

От патогенеза хронической церебральной ишемии к таргетной терапии

Захаров Д.В.¹, Ярыгина Ю.В.¹, Михайлов В.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Хроническая прогрессирующая цереброваскулярная патология представляет собой мощный инвалидизирующий фактор современного общества. В основе хронической ишемии головного мозга лежат проблемы микроциркуляции и нейровоспаления, представляющие собой взаимно потенцирующие патогенетические аспекты. В качестве поиска современной патогенетически ориентированной таргетной терапии огромное внимание уделяется церебральной капилляропатии, окислительному стрессу в мозговой ткани и вопросам подавления нейровоспаления. В статье представлены материалы проведенных экспериментальных и клинических исследований экстракта Гинкго билоба и холина, а также их комбинации — Холин Стронг®.

Ключевые слова: микроангиопатия, когнитивная дисфункция, нейровоспаление, окислительный стресс, Гинкго билоба, ацетилхолин, Холин Стронг

Информация об авторах:

Захаров Денис Валерьевич — e-mail: zaharov_dv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Ярыгина Юлия Владимировна — e-mail: judidu@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0003-2530-7623>

Михайлов Владимир Алексеевич — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Как цитировать: Захаров Д.В., Ярыгина Ю.В., Михайлов В.А. От патогенеза хронической церебральной ишемии к таргетной терапии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-1:122-128. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1060>.

Конфликт интересов: Михайлов В.А. является членом редакционной коллегии.

From the pathogenesis of chronic cerebral ischemia to targeted therapy

Zakharov D.V.¹, Yarygina Yu.V.¹, Mikhailov V.A.¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. Chronic progressive cerebrovascular pathology is a powerful disabling factor in modern society. Chronic cerebral ischemia is based on microcirculation and neuroinflammation problems, which are mutually potentiating pathogenetic aspects. As a search for modern pathogenetically oriented targeted therapy, great attention is paid to cerebral capillary disease, oxidative stress in brain tissue and the issues of suppressing neuroinflammation. The article presents the materials of experimental and clinical studies of Ginkgo biloba extract and choline, as well as their combination — Choline Strong®.

Key words: microangiopathy, cognitive dysfunction, neuroinflammation, oxidative stress, Ginkgo biloba, acetylcholine, Choline Strong

Information about the authors:

Zakharov Denis Valerievich — e-mail: zaharov_dv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Yarygina Yulia Vladimirovna — e-mail: judidu@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0003-2530-7623>

Mikhailov Vladimir Alekseevich — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

For citation: Zakharov D.V., Yarygina Yu.V., Mikhailov V.A. From the pathogenesis of chronic cerebral ischemia to targeted therapy. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-1:122-128. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1060>. (In Russ.).

Conflict of Interest: Vladimir A. Mikhailov is a member of the editorial board

С увеличением продолжительности жизни наблюдается закономерный рост хронических заболеваний, в том числе цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Так, по данным профилактических осмотров населения, в Российской Федерации зарегистрировано ежегодное увеличение уровня первичной заболеваемости ЦВБ: на 6,2% с 2015 по 2019 г. [6] с выявляемостью хронической ишемии головного мозга на сегодняшний день у лиц трудоспособного возраста не менее 700 на 100 тыс. населения [1].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) или более старый термин дисциркуляторная энцефалопатия — это хронический вариант цереброваскулярной патологии, в основе которой лежит прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга вследствие локальных стенозов крупных сосудов или же чаще явлений микроангиопатии, приводящих к комплексу неврологических и нейропсихиатрических нарушений. Само понятие «Цереброваскулярные заболевания» — это собирательный термин, включающий в себя различные нозологические единицы (шифр по МКБ-10: I67). Социальная значимость сосудистых заболеваний головного мозга подтверждается наличием хотя бы одного фактора риска ХИГМ у каждого девятого человека в мире [42]. ЦВБ зачастую заканчивается инвалидизацией пациента и сосудистой деменцией, что сопровождается ранним прекращением трудовой деятельности, повышением нагрузки на ухаживающих лиц. Вместе с тем увеличение частоты цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ) из-за продолжающегося увеличения продолжительности жизни, возрастающей доли стареющего населения значительно увеличивает экономическое и социальное бремя во всем мире [23].

