

Персонализированный подход к коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Роль повреждения эндотелия как основного патологического механизма ряда заболеваний изучена давно, но в условиях выявления новых факторов риска ЦВЗ (вирусов, генетических мутаций, врожденных дисплазий, аутоиммунных заболеваний) становится актуальной проблема персонализированной церебропротекции с учетом возраста и состояния эндотелия. В настоящее время доказана этапность и возраст-зависимость развития эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальное старение – предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем оно может проявляться в зависимости от возраста пациента и наличия коморбидности как в сторону вазоконстрикции и протромботических изменений, так и в сторону потери ауторегуляции, вазодилатации и активации окислительного стресса, изменения концентрации глюкозы, липидов и инфильтрации иммунных клеток. Соответственно, и медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия должна быть персонализированной, возраст-ориентированной. Назначение препаратов никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, в т. ч. комбинированных с экстрактом гинкго билоба, может быть рассмотрено как модель выбора коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. У молодых пациентов дисфункция эндотелия коррелирует с изменениями артериального давления (АД) (колебания от высоких до низких значений и наоборот), выраженной астенией, головными болями, легкими когнитивными и вегетативными расстройствами, поэтому на начальном этапе отдается предпочтение фиксированной комбинации никотиноил гамма-аминомасляной кислоты с экстрактом гинкго билоба. У пациентов среднего и старшего возраста с длительной артериальной гипертензией (АГ), острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) целесообразно начинать терапию с парентеральных форм никотиноил гамма-аминомасляной кислоты с последующим переходом на прием внутрь, что обеспечит пролонгированное действие и более выраженный терапевтический эффект.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, астенические расстройства, головная боль, когнитивные нарушения, маркеры эндотелиальной дисфункции, церебропротекция

Для цитирования: Путилина МВ. Персонализированный подход к коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2025;19(3):13–18. <https://doi.org/10.21518/ms2025-081>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A personalized approach to the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The role of endothelial damage as the main pathological mechanism of a number of diseases has been studied for a long time, but in the context of identifying new risk factors for CVD (viruses, genetic mutations, congenital dysplasia, autoimmune diseases), the problem of personalized cerebroprotection, taking into account the age and state of the endothelium, becomes relevant. Currently, the stage and age dependence of the development of endothelial dysfunction has been proven. Endothelial aging is a predictor of the development of cardiovascular diseases, and it can manifest itself depending on the patient's age and the presence of comorbidity both in the direction of vasoconstriction and prothrombotic changes, and in the direction of loss of autoregulation of vasodilation and activation of oxidative stress, changes in the concentration of glucose, lipids and immune cell infiltration. Accordingly, drug correction of endothelial dysfunction should be personalized, age-oriented. The use of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid preparations, including those combined with Ginkgo Biloba extract, can be considered as a model for choosing the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases. In young patients, the onset of endothelial dysfunction is characterized by changes in blood pressure (fluctuations from high to low numbers and vice versa), severe asthenia, headaches, mild cognitive and autonomic disorders, so at the initial stage, preference is given to a fixed combination of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid with Ginkgo Biloba extract. In middle-aged and older

patients with a long history of hypertension, stroke, and TIA in the anamnesis, it is advisable to begin therapy with parenteral forms of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, followed by oral administration, which will provide a prolonged effect and a more pronounced therapeutic effect.

Keywords: chronic cerebral ischemia, asthenic disorders, headache, cognitive impairment, markers of endothelial dysfunction, cerebroprotection

For citation: Putilina MV. A personalized approach to the correction of age-dependent endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(3):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-081>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мировые демографические исследования за последние 10 лет изменили представления о структуре населения планеты: до 2054 г. рост численности людей в возрасте старше 65 лет достигнет 2,2 млрд человек, а прирост населения молодого возраста увеличится на 1,4 млрд¹. В реальной клинической практике это коррелирует с повышением удельного веса ряда заболеваний, в т. ч. метаболического характера [1, 2]. Характерно, что с 2000 по 2019 г. отмечается рост распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, метаболического синдрома. Наибольшая частота зарегистрирована в странах с высоким социально-демографическим уровнем [2]. Пандемия новой коронавирусной инфекции усугубила негативный прогноз по росту смертности от неинфекционных причин, причем в равной мере это относится как к острому периоду, так и к постковидному синдрому [3, 4]. Более 65 млн человек в мире имеют симптомы постковидного синдрома, причем время, прошедшее после острой фазы, может колебаться от 12 нед. до 2 лет [5]. В то же время в популяции постоянно фиксируются вспышки новых или уже зарегистрированных штаммов вируса SARS-CoV-2 [6]. В мире на май 2024 г. выявлено более 750 млн случаев и ≈7,5 млн смертей [4], что коррелирует с нарастанием частоты нарушений памяти, внимания. Эти состояния, особенно у молодых пациентов, требуют пристального внимания и возможной медицинской коррекции с учетом патогенеза повреждения нейроваскулярной единицы. Роль повреждения эндотелия как основного патологического механизма ряда заболеваний изучена давно, но в условиях выявления новых факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) (вирусов, генетических мутаций, врожденных дисплазий, аутоиммунных заболеваний) становится актуальной проблема персонифицируемой церебропротекции с учетом возраста и состояния эндотелия [5]. Церебропротекция – термин, включающий в себя воздействие на все компоненты нейроваскулярной единицы: васкулопротекцию, глиопротекцию, нейропротекцию.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК СИСТЕМНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Дисфункция эндотелия – системное повреждение с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и другими клиническими проявлениями (офтальмологическими,

нефрологическими) [7–9]. Недавно появившиеся данные расширили понимание этапности каскада патофизиологических изменений в эндотелии, что, вероятно, может способствовать персонализации выбора стратегии терапии [7, 8]. Нарушенная эндотелий-зависимая вазодилатация всегда коррелирует с эндотелиальной активацией других маркеров, таких как провоспалительный, прокоагуляционный, пролиферативный, на фоне усиления оксидативного стресса, секреции адипокинов, эндотелина-1, фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), сниженного уровня оксида азота (NO) [9–11]. Это приводит к изменению их интимы (увеличивается жесткость) и пролиферации гладкомышечных клеток. Нарушается физиологический ламинарный кровоток, что клинически выражается в колебаниях АД, вплоть до развития артериальной гипертензии. В условиях гипоксии для восстановления потребности в кислороде активируется сигнальный путь диацилглицерин/протеиназа С, повышается активность оксидазы НАФДГ и фосфодиэстераз (PDE4 и PDE5) с дальнейшим истощением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Нарушается работа натрий-кальциевого насоса, приводя к снижению адаптивных возможностей нервной системы [11–13]. Активация факторов эндотелиальной адгезии (Е- и Р-селектинов, межклеточной адгезии ICAM-1, сосудистой адгезии (VCAM-1), интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли-α, С-реактивного белка (СРБ)) стимулирует трансэндотелиальную миграцию тромбоцитов. Воспаление и цитокиновый шторм, тромбоз, связанные с этим гемодинамические изменения, усиливают атерогенез. Нарушения гемодинамики и регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к развитию васкулопатий, причем как артериальных, так и венозных [14]. При этом все процессы оказывают повреждающее действие на нейроваскулярную единицу. Повреждения развиваются не одновременно, что обуславливает различную клиническую симптоматику. В настоящее время доказана этапность и возраст-зависимость развития эндотелиальной дисфункции [13]. Эндотелиальное старение – предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем оно может проявляться в зависимости от возраста пациента и наличия коморбидности как в сторону вазоконстрикции и протромботических изменений, так и в сторону потери ауторегуляции, вазодилатации и активации окислительного стресса, изменения концентрации глюкозы, липидов и инфильтрации иммунных клеток [14, 15]. Соответственно, и медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия должна быть персонифицированной, ориентированной на этапность повреждений и клиническую картину.

¹ World Population Prospects 2024: Summary of Results. Available at: <https://reliefweb.int/report/world/world-population-prospects-2024-summary-results>.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

