>.
 35. Аведисова АС, Александровский ЮА, Ахалкин РВ, Куликова ТЮ. Применение нового ноотропного препарата Фенотропил у больных с пограничными психическими расстройствами. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):118–122. Режим доступа: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/92434>. Avedisova AS, Alexandrovsky YuA, Akhapkin RV, Kulikova TY. The use of a new nootropic drug Phenotropil in patients with borderline mental disorders. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):118–122. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/92434>.
 36. Федин АИ, Соловьева ЭЮ, Миронова ОП, Федотова АВ. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):104–111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>. Fedin AI, Solovyova EY, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
 37. Кадыков АС, Шахпаронова НВ, Кашина ЕМ. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. *Нервные болезни*. 2012;(1):24–28. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2012_24.pdf. Kadykov AS, Shakhparonova NV, Kashina EM. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibility of their correction. *Nervous Diseases*. 2012;(1):24–28. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2012_24.pdf.
 38. Мокина ТВ, Антипенко ЕА, Густов АВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечебное дело*. 2010;(4):68–72. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2010_68.pdf. Mokina TV, Antipenko EA, Gustov AV. Effectiveness of Phenotropil in treatment of chronic fatigue syndrome in patients with chronic cerebral ischemia. *Lechebnoe Delo*. 2010;(4):68–72. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2010_68.pdf.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru