

Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции

Н.Н. Коберская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>, koberskaya_n_n@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

Сердечно-сосудистые факторы риска развития когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера являются одними из самых значимых, особенно у пациентов пожилого возраста. В обзоре приводятся данные о влиянии на развитие когнитивного дефицита таких факторов, как артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и т.д. Наличие двух или более таких факторов риска, как правило, увеличивает вероятность развития болезни Альцгеймера. Рассматривается взаимосвязь этих факторов с развитием болезни Альцгеймера. Понимание того, как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать прогрессирующее когнитивное нарушение, позволяет лучше понять патофизиологию болезни Альцгеймера и выделить методы профилактики или лечения сердечно-сосудистых факторов риска когнитивного снижения. Течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний зависят от возраста пациента, предшествующего анамнеза, образа жизни, первичной профилактики, генетических и патологических факторов, влияющих на структурные и гемодинамические функции. Разбираются вопросы терапии этих нарушений. Обсуждаются методы нефармакологической терапии: значение образа жизни пациента, физической активности, вопросы питания, социальная активность пациентов. Большое внимание уделено роли когнитивного тренинга при ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Одним из наиболее разработанных направлений является коррекция факторов риска инсульта и прогрессирования хронических нарушений кровообращения. Обсуждаются возможности применения препаратов с многофакторным механизмом действия, таких как экстракт Гинкго билоба EGb 761[®], который отвечает регламентированному содержанию активных ингредиентов (флавоновых гликозидов, терпенолактонов и гинкголиевой кислоты) и, возможно, обещает быть более рациональным выбором при лечении когнитивных нарушений. Обсуждается роль экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые факторы, артериальная гипертензия, экстракт Гинкго билоба EGb 761[®]

Для цитирования: Коберская Н.Н. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции. *Медицинский совет*. 2022;16(2):35–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction

Nadezhda N. Koberskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>, koberskaya_n_n@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

Cardiovascular risk factors for the development of cognitive impairment and Alzheimer's disease are ranked among the most significant ones, especially in elderly patients. The review provides data on the influence of such factors as arterial hypertension, arterial hypotension, heart failure, coronary heart disease, etc. on the development of cognitive deficiency. The presence of two or more of these risk factors generally tends to increase the possibility of the development of Alzheimer's disease. The author examines the relationship between these factors and the development of Alzheimer's disease. Insights into how CVD risk factors can cause progressive cognitive impairment provides further insight into the pathophysiology of Alzheimer's disease and the identification of methods to prevent or treat CV risk factors for cognitive decline. The course and outcome of cardiovascular diseases depend on the patient's age, previous medical history, lifestyle, primary prevention, genetic and pathological factors that affect structural and hemodynamic functions. The article addresses issues of therapy of these disorders. Methods of non-pharmacological therapy are discussed: the importance of the patient's lifestyle, physical activity, nutritional issues, social activity of patients. Much attention is paid to the role of cognitive training in the management of patients with cognitive impairments. The correction of risk factors for stroke and the progression of chronic circulatory disorders is one of the most elaborated areas. The therapeutic potential drugs with a multifactorial mechanism of action are discussed. One of them is Ginkgo biloba extract EGb 761[®], which meets the regulated content of active ingredients (flavone glycosides, terpene lactones and ginkgolic acid) and, perhaps, promises to be a more rational choice in the treatment of cognitive impairment. The role of Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in the treatment of cardiovascular diseases is discussed.

Keywords: cognitive impairment, Alzheimer's disease, cardiovascular factors, hypertension, Ginkgo biloba extract EGb 761®

For citation: Koberskaya N.N. Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(2):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются важным фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и болезни Альцгеймера (БА). Данные многочисленных исследований указывают на связь между БА и сердечно-сосудистыми факторами риска, включая мерцательную аритмию, тромботические поражения, артериальную гипертензию (АГ), артериальную гипотензию, сердечную недостаточность и ишемическую болезнь сердца [1–4]. Наличие двух или более таких факторов риска, как правило, увеличивает вероятность развития БА [1]. У пожилых людей церебральная перфузия снижается с возрастом, а дополнительное снижение церебрального кровотока, возникающее из-за сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития БА. Понимание того, как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать прогрессирующее когнитивное нарушение, позволяет лучше понять патофизиологию БА и выделить методы профилактики или лечения сердечно-сосудистых факторов риска когнитивного снижения. Исследования, проведенные в начале 2000-х гг., свидетельствовали о том, что сердечно-сосудистые заболевания могут быть предрасположением БА [5]. Течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний зависят от возраста пациента, предшествующего анамнеза, образа жизни, первичной профилактики, генетических и патологических факторов, влияющих на структурные и гемодинамические функции.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Гиперперфузия головного мозга вследствие низкого сердечного выброса или АГ вызывает когнитивные нарушения внимания и памяти [6], а более поздние исследования показали, что когнитивный дефицит вследствие гиперперфузии головного мозга может привести к развитию БА [7]. Патофизиологическая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и амилоидной ангиопатией, по-видимому, также способствует развитию БА [5]. Когда речь идет об артериальной гипотонии, ее связь с когнитивным снижением обычно игнорируется в клинической практике. Одной из причин такого подхода является мнение, что низкое системное артериальное давление (АД) не вызывает дисфункцию головного мозга, поскольку компенсаторная ауторегуляция предотвращает развитие гиперперфузии головного мозга [8]. Тем не менее исследования подтвердили: у пожилых людей церебральная ауторегуляция малоэффективна при хроническом снижении АД и низком сердечном выбросе, что может привести

к недостаточности мозгового кровотока и сопутствующим изменениям [9, 10]. Было показано, что при нормальном старении с 60 лет отмечается снижение гемоперфузии головного мозга примерно на 20%, поэтому любые факторы, которые дополнительно снижают мозговую перфузию, могут привести к повреждению или гибели нейронов [11].

Другие сосудистые факторы риска, такие как АГ, могут сдвигать процессы ауторегуляции в сторону более высокого уровня АД [12]. Этот адаптивный механизм в некоторой степени защищает мозг от АГ, но он также может сделать его более уязвимым при развитии гиперперфузии головного мозга у пожилых людей, которые подвергаются агрессивному лечению гипотензивными средствами, вызывающими гипотонию. По этой причине считается, что следует проявлять осторожность, когда пожилые люди с легкой или умеренной АГ принимают антигипертензивную терапию, поскольку такое лечение может привести к нерегулируемой гипотонии и повышению риска развития деменции [13]. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших установку стента сонной артерии по поводу атеросклероза, наблюдалось либо нейрокогнитивное улучшение в течение 12 мес., либо отсутствие ухудшения состояния по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о том, что данная процедура является безопасной и, возможно, эффективной [14]. Многие исследования, в т. ч. исследования Framingham и Kungsholmen, выявили нарушение когнитивных функций у гериатрических пациентов с АГ [15, 16]. Было показано, что АГ у пожилых людей является потенциальным фактором риска развития БА [17–19]. Исследование почти 6 тыс. больных АГ выявило достоверную отрицательную обратную связь между уровнем систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и показателями когнитивных функций [20]. В.А. Парфенов и соавт. изучали когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста (средний возраст – $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающих АГ [21]. Показано, что КН встречаются у 73,7% пациентов с АГ, при отсутствии инсульта в анамнезе в большинстве случаев они являются легкими (46,7%), реже – умеренными (26,7%) [22]. В когортном исследовании 6,327 участников в возрасте 50 лет и старше было выявлено, что лица с начальными формами когнитивного снижения, высоким уровнем АД и наличием депрессии имели высокий риск развития КН в дальнейшем [23]. В другой работе (280 участников с начальными формами когнитивного снижения, средний возраст $78,3 \pm 6,3$ года, 78,6% страдали АГ) риск прогрессирования КН у пациентов с эпизодами снижения среднесуточного САД < 100 мм рт. ст. возрастал в 11 раз [24]. В исследовании Ю.А. Старчиной [22] деменция наблюдалась только

у пациентов, перенесших инсульт. Выявлено, что КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов), особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга [21]. При этом прослеживалась достоверная корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [21]. В исследовании британских ученых было показано, что и возраст, и, вероятно, длительность АГ в долгосрочной перспективе отрицательно сказываются на когнитивной деятельности [25]. В предыдущих исследованиях были получены доказательства того, что отрицательная связь АГ с когнитивным функционированием представляет собой постепенный процесс, который происходит в течение длительного периода времени [26]. Механизмы, связывающие АГ с БА, еще предстоит выяснить, но предполагается, что повреждение эндотелиальных клеток мозга и клеток гладких мышц стенок сосудов, которые обеспечивают мозговой кровоток, является причиной пульсирующих изменений давления на мозговую микрососудистую сеть, вызванных АГ [27]. Эти гемодинамические и структурные изменения вызывают хроническую гипоперфузию мозга, приводящую к поражению белого вещества головного мозга. Что до сих пор неясно – как именно АГ увеличивает частоту развития БА, особенно у тех пациентов, кто не получал лечения гипотензивными средствами [16]. Также неясно, может ли антигипертензивная терапия значительно уменьшить или нивелировать когнитивное снижение. Американские исследователи предположили, что хроническая гипоперфузия головного мозга, вызванная повышенным сосудистым сопротивлением при АГ, может быть ключевым фактором, связывающим высокое АД и БА [28]. Гипоперфузия головного мозга вследствие АГ может развиваться в силу «жесткости» сосуда, вторичной по отношению к атеросклерозу, повышенного сосудистого сопротивления и нарушения гемодинамики и быть основанием для постепенного снижения когнитивных функций, наблюдаемого во время старения [28]. Крупные рандомизированные контролируемые исследования (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE, MRC, SHEP и SCOPE) [29–33] изучали влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. В трех исследованиях (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE) были обнаружены положительные результаты применения антигипертензивной терапии в отношении снижения когнитивных функций и развития деменции, в то время как в других четырех исследованиях (MRC, SHEP, SCOPE) не было отмечено существенных различий между пациентами, получавшими и не получавшими лечение [34]. Тем не менее положительные результаты исследований SYSTEUR, PROGRESS и HOPE открывают возможность использования целевой сердечно-сосудистой терапии для снижения риска развития БА и сосудистой деменции (СД). В крупном американском популяционном исследовании людей в возрасте 65 лет и старше было показано, что применение антигипертензивных препаратов, вклю-

чая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и калийсберегающих диуретиков, значительно снизило риск развития БА [35]. Известно, что высокое АД снижает мозговой кровоток, но механизмы этого процесса остаются неясными [36]. Так как сердечный выброс остается нормальным при повышении АД, можно выделить две возможные причины снижения мозгового кровотока. Во-первых, АГ может увеличить системное сосудистое сопротивление и замедлить нормальный кровоток. Во-вторых, мозговой кровоток может падать при высоком АД из-за прямого повреждения эндотелиальных клеток головного мозга, которые продуцируют оксид азота, оказывающий сосудорасширяющий эффект [36]. Таким образом, терапия, направленная на контроль высокого АД посредством калийсберегающих диуретиков, увеличения цереброваскулярного оксида азота и защиты эндотелиальных клеток головного мозга, снижает возможность развития хронической гипоперфузии головного мозга у населения с АГ, может предотвратить или отсрочить дебют БА [37]. Было показано, что активация оксида азота в сосудах понижает активность трансмембранного фермента бета-секретазы 1 (BACE-1), исходного протеолитического фермента, ответственного за синтез пептида А, и активирует BACE-2, фермент, который расщепляет белок-предшественник амилоида и препятствует образованию бета-амилоида (А β) [38].

Сердечная недостаточность часто связана с другими сопутствующими сосудистыми факторами риска развития БА, включая ишемическую болезнь сердца, АГ и мерцательную аритмию [39]. Сердечная недостаточность – это состояние, при котором сердце не может адекватно перекачивать достаточное количество крови для удовлетворения потребностей организма, характеризуется слабостью, отеком тканей и одышкой. Наиболее распространенной причиной сердечной недостаточности является стеноз коронарных артерий, которые снабжают сердце кислородом. Гипоперфузия головного мозга является распространенным осложнением сердечной недостаточности [40], которая считается наиболее частой причиной госпитализации среди пожилых людей [41], усугубляет КН и повышает риск развития БА [42]. Исследование T. Alves et al. указывает на то, что сердечная недостаточность у пожилых людей связана со снижением мозгового кровотока в задней поясной извилине и латеральной височной коре – областях, связанных с памятью и визуально-пространственной ориентацией. Эти результаты интересны с той точки зрения, что нарушения памяти и визуально-пространственная дисфункция являются одними из самых ранних признаков БА [42]. Несмотря на то что когнитивные функции снижаются при сердечной недостаточности, эти нарушения могут нивелироваться после имплантации кардиостимулятора пациентам с брадикардией или при применении селективных сердечно-сосудистых средств [43]. Таким образом, лечение сердечной недостаточности с целью устранения гипоперфузии головного мозга может оказать существенное влияние на снижение риска развития БА у этих пациентов.

По данным Росстата за январь – май 2019 г., порядка 49% от общего количества смертей в России в январе – апреле 2019 г. связаны с болезнями системы кровообращения¹. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в США, в результате которой ежегодно умирает более 900 тыс. человек [28]. ИБС связана со снижением кровоснабжения сердца. Это происходит при сужении артерий, которые снабжают кровью сердечную мышцу, из-за накопления субинтимальных жировых отложений, называемых атероматозными бляшками. Бляшки являются основным проявлением атеросклероза в коронарных, периферических или церебральных кровеносных сосудах. Риск развития БА может возрасти в первую очередь при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, что приводит к снижению гемоперфузии головного мозга. Это мнение подтверждается наличием высокого уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в крови вероятных пациентов с БА [44]. Проводился ряд исследований, посвященных изучению роли статинов относительно риска развития БА. Однако результаты исследований неубедительны и спорны в отношении нейропротекторного эффекта статинов [45].

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Нефармакологическое лечение КН направлено на улучшение когнитивных функций на додементной стадии болезни и поддержание повседневной активности пациента и поддержку его членов семьи на стадии деменции. Большое значение имеет образ жизни пациента, необходимо акцентировать внимание больного и его родственников на поддержании физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.), социальных контактах (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активной умственной деятельности, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие КН. Физическая активность связана с когнитивными способностями в зрелом возрасте [46]. Было замечено, что в более позднем возрасте физически активные люди имеют больший объем серого вещества головного мозга, чем менее активные, а увеличение физической активности коррелировало с увеличением объема серого вещества, что снижало риск развития КН в 2 раза через 13 лет после включения в исследование. В настоящее время неясно, каковы наилучшие формы физической активности для замедления когнитивного снижения, связанного со старением. Было показано, что когнитивный тренинг предотвращает снижение когнитивных функций при нормальном старении. В исследовании лиц пожилого возраста

ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly – Сложная когнитивная тренировка для независимой и активной старости) изучался эффект когнитивного тренинга у пожилых людей, случайным образом распределенных по одной из трех программ когнитивного обучения: мышление, скорость обработки информации и тренировка памяти [47]. Был обнаружен положительный эффект тренировки мышления и тренировки скорости обработки информации в течение 10-летнего периода, в то время как тренировка памяти оказывала положительный эффект в течение 5-летнего периода [47]. Исследование ACTIVE продемонстрировало, что когнитивные тренировки не только улучшают когнитивные способности, но и функциональные возможности пожилых людей [47].

Профилактика инсульта имеет большое значение как в профилактике БА, так и в предупреждении прогрессирования КН. Профилактика инсульта включает как нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточного веса, достаточная физическая активность, правильное питание), так и лекарственные средства (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины) [48]. По мнению многих исследователей [12, 13, 15], профилактические меры по снижению риска развития БА посредством воздействия на факторы риска является разумной клинической стратегией. Для этой цели может быть использован структурированный клинический подход. Требуется диагностическое выявление сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей (> 60 лет), которые жалуются на проблемы с памятью во время клинического обследования. Однако многие из этих факторов риска при своевременном выявлении могут быть скорректированы или успешно вылечены [49]. Например, АГ является основным фактором риска развития инсульта и сердечной недостаточности и, как уже было отмечено выше, тесно связана с ухудшением когнитивных функций и деменцией. Было показано, что лечение антигипертензивными препаратами пожилых людей снижает выраженность КН и риск развития деменции [50].

Гинкго билоба – популярное растение, широко применяется для профилактики и лечения различных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и болезни легких [51, 52]. EGb 761® (Extract of Ginkgo biloba) обладает множеством полезных эффектов, таких как антикоагулянтное, противовоспалительное, антиоксидантное, антигипертензивное действие [53; 54, с. 195–244; 55]. Механизм действия экстракта Гинкго билоба EGb 761® обусловлен его функциями нейропротекторного агента, антиоксиданта, акцептора свободных радикалов, стабилизатора мембраны и ингибитора фактора активации тромбоцитов [56, 57]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также ингибирует отложение бета-амилоида – патологического белка, связанного с БА [58]. Была показана эффективность применения экстракта Гинкго билоба EGb 761® при симптомах умеренного когнитивного расстройства и его протективные свойства в отношении когнитивного снижения [59–61]. В экспериментах на моделях БА и in vitro

¹ Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета, болезней органов дыхания (3.4.1). Режим доступа: <https://www.gks.ru/fedstat.ru/indicator/58543>.

экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] продемонстрировал такие эффекты, как антиоксидантное действие, повышение нейрональной пластичности, противовоспалительное действие [62]. Следовательно, препарат может быть полезен как при цереброваскулярных расстройствах, так и при нейродегенеративных заболеваниях. На российском рынке экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] в дозировке 120 мг представлен препаратом Мемоплант – полимодальным средством, которое хорошо переносится пациентами, что особенно важно при длительной терапии [60]. Преимущества Мемопланта заключаются в трех позициях: наличие доказательной базы относительно воздействия на когнитивные функции; наличие доказательной базы относительно воздействия на другие неврологические симптомы [53]; полимодальность действия с разнообразием фармакологических эффектов: антиоксидантным, нейротрофическим, мембраностабилизирующим, антиагрегантным. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] продемонстрировал эффективность в отношении когнитивных функций и других нейропсихиатрических симптомов у пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией, сравнимую с эффективностью ингибиторов ацетилхолинэстеразы или мемантина, но с меньшим количеством побочных эффектов [63]. В соответствующих моделях на животных и в экспериментах *in vitro* исследования EGb 761[®] выявили такие эффекты, как: 1) улучшение функции митохондрий, 2) антиоксидантное действие, 3) улучшение синаптической функции и нейрональной пластичности, 4) противовоспалительное действие, 5) улучшение кровотока [61]. В исследовании В.В. Якусевич с соавт. было показано, что в группе лечения Мемоплантом наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологических жалоб (головная боль, головокружение, шум в ушах, шаткость при ходьбе). К концу наблюдения регресс этих проявлений составлял от 50 до 90%. Лечение Мемоплантом значительно улучшило когнитивные способности пациентов по данным тестирования по специальным шкалам (психический статус, батарея лобных тестов, тест 5 слов, тест рисование часов), а также качество жизни. Отмечено снижение вязкости крови, особенно значительное при низких напряжениях сдвига, индекса ригидности эритроцитов на 15,6% и значительное уменьшение их агрегируемости (степень агрегации снизилась на 45,6%, средний размер агрегата сократился на 25,9%). Это привело к выраженному повышению текучести крови при низких напряжениях сдвига, что значительно отразилось на ее транспортных свойствах. Доставка кислорода в ткани после курса лечения увеличилась на 23,3%. Мемоплант улучшает оксигенацию головного мозга за счет повышения текучести крови в микроциркуляторном русле [64].

Было показано, что свободные радикалы играют ключевую роль в различных повреждениях сосудов и образовании атеросклеротических бляшек. Были проведены обширные исследования на животных и культурах клеток, показавшие эффективность экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] в отношении повреждения эндотелия сосудов свободными радикалами. Окислительный стресс является частой причиной апоптоза нейронов. Антиоксидантная

активность экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] опосредуется через флавоноиды, которые могут непосредственно уничтожать свободные радикалы. Кроме того, экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] оказывает не прямой антиоксидантный эффект, уменьшая образование свободных радикалов кислорода и высвобождение супероксид-анионов, стимулируя ферментные системы цитохрома P450 [65]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] оказывает защитное действие на митохондрии посредством стабилизации клеточной мембраны [66, 67].

Накопление бляшек β -амилоида (А β) является признаком БА [68]. Несколько недавних исследований показали, что экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] оказывает защитное действие от нейротоксичности, вызванной А β , путем блокирования таких процессов, как поглощение глюкозы, накопление активных форм кислорода, митохондриальная дисфункция и апоптоз [69]. Сообщалось, что экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] подавляет продукцию А β в головном мозге за счет снижения уровней циркулирующего свободного холестерина, поскольку предполагается, что на процессинг белка-предшественника А β и амилоидогенез влияют уровни свободно циркулирующего и внутриклеточного холестерина [70]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] также может нарушать образование олигомера А β . Хорошо известно, что структура олигомеров А β в первую очередь отвечает за нейротоксичность и может также способствовать освобождению А β посредством протеолитического расщепления [71]. Помимо самоолигомеризации А β , взаимодействие А β с ионами различных переходных металлов, особенно с медью, железом и цинком, может влиять на олигомеризацию А β . Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] обладает свойством хелатирования железа, что также может ингибировать образование фибрилл А β [71]. Было показано, что транстиретин предотвращает агрегацию А β *in vitro* путем связывания мономеров А β [72]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] также может предотвращать образование фибрилл А β за счет увеличения экспрессии гена транстиретина [72]. Кроме того, было показано, что экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] регулирует митохондриальное окислительное фосфорилирование А β -индуцированного окислительного стресса, тем самым помогая поддерживать равновесие ROS/RNS (активные формы кислорода/активные формы азота) в клетках [73]. Исследования показывают, что экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] благотворно влияет на функционирование клеточного окислительного фосфорилирования, также известного как ОХРНОС (окислительно-восстановительные реакции с участием потока электронов вдоль ряда мембраносвязанных белков в сочетании с образованием аденозинтрифосфата (АТФ)), тем самым помогая улучшить митохондриальную функцию в условиях А β -индуцированной токсичности [74]. Основные причины улучшения памяти и когнитивных функций при использовании экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] включают: усиление кровотока в головном мозге, снижение перекисного окисления липидов мозга, оптимизацию усвоения кислорода и глюкозы и уровень белка-предшественника А β [75, 76]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] также оказывает ингиби-