Несмотря на значимость существующего бремени, многочисленные исследования, фармакологические разработки, терапевтические интервенции и пр. на сегодняшний день считается невозможным вылечить ХИГМ и восстановить поврежденное мозговое вещество [13]. И хотя существует клиническая настороженность в силу увеличенного риска развития нарушений мозгового кровообращения [2,38], именно длительно недиагностированная ЦВБ остается одной из важных клинических проблем, приводящих к отсроченному назначению патогенетической терапии [14]. Вместе с тем накапливающиеся современные данные о патогенезе нарушений цереброваскулярной микроциркуляции, а также факторов, приводящих к ней, открывают новые возможности таргетной терапии. Именно поиску современных патогенез-ориентированных терапевтических стратегий и посвящен данный обзор.

Ухудшение мозгового кровотока может быть обусловлено различными причинами, в т. ч. болезнями сердца, патологией крови (тромбоцитоз, полицитемия, тромбофилия). Вместе с тем наиболее значимой причиной является поражение микроциркуляторного русла с развитием т. н. болезни мелких сосудов [3]. Введенный термин

«Болезнь малых сосудов» (БМС) отражает клинические, радиологические или патологические явления, связанные с поражением мелких перфорирующих артерий и артериол, а также венул и капилляров [28].

Для понимания перспектив лечения подробнее остановимся на патогенезе БМС. Еще в 60-х годах 20 века академик Шмидт Е.В. описывал развитие многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга, проявляющегося комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений. А в качестве причины цереброваскулярных заболеваний рассматривали хроническую ишемию головного мозга в основном за счет атеросклероза сосудов крупного и среднего калибра. Однако с середины 20 века накапливаются сведения о патологии микроциркуляторного русла, главным образом благодаря клинко-патологическим работам Фишера К.М. 1955–1973 гг. [19,20], в полной мере нашедшие продолжение уже в 2000-х годах [30,47].

Патофизиологию церебральной ишемии традиционно понимали в связи со снижением мозгового кровотока. Однако дальнейшее изучение зависимости уровня потока-диффузии показывает роль состояния капиллярного русла в снижении эффективности экстракции кислорода в ткани головного мозга. Так клинические проявления ТИА/ОНМК являются результатом местного снижения скорости церебрального метаболизма кислорода ниже уровня метаболических потребностей ткани не только при снижении мозгового кровотока (как в «классической» модели полутени), но и в результате повышения уровня неоднородности времени прохождения кровотока по капиллярам, или при сочетании этих двух факторов [31]. Таким образом с точки зрения таргетной терапии ХИГМ именно вазоактивные препараты с возможностью улучшения микроциркуляции, повышением утилизации кислорода и метаболическим ростом будут представлять наибольший интерес [36].

Следующей мишенью-ориентированной стратегией является механизм развития капилляропатии и периваскулярных изменений. Очень долго оставалось неясно, почему описанные различные факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, гиперлипидемия и др.), по-разному воздействуя на сосудистую стенку, приводят к ее изменениям, сопровождающейся снижением оксигенации тканей. Исследования начала 2000 гг. показали единый патогенетический субстрат наблюдаемых нарушений. Были получены первые сведения о проницаемости гематоэнцефалического барьера с использованием экзогенного индикатора [30]. Позднее были изучены свойства проницаемости нормальных сосудов головного мозга при физиологических и различных патологических состояниях. Было выяснено, что под воздействием сосудистых факторов риска происходит ряд негативных изменений на уровне эндотелиальной выстилки сосудов, составляющих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с изменением

его проницаемости, с последующей экстравазацией белков плазмы, лейкоцитарных клеток и прочих агентов в сосудистую стенку и за ее пределы, приводя к местной реакции аутоиммунного воспаления [45]. При этом генетически обусловленная чувствительность мозговой ткани к гипоксии создает предпосылки к такому нейровоспалению [5]. В результате последнего происходит ряд морфологических изменений, в частности дегенерация перicyтов, утолщение базальной мембраны капилляров, перикапиллярный отек, которые приводят к уменьшению диаметра капилляров и, как следствие, нарушению движения эритроцита в капиллярной петле, а на уровне более крупных сосудов (артериолы) изменяется восприимчивость сосудистой стенке к оксиду азота и ухудшением их реактивности [3]. В целом нейровоспаление представляет собой последовательную активацию иммунных реакций с увеличением образования провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α), хемокинов, индукцией экспрессии молекул адгезии и активацией ряда ферментов и др. [16]. Этот патофизиологический каскад приводит к вторичному повреждению эндотелия в том числе и гематоэнцефалического барьера и прогрессированию гипоперфузии [18].