У молодых пациентов дебют дисфункции эндотелия характеризуется изменениями АД (колебания от высоких до низких значений и наоборот), выраженной астенией, головными болями, легкими когнитивными и вегетативными расстройствами [16]. Как правило, эти симптомы могут появляться одновременно и иметь прогрессирующее течение, они трудно диагностируются. На этом этапе у пациентов молодого возраста с недлительным анамнезом артериальной гипертензии (до 5 лет) необходимо разорвать порочный круг: вазоконстрикция, нарушение микроциркуляции, микротромбоз, нормализовать когнитивные и вегетативные расстройства. Задача церебропротекции – восстановить целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и оказать позитивный эффект на всю нейроваскулярную единицу. В настоящее время особый акцент делается на глиопротекцию – сохранение астроцитов и олигодендроцитов и нейропротекцию (защита нейрона) [17]. В реальной практике при выборе терапии зачастую ориентируются только на адаптационные свойства нейрона, т. е. истинный нейропротекторный эффект, в то же самое время сосудистые компоненты (васкулопротекция), особенно венозный компонент, остаются недооцененными. У пациента молодого часто нарушения венозного оттока выходят на первый план [18, 19]. Нарушения венозного оттока до сих пор остаются дискуссионной темой, т. к. нет четких критериев диагностики. Они могут быть вызваны как экстракраниальными (сдавление вен спазмированными шейными мышцами), так и интракраниальными (дисплазии синусов, микротромбозы) факторами. У женщин с аменореей и дисменореей, бесплодием, ранней менопаузой увеличивается риск венозных тромбозов из-за нарушенной врожденной системы гемостаза [18, 19]. Клинические рекомендации созданы только для определенных нозологий: антифосфолипидного синдрома (АФС), тромбофилии, церебральных венозных тромбозов. В них не прописано симптоматического лечения артериальной гипертензии, головных болей (вторичных), нарушений сна, астении. Получается, что лечение одного конкретного пациента надо проводить в соответствии с 2–3 клиническими рекомендациями при условии четко поставленного диагноза. Такая терапия может создавать риск полипрагмазии, вызывать отрицательные межлекарственные взаимоотношения (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антикоагулянты) и в конечном счете быть малоэффективной, поскольку те же антикоагулянты не обладают ангиопротективным эффектом. При выраженной инсомнии добавляются гипнотики, при тревоге – анксиолитики. И таким образом, возрастает фармакологическая нагрузка, снижается уровень приверженности к терапии [20]. Для молодых пациентов целесообразно использовать фиксированные комбинации лекарственных средств (ЛС), например, Пикамилон® Гинкго (ОАО «Фармстандарт-УФАСВита»), который содержит экстракт листьев Гинкго двулопастного (ЭГБ) 40,0 мг и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту 20,0 мг. Он относится

к группе комбинированных препаратов, обладающих взаимным синергическим эффектом [21, 22]. Экстракт Гинкго Билоба (ЭГБ), благодаря наличию большого количества биологически активных веществ, обладает собственным антиоксидантным, ангиопротективным, нейропротективным, умеренным антиагрегантным эффектами [23]. Хорошо изучены его корригирующее влияние на когнитивные функции, антиастеническое действие [24]. У пациентов молодого возраста важно еще и предупредить прогрессирование АГ, достичь стабилизации значений АД. Так как приверженность к лечению в этой возрастной группе очень низкая, а многие вообще не знают своих значений АД и обращаются к врачу или принимают таблетки только при ухудшении состояния, важно использовать свойство ЭГБ предотвращать повышение систолического и диастолического АД в стрессовом состоянии (не влияя на частоту сердечных сокращений) [25]. Гипотензивный эффект реализуется за счет ингибирования оксида азота в почках, снижения уровня интерлейкинов IL-6, фактора некроза опухоли (TNF) и других медиаторов воспаления, увеличения внутриклеточных уровней Са. Эти процессы можно охарактеризовать как эндотелий-зависимую вазодилатацию [25]. ЭГБ – универсальный эндотелиопротектор с доказанным венотоническим эффектом [25, 26]. Задача врача у молодых пациентов с начальным этапом эндотелиальной дисфункции максимально воздействовать на весь каскад патофизиологических процессов. Монотерапией это сделать не всегда возможно, т. к. часто на первый план выходят жалобы, связанные с нейромедиаторным дисбалансом, особенно с нарушением в системе ГАМК. По результатам многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке клинической эффективности препарата Пикамилон® Гинкго и препарата Гинкго Билоба отмечено превосходство фиксированной комбинации над монотерапией в коррекции когнитивных додементных нарушений, особенно при наличии АГ [27–29].