рующее действие на ацетилхолинэстеразу и, следовательно, увеличивает холинергическую передачу в головном мозге [77]. Считается, что основными активными веществами, отвечающими за улучшение когнитивных функций, являются: 1) гинголид, ингибитор фактора активации тромбоцитов, ингибирующий агрегацию тромбоцитов и улучшающий кровообращение [78]; 2) билобалид, увеличивающий экспрессию рецептора глюкокортикоидов в гиппокампе [79]. В основе многочисленных эффектов экстракта Гинкго билоба EGb 761[®], по-видимому, значительную роль играет устранение микроциркуляторных нарушений, свойственных большинству патологических процессов. Именно ухудшение кровотока в микроциркуляторном русле, связанное как с его потоковыми свойствами, так и с усилением тромбообразования, ведет к прогрессированию ряда болезней, в первую очередь кардио- и цереброваскулярных. У пациентов старших возрастных групп, страдающих АГ, цереброваскулярные расстройства обусловлены не только повышенным артериальным давлением, но и сопутствующим атеросклерозом. Поскольку склерозированные артерии имеют крайне низкий дилатационный резерв, применение препаратов, влияющих на их тонус, малоэффективно. В то же время интенсификация кровотока посредством улучшения текучих свойств самой крови позволяет достичь большего прогресса в устранении гипоксических нарушений у данной категории больных. Что касается эндотелий-защитной активности, экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] защищает от окислительного стресса, вызванного окислением липопротеинов низкой плотности, ингибируя экспрессию синтазы оксида азота (iNOS) [80]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] также замедляет старение эндотелиальных клеток-предшественников за счет увеличения активности теломеразы, подавляет эндотелиальную экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) *in vitro*, что предполагает эффективность экстракта Гинкго билобы EGb 761[®] при адгезии лейкоцитов [81]. Что касается его сосудорасширяющей активности, EGb 761[®], как было показано, увеличивает перфузию в нескольких сосудистых руслах, а именно в сетчатке, улитке, головном мозге и коронарных артериях. Экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] также увеличивает перфузию головного мозга [82].

Приводятся данные всего несколько исследований, в которых изучались потенциальные антигипертензивные свойства Гинкго билоба. J. Mehlsen et al. не выявили существенных различий в систолическом или диастолическом АД у молодых людей (средний возраст 32 года) с нормальным АД после 6 нед. приема экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] 28,8 мг гинкгофлавоногликозида и 7,2 мг терпенлактонов в день [83]. Эти данные согласуются с результатами исследований на животных, которые показывают, что экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] не влияет на нормальное АД [84]. В отличие от этого EGb 761[®] вызывает снижение АД при АГ, и этот эффект проявляется на ранней стадии развития АГ.

Известно, что активация и агрегация тромбоцитов способствуют образованию атеросклеротических бляшек

и тромбозу. D. Nunez et al. изучали влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] на агрегацию тромбоцитов, вызванную фактором активации тромбоцитов (PAF), и показали, что EGb 761[®] конкурентно ингибирует агрегацию тромбоцитов в зависимости от концентрации [85]. Кроме того, исследование M.F. Simon et al. подтвердило, что конкурентное ингибирование EGb 761[®] агрегации тромбоцитов, вызванной фактором активации тромбоцитов PAF, опосредовано к его предполагаемому мембранному рецептору [86]. S. Akiba et al. также показали, что экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] вызывает дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное окислительным стрессом, например вызванное трет-бутилгидропероксидом (t-BHP) или Fe²⁺ [87]. Было высказано предположение, что влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] на сердечно-сосудистую систему частично связано с ионными каналами. S. Pierre et al. исследовали влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] на активность Na⁺, K⁺ аденозинтрифосфатазы (Na⁺-K⁺-ATPase) в мозге животных и обнаружили, что ишемия снижает активность Na⁺-K⁺-АТФазы и увеличивает содержание малонового диальдегида, в то время как EGb 761[®] при пероральном введении за 10 дней до ишемического события устраняет эти эффекты [88]. Авторы предположили, что снижение активности Na⁺-K⁺-АТФазы было связано со свойствами экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] нейтрализовать свободные радикалы. A. Etienne et al. исследовали влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761[®] на осмотическую хрупкость эритроцитов животных и предположили, что вызванное EGb 761[®] увеличение мембранной устойчивости к гемолизу обусловлено модификацией функции ионных каналов и мембранно-ассоциированной передачей сигнала [89]. Кроме того, Y. Kubota et al. обнаружили, что и экстракт Гинкго билоба EGb 761[®], и кверцетин, входящий в состав EGb 761[®], повышают уровни Ca²⁺ в эндотелиальных клетках, поэтому они предположили, что именно этим опосредовано расширение сосудов, индуцированное экстрактом Гинкго билоба EGb 761[®] [90]. Как показали многочисленные исследования с использованием клеточных культур и животных моделей, экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему посредством различных механизмов, которые могут быть результатом ее компонентов и сложных взаимодействий между ними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение когнитивных функций у пациентов с КН при наличии сердечно-сосудистых факторов риска касается преимущественно людей среднего и старшего возраста. Устранение этих факторов или возможная коррекция могут быть важным компонентом профилактики более выраженных когнитивных нарушений у пожилых людей. Стандартизированный экстракт Гинкго билоба EGb 761[®], который содержится в препарате Мемоплант, отвечает регламентированному содержанию активных ингредиентов (флавоновых гликозидов, терпенлактонов и гинголиевой кислоты). Благодаря высокому профилю безопасности экстракт Гинкго билоба EGb 761[®] рекомен-

дован к применению без обширного диагностического тестирования пациентов [62]. На основании имеющихся на сегодняшний день данных стандартизованные препараты Гинкго билоба рекомендованы Европейским агентством по лекарствам (ЕМА) для улучшения так называемых «возрастных когнитивных нарушений» и качества жизни при умеренных КН и легкой деменции². На основе данной рекомендации экстракт Гинкго билоба EGb 761® уже одобрен в нескольких странах Европейского союза по вышеуказанному показанию. В Германии EGb 761® официально одобрен для лечения деменции. В Евро-

пейских клинических рекомендациях по ведению пациентов с УКР акцентируется внимание на том, что современные симптоматические средства для коррекции КН с одним механизмом действия, например антихолинэстеразные, могут иметь ограниченное влияние на этиологически комбинированные (сосудистые и нейродегенеративные) церебральные расстройства, тогда как терапия препаратом с многофакторным механизмом действия, таким как экстракт Гинкго билоба EGb 761®, возможно, обещает быть более рациональным выбором в этом контексте.