Закономерным развитием прогрессирующей тканевой ишемии становится окислительный стресс, представляющего собой состояние, при котором выработка свободных радикалов превышает способность антиоксидантной защиты поддерживать уровни ниже токсического порога [24]. Свободные радикалы являются результатом нормальной клеточной функции и метаболической активности клетки, а нейроны и глиальные клетки обладают способностью защищаться от окислительного стресса, однако в результате нарастающей ишемии, неэффективной энергопродукции, продолжающегося аутовоспаления в перикапиллярном пространстве происходит чрезмерное образование свободных радикалов с их токсическим действием на нейроны и глиальные клетки, развитием гипомиелинизации [21].

Учитывая такое широкое распространение нейровоспаления и оксидантного стресса, как основных патогенетических механизмов, лежащих в основе гибели клеток, несомненно актуальным является поиск лечения, направленного на регуляцию воспалительной и окислительной реакций, то есть обладающего комплексным нейропротекторным действием.

Клиническая картина ХИГМ характеризуется достаточной вариабельностью клинического течения: от бессимптомных, так называемых «немых» поражений, до инсульта при ее декомпенсации [10]. Однако в рутинной практике по мере нарастания общего объема поражения мозгового вещества наиболее часто наблюдается клиническая картина «классического» ХНМК: прогрессирующее когнитивное снижение, расстройство равновесия, нейропсихологические нарушения [39]. Кроме того, БМС является причиной постураль-

ных, тазовых расстройств и депрессии, и связана с возраст-ассоциированной потерей независимости [34]. Важную роль в формировании когнитивных и мнестических нарушений, в том числе при нарастающей гипоперфузии мозга, играет дефицит преимущественно холинергической системы [4], причем уже на этапе первичных субъективных изменений памяти и внимания [37]. Кроме того, холинергическая трансмиссия модулирует различные клеточные функции, такие как микроглиальный фенотип, и может влиять на иммунные реакции с участием макрофагов и Т-клеток с формированием т.н. «холинергического противовоспалительного пути» [32]. Обнаружено, что ацетилхолин, вырабатываемый Т-клетками в здоровом организме, играет ключевую роль в противовоспалительной нейропротекции [35]. Таким образом идеальная терапевтическая стратегия обязательно должна включать фармакологический агент, ориентированный на увеличение синтеза ацетилхолина.

Потенциальные методы профилактики при БМС традиционно включают контроль факторов риска и является важной стратегией, препятствующей прогрессии ХИГМ [27]. Однако в настоящее время представляет интерес поиск препаратов с мультимодальными механизмами действия и имеющих таргетное воздействие на разные звенья патогенеза хронической ишемии головного мозга. Идеальный препарат на наш взгляд мог бы обладать вазоактивным действием с акцентом на микроциркуляторное русло, нейропротективной противовоспалительной и антиоксидантной активностью, а также положительным влиянием на холинергическую трансмиссию для улучшения когнитивных функций. Принимая также во внимание, что гипоксия, воспаление и окислительный стресс могут продолжаться длительно на фоне хронической церебральной гипоперфузии по вышеописанным механизмам, пациентам с признаками БМС требуется длительная терапия [46]. В связи с этим проводимая терапия также должна обладать высоким профилем безопасности.

В свете представленного потенциальный интерес представляет недавно появившийся на отечественном рынке комплекс, включающий в своем составе экстракт Гинкго билоба и холин — Холин Стронг®, каждая капсула которого содержит 500 мг холина битартрата и 60 мг экстракта листьев Гинкго билоба. Средство также содержит пиперин (алкалоид перца), который повышает усвояемость активных компонентов [41].

Холин — натуральное ноотропное вещество, которое обеспечивает выработку ацетилхолина в организме, используется для биосинтеза клеточных мембран [44]. Показано, что дополнительное поступление холина в организм способствует значительному улучшению когнитивных функций, так как холин является эндогенным субстратом для химического синтеза ацетилхолина [29,43].