Пикамилон® Гинкго – вспомогательная терапия расстройств внимания и ухудшения памяти. Очень важно для достижения эффекта соблюдать правила назначения: по 1 капсуле три раза в сутки, курсом 3 мес.²

Усиление хронического воспаления по мере старения приводит к более выраженной дегенерации эндотелиальных клеток и периваскулярных нейронов. Таким образом, на фоне повышенного уровня NO и эндотелина, дегенерации клеточных мембран усиливается вероятность развития острых сосудистых событий (АГ с кризовым течением, инсультов, инфарктов). Это объясняется тем, что более сильная вазоконстрикция, высвобождение избыточного количества глутамата являются триггерами повреждения всей нейрональной единицы от депрессии и набухания нейронов, деформации дендритных шипиков, дегенерации клеточной мембраны с открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов до метаболического дисбаланса с нарушениями глиотрансмиссии [30]. Глиотрансмиссия – процесс высвобождения нейротрансмиттеров из глиальных клеток. Астроциты – тип глиальных

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ddc2aee-9e66-47d9-9f61-4bb3dc3b799f.

клеток, остро реагирующих на патофизиологические стимулы (ишемию, гипоксию), они отвечают за важные функции ЦНС, в частности регулировку гомеостаза (захват и высвобождение нейротрансмиттеров, корректировка кальций-натриевых взаимоотношений, обмен калия). В настоящее время доказано, что астроциты могут синтезировать и высвобождать ГАМК, выступать стимуляторами рецепторов ГАМК в нейронах, причем при патологических состояниях в соседних неповрежденных зонах. Важная роль ГАМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга обусловлена не только балансировкой тормозного действия в ЦНС, но и опосредованным влиянием на маркеры гипоксии, такие как HIF-белок. При гипоксии его снижение приводит к дисбалансу маркеров эндотелиальной дисфункции (фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), цитокинов и хемокинов) [31]. Ухудшение их функционирования и повреждение синапсов приводит к быстрому прогрессированию клинической симптоматики. Описанное воздействие агонистов ГАМК может способствовать ремоделированию синапсов, росту аксонов, пролиферации корковых нейронов, улучшенному ангиогенезу [30, 32]. У пациентов более старшего возраста с длительным анамнезом АГ начало терапии следует проводить с парентеральных форм, затем переходить на таблетированные, причем ступенчатый курс должен назначаться не менее 3 мес. [23, 29]. Химические производные ГАМК имеют плейотропные эффекты, но плохо проникают через поврежденный ГЭБ. Пикамилон® (ОАО «Фармстандарт-УФАВита»), в отличие от комбинированного препарата, содержит большую дозу никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) 50 мг, что позволяет при полном курсе обеспечивать пролонгированное действие на все патогенетические механизмы [32, 33]. Препарат стимулирует процесс клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Обладает ноотропным эффектом, улучшает функциональное состояние головного мозга за счет нормализации метаболизма тканей, снижает нейротоксическое воздействие глутамата, улучшает антиоксидантный статус и устойчивость клеточных мембран. Пикамилон® способствует формированию долгосрочной памяти за счет влияния ГАМК, нормализует проницаемость ГЭБ, способствует подавлению нейровоспаления и апоптоза, снижая уровень NF-κB (ядерный фактор каппа В), активация которого повышает экспрессию генов – регуляторов продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, регуляторов апоптоза, ЦОГ-2. Он увеличивает объемную скорость мозгового кровотока, нормализует тонус церебральных сосудов и устойчивость сосудов мозга к повышению артериального давления, улучшает венозный отток из церебрального бассейна [32–34]. Важны и клинические эффекты препарата, такие как уменьшение тревожности, нарушения сна, корригирующее действие на вегетативную нервную систему. При этом он не вызывает излишней сонливости, вялости и миорелаксации.

Исследование А.Б. Данилова с соавт. показало еще один очень важный аспект действия препарата Пикамилон® [32, 33]: его можно рассматривать как