² European medicines agency (EMA). 2014. Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/draft-assessment-report-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf.

Поступила / Received 14.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2022

Принята в печать / Accepted 12.02.2022

Список литературы / References

- Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545–51. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172914.08967.d>.
- Ahmed S.N., Syed F.M., Porembka D.T. Echocardiographic evaluation of hemodynamic parameters. *Crit Care Med*. 2007;35(8 Suppl.):S323–329. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000270242.03536.D3>.
- Roher A.E., Garami Z., Alexandrov A.V., Kokjohn T.A., Esh C.L., Kalback W.M. et al. Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neural Res*. 2006;28(6):672–678. <https://doi.org/10.1179/016164106X130470>.
- Zuccalà G., Marzetti E., Cesari M., Lo Monaco M.R., Antonica L., Cocchi A. et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med*. 2005;118(5):496–502. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.030>.
- Bergmann C., Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neural Res*. 2006;28(6):595–604. <https://doi.org/10.1179/016164106X130498>.
- Qiu C., von Strauss E., Fastbom J., Winblad B., Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003;60(2):223–228. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.2.223>.
- Huang Y. Mechanisms linking apolipoprotein E isoforms with cardiovascular and neurological diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):337–345. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20531185>.
- Kennelly S., Collins O. Walking the cognitive "minefield" between high and low blood pressure. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):609–621. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120748>.
- Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B., Kuslansky G., Katz M.J. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61(12):1667–1672. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be>.
- Nilsson S.E., Read S., Berg S., Johansson B., Melander A., Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/BF03325209>.
- de la Torre J.C. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):331–342. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00111-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00111-1).
- Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–499. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70141-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70141-1).
- Feldstein C.A. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):753–763. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120613>.
- Skooq I., Andreasson L.A., Landahl S., Lernfelt B. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension*. 1998;32(3):404–409. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.3.404>.
- Guo Z., Viitanen M., Fratiglioni L., Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ*. 1996;312(7034):805–808. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7034.805>.
- Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Cobb J., White L.R. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353–364. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.aje.a116868>.
- Stewart R., Xue Q.L., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., White L.R., Launer L.J. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54(2):233–240. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128744>.
- Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hänninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447–1451. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447>.
- Wu C., Zhou D., Wen C., Zhang L., Como P., Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life Sci*. 2003;72(10):1125–1133. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)02367-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02367-6).
- Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1308–1315. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.03.016>.
- Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(1):27–33. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
- Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika*. 2011;(1):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
- Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека*. 2013;(54–13):14–18. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12263>.
- Преображенская И.С. Mild to moderate cognitive impairment – clinical manifestations, etiology, pathogenesis, and potentials for the use. *Pharmateka*. 2013;(54–13):14–18. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12263>.
- Borda M.G., Santacruz J.M., Aarsland D., Camargo-Casas S., Cano-Gutierrez C.A., Suárez-Monsalve S. et al. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(3):413–420. <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00185-1>.
- de Leeuw F.A., van der Flier W.M., Tijms B.M., Scheltens P., Mendes V.M., Manadas B. et al. Specific Nutritional Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Are Associated With Clinical Progression: The NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(10):1513.e1–1513.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.009>.
- Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A., Budge M.M. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44(5):631–636. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99>.
- de la Torre J.C. Basics of Alzheimer's disease prevention. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):687–688. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091580>.
- de la Torre J.C. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516. <https://doi.org/10.1155/2012/367516>.
- Duron E., Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):903–914. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091552>.
- Gasowski J., Staessen J.A., Celis H., Fagard R.H., Thijs L., Birkenhäger W.H. et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators. *J Hum Hypertens*. 1999;13(2):135–145. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000769>.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–1041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5).
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>.
- Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M., Hann I.M., Rees J.K., Gray R.G., Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet*. 1998;351(9104):700–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09214-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09214-3).