Экстракт листьев растения Гинкго билоба (ЭГБ) — природный нутрицевтик, биологически активные компоненты которого обладают многи-

ми ценными терапевтическими свойствами. ЭГБ, противодействуя избыточной продукции эндотелина-1, частично устраняет церебральный вазоспазм, улучшает микроциркуляцию и, таким образом, снимает вторичное ишемическое повреждение мозга [40]. Ангиопротективный эффект связан со стимуляцией образования в эндотелии сосудов эндогенного оксида азота (NO), который также называют эндотелий-расслабляющим фактором. [15]. Кроме того, флавоноидные компоненты ЭГБ уменьшают высвобождение свободных радикалов, обладают свойствами их поглощения, ингибируют фактор активации тромбоцитов и [8,12,33]. Также описаны противовоспалительные свойства ЭГБ при ишемия-реперфузионных нарушениях [11] со способностью снижать активность микроглии и уменьшать количество цитокинов [25].

Прокогнитивные эффекты экстракта Гинкго билоба неоднократно описаны в литературных источниках [9]. Так, в ряде плацебо-контролируемых клинических исследованиях продемонстрировано улучшение когнитивного статуса при умеренных когнитивных расстройствах [22], с предупреждением их прогрессирования [17].

Таким образом, синергизм холина и экстракта Гинкго билоба обладает выраженными вазоактивным действием, нейропротективными свойствами, и положительным влиянием на когнитивное функционирование. Терапевтические эффекты представленной фармакологической комбинации взаимно дополняют и усиливают друг друга. Ори-

гинальная комбинация холина и гинкго билоба доказала свою эффективность и безопасность в двойном слепом рандомизированном исследовании J.E. Lewis и соавт. продолжительностью 6 месяцев, в котором изучалось влияние комбинированной терапии холина битартратом и экстрактом Гинкго билоба в форме биологически активных добавок в том числе на когнитивные функции. Результаты выполнения тестов (тест прокладывания пути, тест словесных ассоциаций) в группе комбинированной терапии улучшились на 18%, также получены положительные эффекты в противовоспалительной активности препарата [26]. Также в ходе открытого клинического наблюдения в условиях реальной клинической практики [7], проводимого на пациентах с додементными когнитивными нарушениями, принимавших Холин Стронг® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 месяцев, произошло существенное достоверное улучшение когнитивных функций по данным тестов MoCA (Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала когнитивной оценки), литеральных и категориальных ассоциаций, а также улучшение концентрации внимания согласно динамике результата теста на замещение цифровых символов (DSST). При этом нежелательных явлений отмечено не было. На основании этого можно рекомендовать прием комбинации холина битартрата и экстракта гинкго билоба (Холин Стронг®) по 2 капсулы в сутки в течение 3–6 месяцев.

Литература / References

1. Антипенко Е.А., Густов А.В. Хроническая ишемия головного мозга: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 38–43
Antipenko E.A., Gustov A.V. Xronicheskaya ishemiya golovnogogo mozga: sovremennoe sostoyanie problemy // Medicinskij sovet. 2016. № 19. S. 38–43
2. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(8):109–115.
Esin RG, Esin OR, Khaïrullin IKh. Discirculatory encephalopathy and small vessel disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(8):109–115. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro201611681109-113>
3. Захаров Д.В., Михайлов В.А. Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень / Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2016. — N 3. — С. 103–108
Zakharov D.V., Mikhailov V.A. Problems of cerebral microcirculation as a therapeutic target. V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY. 2016;(3):103–108. (In Russ.)
4. Захаров Д.В., Михайлов В.А. Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии в фармакотерапии когнитивной дисфункции. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2018;(3):90–96.
Zaharov D.V., Mihailov V.A. The role of acetylcholine neurotransmission in the pharmacotherapy of cognitive dysfunction. V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY. 2018;(3):90–96. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-3-90-96>
5. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления. Клин.фармакол.тер 2022;31(3): 4–8
Samartsev IN, Zhivolupov SA. New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):4–8 (In Russ.).
DOI 10.32756/0869- 5490-2022-3-4-8.
6. Шастин А.С., Газимова В.Г., Цепилова Т.М., Малых О.Л., Панов В.Г. Заболеваемость населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2015—2019 гг. Региональные