универсальный эндотелиопротектор. На фоне терапии у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) I и II стадии наблюдалось статистически значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа при исследовании всех церебральных артерий, улучшение скорости линейного кровотока, тенденция к снижению индекса резистентности в большинстве церебральных артерий, достоверно значимые изменения в общих сонных и позвоночных артериях ($p < 0,05$). Достоверно снижались уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) и симметричного диметиларгинина (SDMA). Уровень SDMA пациентов с ХИМ II значительно выше, чем референсный интервал нормы при ХИМ I. ADMA (ADMA, асимметричный диметиларгинин) является самым активным ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS и одним из наиболее точных предикторов эндотелиальной дисфункции, биомаркером дислипидемии, инсулинорезистентности и течения патологического процесса на фоне гипергомоцистеинемии [8]. SDMA отражает функциональное состояние почек. Соотношение ADMA/SDMA у пациентов с ХИМ является показателем функции эндотелия сосудов, отражает степень риска сердечно-сосудистых заболеваний. Еще один важный маркер дисфункции эндотелия – метилированный аргинин (MMA), повышенный уровень которого может указывать на хроническую почечную недостаточность, АГ и/или атеросклероз, тоже нормализовался на фоне терапии. Таким образом, Пикамилон® способствует снижению риска развития и прогрессирования атеросклероза, коррекции когнитивных нарушений и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХИМ. Для достижения максимального терапевтического эффекта важно соблюдать ступенчатую схему терапии. 1-й этап – 100 мг в/в или в/м 10 дней (1 ампула 50 мг/мл 2 мл) – формирование фазы насыщения и выхода на терапевтическое плато. 2-й этап – переход на таблетированные формы 50 мг 3 раза в сутки или раствор для приема внутрь 12,5 мл 3 раза в сутки не менее 2, 5 мес. приема. Пикамилон® – безопасный препарат с минимальным количеством побочных реакций, хорошо сочетающийся в комбинированной терапии с гипотензивными средствами, предшественниками холина, нейропептидами, противодementными препаратами [23].

Таким образом, Пикамилон® Гинкго – препарат первой линии коррекции нарушения памяти, концентрации внимания и вегетативных расстройств у молодых пациентов. Он повышает устойчивость головного мозга к гипоксии, стрессовому воздействию. У пациентов с диагнозом «ХИМ», «АГ», с последствиями ОНМК церебропротекцию целесообразно начинать с препарата Пикамилон®. Пикамилон® таргетно влияет на очаг ишемии, позволяет восстановить когнитивные и неврологические функции у пациентов с хронической ишемией мозга, способствует нормализации психоэмоционального фона, нарушений сна. Эффект отмечается даже после завершения терапии [27].

Рассмотренная схема может быть предложена как модель выбора коррекции возраст-зависимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями с учетом лекарственной безопасности [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость исследования маркеров эндотелиальной дисфункции в рутинной клинической практике нельзя игнорировать. Новые данные о возможностях медикаментозных стратегий позволяют уменьшить риск развития ЦВЗ, восстанавливать уже поврежденные зоны.

Однако требуются дальнейшие исследования, что, вероятно, в обозримом будущем создаст предпосылки для появления новых ЛС или открытия новых свойств у хорошо известных.



Поступила / Received 06.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Список литературы / References