33. Hulley S.B., Feigal D., Ireland C., Kuller L.H., Smith W.M. Systolic hypertension in the elderly program (SHEP). The first three months. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(2):101–105. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1986.tb05476.x>.
34. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketsos C.G., Hayden K.M., Skoog I., Norton M.C. et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2006;63(5):686–692. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.noc60013>.
35. Mielke M., Zandi P., Blennow K., Gustafson D., Sjögren M., Rosengren L., Skoog I. Low serum potassium in mid life associated with decreased cerebrospinal fluid Aβ42 in late life. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20(1):30–36. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000201848.67954.7d>.
36. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.050>.
37. Pak T., Cadet P., Mantione K.J., Stefano G.B. Morphine via nitric oxide modulates beta-amyloid metabolism: a novel protective mechanism for Alzheimer's disease. *Med Sci Monit.* 2005;11(10):BR357–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192893>.
38. Pullicino P., Mifsud V., Wong E., Graham S., Ali I., Smajlovic D. Hypoperfusion-related cerebral ischemia and cardiac left ventricular systolic dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001;10(4):178–182. <https://doi.org/10.1053/j.scd.2001.26870>.
39. Díez-Villanueva P., Jiménez-Méndez C., Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2001;18(3):219–232. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2001.03.009>.
40. Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2005;45(3):374–379. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74>.
41. Zuccalà G., Cattel C., Manes-Gravina E., Di Niro M.G., Cocchi A., Bernabei R. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(4):509–512. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.4.509>.
42. de Toledo Ferraz Alves T.C., Ferreira L.K., Wajngarten M., Busatto G.F. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):749–763. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091561>.
43. Zuccalà G., Onder G., Marzetti E., Monaco M.R., Cesari M., Cocchi A. et al. GIFA Study Group. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(3):226–233. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi058>.
44. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J., Whitmer R.A. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(1):75–80. <https://doi.org/10.1159/000231980>.
45. McGuinness B., Passmore P. Can statins prevent or help treat Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):925–933. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091570>.
46. Erickson K.J., Raji C.A., Lopez O.L., Becker J.T., Rosano C., Newman A.B. et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2010;75(16):1415–1422. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>.
47. Wolinsky F.D., Mahncke H.W., Kosinski M., Unverzagt F.W., Smith D.M., Jones R.N. et al. The ACTIVE cognitive training trial and predicted medical expenditures. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:109. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-109>.
48. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА; 2012. 288 с. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. *Ischemic stroke*. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.)
49. Reiman E.M., Langbaum J.B., Tariot P.N. Alzheimer's prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med.* 2010;4(1):3–14. <https://doi.org/10.2217/bmm.09.91>.
50. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketsos C.G., Hayden K.M., Skoog I., Norton M.C. et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2006;63(5):686–692. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.noc60013>.
51. Wang Z., Zhang J., Ren T., Dong Z. Targeted metabolomic profiling of cardioprotective effect of Ginkgo biloba L. extract on myocardial ischemia in rats. *Phytomedicine.* 2016;23(6):621–631. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.03.005>.
52. Zhu T., Jin W.W., Ao M.Z. Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary diseases. *Food Funct.* 2019;10(4):2209–2220. <https://doi.org/10.1039/c8fo02506a>.
53. Achete de Souza G., de Marqui S.V., Matias J.N., Guiguer E.L., Barbalho S.M. Effects of Ginkgo biloba on diseases related to oxidative stress. *Planta Med.* 2020;86(6):376–386. <https://doi.org/10.1055/a-1109-3405>.
54. van Beek T.A., Bombardelli E., Morazzoni P., Peterlongo F. Ginkgo biloba L. In: *Fitoterapia*. 1998;68.
55. Ahlemeyer B., Kriegstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(9):1779–1792. <https://doi.org/10.1007/s00188-003-3080-1>.
56. Li Y., Zhang Y., Wen M., Zhang J., Zhao X., Zhao Y., Deng J. Ginkgo biloba extract prevents acute myocardial infarction and suppresses the inflammation- and apoptosis-regulating p38 mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-κB and B-cell lymphoma 2 signaling pathways. *Mol Med Rep.* 2017;16(3):3657–3663. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6999>.
57. Lü J.M., Yan S., Jamaluddin S., Weakley S.M., Liang Z., Siwak E.B. et al. Ginkgolide acid inhibits HIV protease activity and HIV infection in vitro. *Med Sci Monit.* 2012;18(8):BR293–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847190>.
58. Jiang H., Qu P. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on local renin-angiotensin system through TLR4/NF-κB pathway in cardiac myocyte. *Exp Ther Med.* 2017;14(6):5857–5862. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5313>.
59. Liu X., Hao W., Qin Y., Decker Y., Wang X., Burkart M. et al. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract Egb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2015;46:121–131. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.011>.
60. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003120. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003120.pub2>.
61. Kasper S., Bancher C., Eckert A., Förstl H., Frölich L., Hort J. et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry.* 2020;21:8:579–594. <https://doi.org/10.1080/015622975.2019.1696473>.
62. Müller W.E., Eckert A., Eckert G.P., Fink H., Friedland K., Gauthier S. et al. Efficacy of the Ginkgo special extract Egb761® within the framework of the mitochondrial cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *World J Biol Psychiatry.* 2019;20(3):173–189. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1308552>.
63. Ihl R., Frölich L., Winblad B., Schneider L., Burns A., Möller H. Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(1):2–32. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.538083>.
64. Якусевич В.В., Семенова Н.В., Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Лыченко С.В. Эффективность и безопасность препарата Гинкго билоба у пожилых пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2008;4(5):59–64. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2008-4-4-59-64>. Jakusevich V.V., Semenova N.V., Tihomirova I.A., Muravyov A.V., Lychenko S.V. Efficacy and safety of ginkgo biloba in elderly patients with controlled arterial hypertension and circulatory encephalopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2008;4(5):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2008-4-4-59-64>.
65. Logani S., Chen M.C., Tran T., Le T., Raffa R.B. Actions of Ginkgo Biloba related to potential utility for the treatment of conditions involving cerebral hypoxia. *Life Sci.* 2000;67(12):1389–1396. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00741-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00741-4).
66. Ni Y., Zhao B., Hou J., Xin W. Preventive effect of Ginkgo biloba extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced by hydroxyl radicals. *Neurosci Lett.* 1996;214(2–3):115–118. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12897-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12897-4).
67. Tendi E.A., Bosetti F., Dasgupta S.F., Stella A.M., Drieu K., Rapoport S.I. Ginkgo biloba extracts Egb 761 and bilobalide increase NADH dehydrogenase mRNA level and mitochondrial respiratory control ratio in PC12 cells. *Neurochem Res.* 2002;27(4):319–323. <https://doi.org/10.1023/a:1014963313559>.
68. Gerlai R. Alzheimer's disease: beta-amyloid hypothesis strengthened. *Trends Neurosci.* 2001;24(4):199. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01799-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01799-9).
69. Shi C., Zhao L., Zhu B., Li Q., Yew D.T., Yao Z., Xu J. Protective effects of *Ginkgo biloba* extract (Egb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against beta-amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact.* 2009;181(1):115–123. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.05.010>.
70. Yao Z.X., Han Z., Drieu K., Papadopoulos V. *Ginkgo biloba* extract (Egb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels. *J Nutr Biochem.* 2004;15(12):749–756. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.06.008>.
71. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *Eur J Pharmacol.* 2006;545(1):51–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.025>.
72. Tsuzuki K., Fukatsu R., Yamaguchi H., Tateno M., Imai K., Fujii N., Yamauchi T. Transthyretin binds amyloid beta peptides, Abeta1-42 and Abeta1-40 to form complex in the autopsied human kidney – possible role of transthyretin for abeta sequestration. *Neurosci Lett.* 2000;281(2–3):171–174. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00834-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00834-x).
73. Watanabe C.M., Wolfram S., Ader P., Rimbach G., Packer L., Maguire J.J. et al. The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(12):6577–6580. <https://doi.org/10.1073/pnas.111126298>.
74. Kaur N., Dhiman M., Perez-Polo J.R., Mantha A.K. Ginkgolide B revamps neuroprotective role of apurinic/aprimidinic endonuclease 1 and mitochondrial oxidative phosphorylation against Aβ25–35-induced neurotoxicity in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res.* 2015;93(6):938–947. <https://doi.org/10.1002/jnr.23565>.
75. Rhein V., Giese M., Baysang G., Meier F., Rao S., Schulz K.L. et al. Ginkgo biloba extract ameliorates oxidative phosphorylation performance and rescues abeta-induced failure. *PLoS ONE.* 2010;5(8):e12359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012359>.
76. Wan W.B., Cao L., Liu L.M., Kalonis B., Chen C., Tai X.T. et al. Egb761 Provides a Protective Effect against Aβ1–42 Oligomer-Induced Cell Damage and Blood-Brain Barrier Disruption in an In Vitro bEnd.3 Endothelial Model. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e113126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113126>.
77. Zhang L., Li D., Cao F., Xiao W., Zhao L., Ding G., Wang Z.Z. Identification of Human Acetylcholinesterase Inhibitors from the Constituents of Egb761 by Modeling Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2018;21(1):41–49. <https://doi.org/10.2174/1386207520666171123201910>.
78. Lisiecka J., Androsiuk J., Perkowski R., Sokółowski R., Ciesielska N., Nowak K., Kędziora-Kornatowska K. Effect of Dietary Supplements for Improving Cognitive Functions in the Elderly. *Gerontol Pol.* 2016;24:64–70. Available at: https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201601_Gerontologia_009.pdf.

79. Ma L., Wang S., Tai F., Yuan G., Wu R., Liu X. et al. Effects of bilobalide on anxiety, spatial learning, memory and levels of hippocampal glucocorticoid receptors in male Kunming mice. *Phytomedicine*. 2012;20(1):89–96. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.09.015>.
80. Ou H.C., Lee W.J., Lee I.T., Chiu T.H., Tsai K.L., Lin C.Y., Sheu W.H. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDL-induced oxidative functional damages in endothelial cells. *J Appl Physiol*. (1885). 2009;106(5):1674–1685. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91415.2008>.
81. Tisato V., Zauli G., Rimondi E., Ganesini S., Brunelli L., Menegatti E. et al. Inhibitory effect of natural anti-inflammatory compounds on cytokines released by chronic venous disease patient-derived endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:423407. <https://doi.org/10.1155/2013/423407>.
82. Kriegelstein J., Beck T., Seibert A. Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci*. 1986;39(24):2327–2334. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(86\)90663-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(86)90663-6).
83. Mehlsen J., Drabæk H., Wiinberg N., Winther K. Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2002;22(6):375–378. <https://doi.org/10.1046/j.1475-097x.2002.00445.x>.
84. Mahady G.B. Ginkgo biloba for the prevention and treatment of cardiovascular disease: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(4):21–32. <https://doi.org/10.1097/00005082-200207000-00004>.
85. Nunez D., Chignard M., Korth R., Le Couedic J.P., Norel X., Spinnewyn B. et al. Specific inhibition of PAF-acether-induced platelet activation by BN 52021 and comparison with the PAF-acether inhibitors kadsurenone and CV 3988. *Eur J Pharmacol*. 1986;123(2):197–205. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(86\)90660-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(86)90660-6).
86. Simon M.F., Chap H., Braquet P., Douste-Blazy L. Effect of BN 52021, a specific antagonist of platelet activating factor (PAF-acether), on calcium movements and phosphatidic acid production induced by PAF-acether in human platelets. *Thromb Res*. 1987;45(4):299–309. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(87\)90219-2](https://doi.org/10.1016/0049-3848(87)90219-2).
87. Akiba S., Kawauchi T., Oka T., Hashizume T., Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of Ginkgo biloba L. on oxidative stress-induced platelet aggregation. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;46(6):1243–1248. <https://doi.org/10.1080/15216549800204812>.
88. Pierre S., Jamme I., Droy-Lefaix M.T., Nouvelot A., Maixent J.M. Ginkgo biloba extract (Egb 761) protects Na,K-ATPase activity during cerebral ischemia in mice. *Neuroreport*. 1999;10(1):47–51. <https://doi.org/10.1097/00001756-199901180-00009>.
89. Etienne A., Hecquet F., Defeudis F.V. Comparative effects of an extract of Ginkgo biloba and chlorpromazine on the in vitro osmotic fragility of rat erythrocytes (author's transl). *J Pharmacol*. 1982;13(2):291–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6285084>.
90. Kubota Y., Tanaka N., Umegaki K., Takenaka H., Mizuno H., Nakamura K. et al. Ginkgo biloba extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level. *Life Sci*. 2001;69(20):2327–2336. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01303-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01303-0).

Информация об авторе:

Коберская Надежда Николаевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени В.Н. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; старший научный сотрудник лаборатории нейрogerиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; koberskaya_n_n@mail.ru

Information about the author:

Nadezhda N. Koberskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the V.N. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Neurogeriatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; koberskaya_n_n@mail.ru