- особенности. Профилактическая медицина. 2022;25(11):28-35.
- Shastin AS, Gazimova VG, Tsepilova TM, Malykh OL, Panov VG. Circulatory disease rates in the working-age population of the Russian Federation in 2015–2019: regional features. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(11):28-35. (In Russ.)
https://doi.org/10.17116/profmed20222511128
7. Янишевский С.Н., Захаров В.В., Афанасьев В.В. и др. От теории к практике: как комбинация холина и гинкго билоба улучшает когнитивные функции и снижает выраженность астении. Резолюция совета экспертов и данные наблюдательной программы. Поведенческая неврология. 2024; 2: 54–60. DOI 10.46393/27129675_2024_2_54–60. Yanishevsky S.N., Zakharov V.V., Afanasyev V.V. et al. From theory to practice: how a combination of choline and ginkgo biloba improves cognitive functions and reduces asthenia. resolution of the expert council and data from the observational program. *Behavioral Neurology*. 2024; 2: 54–60. DOI 10.46393/27129675_2024_2_54–60
 8. Ahlemeyer B, Kriegstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:1779–1792. doi: 10.1007/s00018-003-3080-1.
 9. Akaberi M. et al. Ginkgo biloba: An updated review on pharmacological, ethnobotanical, and phytochemical studies, *Pharmacological Research — Modern Chinese Medicine*, Volume 9, 2023. doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100331.
 10. Blanco-Rojas, L. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study / L. Blanco-Rojas, A. Arboix, D. Canovas et al. // *BMC neurol*ogy. — 2013. — V. 13. — P. 1-7.
 11. Chen LY, Tai SH, Hung YC et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) on hindlimb skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in rats. *Physiol Rep*. 2024 Jun;12(11):e16050. doi: 10.14814/phy2.16050. PMID: 38839736; PMCID: PMC11154741.
 12. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS et al. Efficacy of antioxidant therapies in transient focal ischemia in mice. *Stroke*. 2001;32:1000–1004. doi: 10.1161/01.str.32.4.1000;
 13. Cramer SC. Drugs to Enhance Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2998–3005. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.007433. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26265126; PMCID: PMC4589468.
 14. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Ois Santiago A, Roquer Gonzalez J, Balcells M, Laird J, Turk M, Suri HS, Nicolaides A, Saba L, Khanna NN, Suri JS. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke*. 2018 Sep;20(3):302–320. doi: 10.5853/jos.2017.02922. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30309226; PMCID: PMC6186915.
 15. DeFeudis F.V., Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr. Drug Targets*. 2000; 1: 25–58.
 16. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2(Suppl 2):136–153. doi: 10.1111/jnc.13607. Epub 2016 May 4. PMID: 26990767; PMCID: PMC5025335.
 17. Dodge H.H., Zitzelberger T., Oken B.S. et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology*. 2008; 70: 1809–1817.
 18. Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):121–30. doi: 10.1159/000330247. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22248728; PMCID: PMC3707010.
 19. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968 Dec 18;12(1):1–15. doi: 10.1007/BF00685305. PMID: 5708546.
 20. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971 Jul;30(3):536–50. doi: 10.1097/00005072-197107000-00015. PMID: 4105427
 21. French H. M., Reid M., Mamontov P., Simmons R. A., Grinspan J. B. (2009). Oxidative stress disrupts oligodendrocyte maturation. *J. Neurosci. Res*. 87, 3076–3087. 10.1002/jnr.22139
 22. Hort J, Duning T, Hoerr R. Ginkgo biloba Extract EGb 761 in the Treatment of Patients with Mild Neurocognitive Impairment: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:647–660 https://doi.org/10.2147/NDT.S401231
 23. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):449–471. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427. PMID: 28154097; PMCID: PMC5313039
 24. Kalogeris T., Bao Y., Korthuis R. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs. preconditioning. *Redox Biol*. 2, 702–714. 10.1016/j.redox.2014.05.006
 25. Kaur, S., Sharma, N. & Nehru, B. Anti-inflammatory effects of Ginkgo biloba extract against trimethyltin-induced hippocampal neuronal injury. *Inflammopharmacol* 26, 87–104 (2018). https://doi.org/10.1007/s10787-017-0396-2
 26. Lewis J.E., Melillo A.B., Tiozzo E. et al. A double-blind, randomized clinical trial of dietary supplementation on cognitive and immune functioning in healthy older adults [published correction appears in *BMC Complement. Altern. Med*. 2014;14: 332 *BMC Complement. Altern. Med*. 2014; 14: 43]
 27. Mok V, Kim JS. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke*. 2015 May;17(2):111–22. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.111. Epub 2015 May 29. PMID: 26060798; PMCID: PMC4460330.

28. Moretti R, Caruso P. Small Vessel Disease: Ancient Description, Novel Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 23;23(7):3508. doi: 10.3390/ijms23073508. PMID: 35408867; PMCID: PMC8998274.
29. Naber M., Hommel B., Colzato L.S. Improved human visuomotor performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13188.
30. Nag S. Blood-brain barrier permeability using tracers and immuno-histochemistry. *Methods Mol Med* 2003; 89:133-44.
31. Østergaard L, Jespersen SN, Mouridsen K. et al. The role of the cerebral capillaries in acute ischemic stroke: the extended penumbra model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 May;33(5):635-48. doi: 10.1038/jcbfm.2013.18. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23443173; PMCID: PMC3652700.
32. Pavlov V.A., Tracey K.J. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.* 2005;19:493-499. doi: 10.1016/j.bbi.2005.03.015
33. Pietri S, Maurelli E, Drieu K, et al. Cardioprotective and anti-oxidant effects of the terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761) *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:733-742. doi: 10.1006/jmcc.1996.0316.
34. Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D. et al. 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(6):577-588. doi: 10.1159/000334498. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22277351
35. Reale M, Costantini E. Cholinergic Modulation of the Immune System in Neuroinflammatory Diseases. *Diseases.* 2021 Apr 12;9(2):29. doi: 10.3390/diseases9020029. PMID: 33921376; PMCID: PMC8167596.
36. Ren B, Tan L, Song Y, Li D, Xue B, Lai X, Gao Y. Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Front Neurol.* 2022 Jun 14;13:843953. doi: 10.3389/fneur.2022.843953. PMID: 35775047; PMCID: PMC9237477.
37. Rodriguez-Hernandez, M. A., Alemany, I., Olofsson, J. K. et al. Degeneration of the cholinergic system in individuals with subjective cognitive decline: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2024, 157, Article 105534.
38. Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Gudmundsson E, Jonsson PV, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Cerebrovascular Risk-Factors of Prevalent and Incident Brain Infarcts in the General Population: The AGES-Reykjavik Study. *Stroke.* 2022 Apr;53(4):1199-1206. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034130. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34809439; PMCID: PMC8960318.
39. Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol.* 2018 Feb;31(1):36-43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000513. PMID: 29084064.
40. Sun BL, Zhang J, Xia WXC, ZLYMF, Zhang SM, Ye WJ, Yuan H. Effects of extract of Ginkgo biloba on spasms of the basilar artery and cerebral microcirculatory perfusion in rats with subarachnoid hemorrhage. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;29:231-238.
41. Vasavirama K., Upender M. Piperine: a valuable alkaloid from piper species. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014; 6 (4):34-38.
42. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501848.
43. Wallace T.C., Blusztajn J.K., Caudill M.A. et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr. Today.* 2018; 53 (6): 240-253.
44. Wiedeman A.M., Barr S.I., Green T.J. et al. Dietary choline intake: current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1513.
45. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2012 Jul;7(5):378-85. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x. PMID: 22712739; PMCID: PMC3985770.
46. Xu H, Wang E, Chen F, Xiao J, Wang M. Neuroprotective Phytochemicals in Experimental Ischemic Stroke: Mechanisms and Potential Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Apr 28;2021:6687386. doi: 10.1155/2021/6687386. PMID: 34007405; PMCID: PMC8102108.
47. Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology* 2008; 71:804-11

Сведения об авторах

Захаров Денис Валерьевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделением интегративной терапии больных психоневрологического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. e-mail: zaharov_dv@mail.ru;

Ярыгина Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. e-mail: judidu@rambler.ru;

Михайлов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля и отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Поступила 03.09.2024

Received 03.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

ПОДПИСКА

НА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**«Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева»**

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.

Подписной индекс в Объединенном каталоге Пресса России **70232**
В интернет-каталоге Пресса рф.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/