1. Zhou M, Shen H. Forecasting the global burden of disease to 2050. *Lancet*. 2024;403(10440):1961–1963. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00932-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00932-2).
2. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, Kong G, Lin C, Chin YH et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab*. 2023;35(3):414–428. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.003>.
3. Путилина МВ, Муговина ЗЮ, Курушина ОВ, Степанова СБ, Халилова ДМ, Хорева МА и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
4. Putilina MV, Mutoyina ZYU, Kurushina OV, Khalilova DM, Saverskaya EN, Stepanova SB et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
5. Iba A, Hosozawa M, Hori M, Muto Y, Muraki I, Masuda R et al. Prevalence of and Risk Factors for Post-COVID-19 Condition during Omicron BA.5-Dominant Wave, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(7):1380–1389. <https://doi.org/10.3201/eid3007.231723>.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Raveendran AV, Giordano R, Arendt-Nielsen L. Long COVID or Post-COVID-19 Condition: Past, Present and Future Research Directions. *Microorganisms*. 2023;11(12):2959. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11122959>.
7. Nehme M, Vetter P, Chappuis F, Kaiser L, Guessous I. Prevalence of Post-Coronavirus Disease Condition 12 Weeks After Omicron Infection Compared With Negative Controls and Association With Vaccination Status. *Clin Infect Dis*. 2023;76(9):1567–1575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac947>.
8. Gallo G, Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardio-metabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2973. <https://doi.org/10.3390/ijms25052973>.
9. Путилина МВ. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
10. Putilina MV. Endothelium – as target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
11. Corban MT, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction cardiovascular disease pathophysiology hidden in plain sight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(7):1272–1274. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312836>.
12. Kolib EM, Ali DA. How Would Metabolic Syndrome Disturb the Normal Endothelial Function? In: Uzun H, Dumur S. *Metabolic syndrome: a comprehensive update with new insights*. Bentham Science Publishers; 2025, pp. 127–131. <https://doi.org/10.2174/97898153221312125010010>.
13. Gallo G, Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardio-metabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2973. <https://doi.org/10.3390/ijms25052973>.
14. Santoro L, Zaccone V, Falsetti L, Ruggieri V, Danese M, Miro C et al. Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID. *Biomedicines*. 2023;11(8):2239. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082239>.
15. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future possibilities of senotherapy. *Exp Mol Med*. 2023;55(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00906-w>.
16. Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
17. Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
18. Федин АИ, Старых ЕП, Путилина МВ, Старых ЕВ, Миронова ОП, Бадалян КР. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015;(5):15–18. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
19. Fedin AI, Starykh EP, Putilina MV, Starykh EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction. *Lechaschi Vrach*. 2015;(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
20. Wijdsicks EFM. Identifying encephalopathies from acute metabolic derangements. *J Intern Med*. 2022;292(6):846–857. <https://doi.org/10.1111/joim.13538>.
21. Lyden PD. Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke*. 2021;52(9):3033–3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.032241>.
22. Путилина МВ. Молодой пациент на приеме у невролога: особенности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2023;(10):146–152. <https://doi.org/10.21518/ms2023-225>.
23. Putilina MV. A young patient at a neurologist's appointment: features of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(10):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-225>.
24. Bai C, Wang Z, Stone C, Zhou D, Ding J, Ding Y et al. Pathogenesis and Management in Cerebrovenous Outflow Disorders. *Aging Dis*. 2021;12(1):203–222. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0404>.
25. Гогниева ДГ, Шекокихин ДЮ, Гаврилова ЕВ, Сыркина ЕА, Богданова РС, Сыркин АЛ, Копылов ФЮ. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(6):510–515. <https://doi.org/10.17116/kardio201912061510>.
26. Gognieva DG, Shchekochikhin DYU, Gavrilova EV, Syrkina EA, Bogdanova RS, Syrkin AL, Kopylov FYU. The problem of adherence to treatment in general medical practice. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(6):510–515. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio201912061510>.
27. Митрохин КВ, Баранишин АА. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):22–30. <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>.
28. Mitrokhin KV, Baranishin AA, Mitrohin KV, Baranishin AA. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>.
29. Смирнова АА, Живолупов СА. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейротропных средств. *Медицинский совет*. 2023;(17):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
30. Smirnova AA, Zhivolupov SA. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(17):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
31. Путилина МВ, Теплова НВ. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;(1):10–16. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12074>.
32. Putilina MV, Teplova NV. Algorithms of rational therapy for chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases*. 2019;(1):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12074>.
33. Noor-E-Tabassum, Das R, Lami MS, Chakraborty AJ, Mitra S, Talle TE et al. *Ginkgo biloba*: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:8288818. <https://doi.org/10.1155/2022/8288818>.
34. Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, El-Refaiy AEM, Abd-Eldayem AM. Protective effect of the standardized extract of ginkgo biloba (EGB761) against hypertension with hypercholesterolemia-induced renal injury in rats: Insights in the underlying mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:944–955. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.078>.
35. Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, Ahmed ZA, Rahman HS, Rasheed A. The efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjunct in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin:

- a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:735–742. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S157113>.
27. Захаров ВВ, Бородулина ИВ, Вахнина НВ. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(9):95–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
 28. Putilina MV. Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *Vrach.* 2012;(4):69–73. (In Russ.)
 29. Putilina MV. Neuroplasticity as a basis for early rehabilitation of stroke patients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(12–2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792752>.
 30. Ali DN, Ali HM, Lopez MR, Kang S, Choi DS. Astrocytic GABAergic Regulation in Alcohol Use and Major Depressive Disorders. *Cells.* 2024;13(4):318. <https://doi.org/10.3390/cells13040318>.
 31. Maida CD, Norrito RL, Rizzica S, Mazzola M, Scarantino ER, Tuttolomondo A. Molecular pathogenesis of ischemic and hemorrhagic strokes: background and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6297. <https://doi.org/10.3390/ijms25126297>.
 32. Данилов АБ, Шиндряева НН, Бородулина ИВ, Лунегов ТД, Кристелева ДА. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Пикамилон у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(8):71–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408171>.
 33. Данилов АБ, Шиндряева НН, Бородулина ИВ, Лунегов ТД. Интегративная оценка эффективности и безопасности амбулаторного применения препарата Пикамилон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):119–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071119>.
 34. Смирнова АА, Живолупов СА. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет.* 2023;(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
 35. Путилина МВ, Теплова НВ. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2019;(4):7–14. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12152>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Y.B. Belousov Department of Clinical Pharmacology at the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru