

Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии в фармакотерапии когнитивной дисфункции

Захаров Д.В., Михайлов В.А.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Резюме. Важную роль в формировании когнитивных нарушений играет микроангиопатия и дефицит холинергической системы, иннервирующей церебральную кору и контролирующей нейрональную пластичность структур. Основные подходы к терапии деменции и органических поражений с когнитивным расстройством базируются на гипотезе восполнения ацетилхолина. Среди предшественников холина особое место занимает холина альфосцерат благодаря доказанной эффективности в лечении ишемических и нейро-дегенеративных поражений центральной нервной системы. В статье представлены материалы проведенных экспериментальных и клинических исследований препарата холин альфосцерат (Глиатилин).

Ключевые слова: микроангиопатия, когнитивная дисфункция, холинергический дефицит, холина альфосцерат, лечение деменции.

The role of acetylcholine neurotransmission in the pharmacotherapy of cognitive dysfunction

Zaharov D.V., Mihailov V.A.

V.M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology

Summary. Microangiopathy and deficit in cholinergic system innervating cerebral cortex and controlling the plasticity of neuronal structures play an important role in the formation of cognitive disorders. The main approaches to the therapy of dementia and organic lesions followed by cognitive disorder are based on the hypothesis of replenishment of acetylcholine. Choline alfoscerate takes a special place among the precursors of choline due to its proven effectiveness in the treatment of ischemic and neurodegenerative lesions of the central nervous system. The article presents the materials of experimental and clinical studies of the drug choline alfoscerat (Gliatilin).

Key words: microangiopathy, cognitive dysfunction, cholinergic deficiency, choline alfoscerat, treatment of dementia.

Увеличение продолжительности жизни неизменно влечет за собой распространение хронических форм цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время эта патология доминирует в структуре сосудистых заболеваний головного мозга [1, 15]. В нашей стране исторически сложившимся термином, обобщающим разные формы цереброваскулярной патологии, является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), связанная с многоочаговым и/или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [5, 19, 20]. Термин хоть и вызывает дискуссии в отечественной ангионеврологии, однако, по-прежнему, активно применяется в рутинной практике [14].

Прогрессирующее течение этого заболевания приводит к выраженным неврологическим, интеллектуально-мнестическим и эмоциональным нарушениям и, как следствие, стойкой утрате трудоспособности больных, что определяет медико-социальную значимость вопросов ранней диагностики заболевания, адекватной его профилактики и терапии [1, 8]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении различных форм патологии головного мозга, развивающихся при атеросклерозе, артериальной гипертензии и других заболеваниях, которые приводят

к возникновению острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [10]. Значительное развитие методов нейровизуализации в настоящее время позволяет проводить прижизненное сопоставление клинических и морфологических данных у больных с разными формами хронических нарушений мозгового кровообращения, что существенно повышает точность диагностики этих состояний. Однако, не смотря на значительный арсенал современных фармакологических средств, не удается существенно снизить риск тяжелых осложнений и скорость прогрессирования патологического процесса.

Основой патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии является преимущественно изменение микроциркуляторного русла. И хотя в редких случаях причиной постепенного безинсультного прогрессирования может быть снижение насосной функции сердца, поражение крупных мозговых артерий с микроэмболизацией дистального русла и возможным развитием микроинфарктов, а также поражение церебральных вен, все же основным морфологическим субстратом является микроангиопатия [9, 12]. Этому состоянию сопутствует утрата целостности эндотелия мелких сосудов и ослабление гематоэнцефалического барьера. Как следствие в белом веществе выявляется широкий диапазон изменений, включа-

ющий бледность миелина, расширенные периваскулярные пространства, лакунарные инфаркты, глиоз [25, 31, 35, 44]. Полученные при томографии изменения вещества головного мозга получили в практической ангионеврологии обобщающее название «признаки дисциркуляторной энцефалопатии» и свидетельствуют о прогрессирующей гипоперфузии мозга, следствием которой и являются морфологические изменения.

На фоне прогрессирующей гипоперфузии развивается воспалительный процесс, нарастают свободные радикалы и оксидантный стресс, вызывающие каскад необратимых нарушений в метаболизме и в структуре нейрона, происходит повреждение клеточных органелл, прежде всего, митохондрий, играющих фундаментальную роль в энергетическом обмене нейрональной ткани и в регуляции гомеостаза клеточного кальция, оказываются наиболее ранимыми органеллами в ситуациях ишемических и реперфузионных поражений, а также при старении мозга [43].

Химическая регуляция физиологических и патологических процессов поддержания постоянства клеточного состава мозга осуществляется многоступенчатой системой, включающей химические соединения различной структуры и сложности. В настоящее время определяют шесть классов химических регуляторов, которые участвуют в организации очень сложной и подвижной системы жизнедеятельности мозга: низкомолекулярные органические соединения (клеточные медиаторы и нейротрансмиттеры — оксид азота, цАМФ, глутамат, ацетилхолин, гистамин, серотонин, ГАМК, допамин и др.); физиологически активные пептиды — олигопептиды (опиоиды, ангиотензины, эндотелины, такикинины, пептидные гормоны), нейротрофические и ростовые факторы; цитокины, которые контролируют взаимодействие большинства клеток организма, включая клетки нервной системы, а также участвуют в регуляции иммунного ответа и процессов острого и хронического воспаления; гормоны; сигнальные белки, представляющие собой систему ферментов и функциональных белков [6].

С этих позиций современные представления позволяют рассматривать причину развития ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге как нарушение соразмерности синтеза и функционирования компонентов перечисленных систем химических регуляторов [16]. Каскад апоптозных процессов может быть спровоцирован дисбалансом медиаторов (глутамат, интерлейкины и др.), может быть запущен причинами, связанными с ишемией клетки, ее повреждением, токсическим воздействием, либо прямым действием на геном клетки (вирусы) [4].

Важную роль в формировании когнитивных нарушений, в том числе при нарастающей гипоперфузии мозга, играет дефицит холинергической системы, в том числе контролирующей нейрональную пластичность. Холинергические нейроны мозга обнаруживают высокую чувствительность к нейротоксическим воздействиям в соот-

ветствии с гено- или фенотипической вариабельностью метаболизма ацетилкоэнзима А и ацетилхолина. Клинико-нейрохимические сопоставления свидетельствуют о том, что в основе большинства симптомов деменции лежит ацетилхолинергический дефицит. В 70–80-е годы прошлого века проведенные нейрохимические исследования показали, что запоминание вербальной и невербальной информации сопровождается активацией холинергической системы, что сочетается со снижением синтеза ацетилхолина в головном мозге [7]. Дефицит ацетилхолинергической медиации наблюдается также и при хронической ишемии мозга.

Холинергическая передача нервного импульса играет важную роль во многих процессах, происходящих в головном мозге. Взаимодействие нейропептидов различных классов с центральными структурами холинергической системы представляет особый интерес в связи с участием этих двух гуморальных регуляторных систем в контроле когнитивных, мнестических и ноцицептивных процессов. Установлена роль активации холинергической передачи в реализации синаптической пластичности рецепторов, обеспечивающей адаптацию головного мозга к таким повреждениям, как инсульт, травма, длительное введение лекарственных препаратов, потеря нейронов головного мозга при старении. Холинергические механизмы играют существенную роль в фармакологических эффектах многих собственно психотропных препаратов, в частности, нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропов.

Лечение ДЭ должно быть комплексным и этиопатогенетически ориентированным. Традиционно считается, что наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания, особенно на его ранней стадии, является воздействие на сосудистые факторы риска, и прежде всего адекватная гипотензивная терапия [29, 32, 34, 36]. Вместе с тем, учитывая патогенетический субстрат когнитивного снижения при дисциркуляторной энцефалопатии в виде дефицита холинергической трансмиссии, целесообразно использовать препараты, ориентированные на активацию и восполнение дефекта медиаторных систем, в том числе связанных с гибелью холинергических нейронов [22].

Для повышения уровня холина используются различные молекулы: предшественники холина, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты никотиновых рецепторов и антагонисты M2 рецепторов [17].

Среди предшественников холина особое место занимает холинаальфосцерат (Глиатилин) благодаря его доказанной эффективности в лечении ишемических и нейродегенеративных поражений центральной нервной системы. Глиатилин является холиномиметиком центрального действия с преимущественным влиянием на центральную нервную систему. В состав препарата входит 40,5% стабильного защищенного холина. Механизм действия основан на расщеплении молекулы

на холин и глицерофосфат. Образовавшийся холин служит основой и стимулирует синтез ацетилхолина, улучшающего передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, а глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов, улучшая их пластичность. В экспериментах, посвященных нейропротекции, было установлено, что использование холина альфосцерата предотвращало гибель нервных клеток и патологическую активацию глии, то есть холина альфосцерат (Глиатилин) является центральным нейропротектором.[41]. Также было обнаружено, что совместное введение галантамина с холина альфосцератом вызывает нейропротекторные эффекты, превосходящие результаты монотерапии этими препаратами [39].

Согласно данным мета-анализа, посвященному эффективности ноотропных препаратов, холина альфосцерат является наиболее активным из холин-содержащих фосфолипидов в повышении уровня ацетилхолина в головном мозге [27]. В нескольких исследованиях сообщалось, что повышение выделение ацетилхолина в гиппокампе на фоне приема холин-альфосцерата коррелировало с улучшением памяти и внимания, а также аффективных и общемозговых симптомов (усталость, головокружение) у пациентов с сосудистой деменцией [38].

Глиатилин увеличивает церебральный кровоток, усиливает метаболические процессы и активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга [30]. В клинических исследованиях, посвященных когнитивной дисфункции, связанной с цереброваскулярной патологией, включая мультиинфарктную деменцию, Глиатилин (холина альфосцерат) продемонстрировал высокую эффективность. Так во всех клинических испытаниях лечение холина альфосцератом улучшало когнитивные и психоэмоциональные нарушения (такие как дезориентация, устный счет, эмоциональная лабильность, раздражительность, безразличие к окружающей среде и др.), о чем свидетельствуют изменения балльных оценок по соответствующим шкалам [2, 3, 37]. Также было обнаружено, что по сравнению с цитиколином в равных дозах (1000 мг в/м) Глиатилин оказывает более благоприятное влияние по шкале Сандоз [37].

Кроме того, при острых цереброваскулярных заболеваниях (например, инсульт) лечение холина альфосцератом (Глиатилин, 1000 мг/день внутривенно в течение 4 недель с последующим приемом «peros» 1200 мг/сут в течение 5 месяцев) приводило к заметному улучшению неврологических функций по шкалам MMSE, GDS и гериатрической шкалы Crichton [2, 21, 24, 40].

Установлены эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у пациен-

тов с нейродегенеративной деменцией [7]. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойным контролем, проведенном у 261 пациента с деменцией при болезни Альцгеймера, лечение холином альфосцератом (Глиатилин, 1200 мг/день в течение 180 дней) значительно замедлило ухудшение познавательной способности. Кроме того, у пациентов, получавших препарат, наблюдались улучшения всех симптомов по основным клиническим шкалам (MMSE, GDS и др.) [28].

У пациентов с деменцией применение холина альфосцерат может быть в качестве монотерапии, либо в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Использование комбинаций указанных средств в экспериментах показывают больший уровень ацетилхолина в мозге, особенно в области гиппокампа, чем при использовании монотерапии ингибиторов АХЭ [23, 42]. Холина альфосцерат (Глиатилин) имеет доказанный профилактический и лечебный эффект при развитии у пожилых пациентов также проявлений психоорганического синдрома [2, 3]. А комбинация приема с ингибитором холинэстеразы у пациентов с деменцией показывает более низкие поведенческие нарушения, чем в группе монотерапии донепезилом [26].

В 2015 году в России закончено многоцентровое открытое проспективное исследование влияния холина альфосцерата, применяемого в питьевой форме по 600 мг (7 мл) два раза в день в течение трех месяцев у 283 пациентов с различными формами деменции. В ходе нейропсихологических исследований (тест «Пять слов», «Рисование часов», пробы Шульце, шкалы MMSE и др.) достоверно показано положительное влияние на когнитивные функции. При анализе динамики показателей инструментальных методов исследования пациентов, было выявлено улучшение показателей ЭЭГ и улучшение кровотока на интракраниальном уровне [18].

В ряде работ было установлено, что холина альфосцерат способен повышать синтез и выброс ацетилхолина у пациентов с иными поражениями головного мозга. Так имеются сведения о его успешном применении у пациентов с травмами головного мозга и болезнью Паркинсона [13, 33].

Резюмируя все вышеперечисленное следует отметить, что Глиатилин (холина альфосцерат) является на сегодняшний день одним из наиболее ориентированных препаратов не только на восстановление физиологического уровня внутри мозгового ацетилхолина, но и на уменьшение биохимических и электрофизиологических последствий гипоперфузии мозговой ткани, что способствует более эффективному восстановлению неврологических функций у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза.

Литература

1	Балунов О.А., Захаров Д.В. Динамика показателей функционального состояния и качества жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в процессе лечения. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — СПб., 2007. — № 2. — С.12-16	Balunov O.A., Zakharov D.V. Dynamics of indicators of the functional state and quality of life in patients with dyscirculatory encephalopathy during treatment. — <i>Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V. M. Bekhtereva.</i> — SPb., 2007. — № 2. — S.12-16
2	Балунов О.А., Михайлов В.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Эффективность глиатилина в системе реабилитационных мероприятий у постинсультных больных с мнестико-интеллектуальными нарушениями. в сб. «Сосудистая патология нервной системы». — СПб. — 1998. — С.173-174	Balunov O.A., Mikhailov V.A., Sadov O.G., Alemasova A.Yu. The effectiveness of gliatilin in the system of rehabilitation measures in post-stroke patients with mental disorders. v sb. « <i>Sosudistaya patologiya nervnoi sistemy</i> ». — SPb. — 1998. — S.173-174
3	Балунов О.А., Черненко В.П., Михайлов В.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Исследование клинической эффективности глиатилина у больных с мультиинфарктной деменцией в сб. «Неотложная неврология» материалы научно-практической конференции. — Омск. — 1998. — С.7-9	Balunov O.A., Chernenkov V.P., Mikhailov V.A., Sadov O.G., Alemasova A.Yu. A study of the clinical efficacy of gliatilin in patients with multi-infarction dementia v sb. « <i>Neotlozhnaya nevrologiya</i> » materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii. — Omsk. — 1998. — S.7-9
4	Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. — М. — 2002. — 318с.	Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. — M. — 2002. — 318s.
5	Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина. — 1997. — 287с	Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension. — M.: Meditsina. — 1997. — 287s
6	Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга. — М. — 2002. — 239с.	Gomazkov O.A. Neuropeptides and brain growth factors. — M. — 2002. — 239s.
7	Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М. Медицина. — 2001. — 326с.	Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ischemia of the brain. — M. Meditsina. — 2001. — 326 s.
8	Дамулин И.В., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации — М.: РКИ Северо-пресс. — 2001. — 32с.	Damulin I.V., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Dyscirculatory encephalopathy. Metodicheskie rekomendatsii — M.: RKI Severo-press. — 2001. — 32s.
9	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 // <i>Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva.</i> — 2016. — № 3. — S. 103-108
10	Карлов В.В., Куликов Ю.А., Ильина Н.Л., Грабовская Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова — М., 1997. — Т. 97. — С.15-18.	Karlov V.V., Kulikov Yu.A., Ilina N.L., Grabovskaya N.V. Dyscirculatory encephalopathy in patients with arterial hypertension// <i>Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova</i> — M., 1997. — T. 97. — S.15-18.
11	Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями / Дисс. канд. мед. наук. — М. — 1996.	Levin O.S. Clinical-magnetic resonance tomographic study of circulatory encephalopathy with cognitive impairment/ <i>Diss. kand. med. nauk.</i> — M. — 1996.
12	Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии — 2012. — №3. — С.40-46.	Levin O.S. Dyscirculatory encephalopathy: an anachronism or reality? // <i>Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii</i> — 2012. — №3. — S.40-46.

13	Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холин-альфосерата (Cereton) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. - <i>NeurosciBehav Physiology</i> . — 2011. — Т.41. — С.47-51.	Levin O.S., Batukayeva L.A., Anikina M.A., Yushchenko N.A. Efficacy and safety of choline-alfoserate (Cereton) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairment. — <i>NeurosciBehav Physiology</i> . — 2011. — T.41. — S.47-51.
14	Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // <i>Consilium medicum</i> . — 2007. — №8. — С.47-53.	Levin O.S., Yushchenko N.A. Diagnosis and treatment of cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy // <i>Consilium medicum</i> . — 2007. — №8. — С.47-53.
15	Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С. Сосудистые заболевания головного мозга. — СПб. — 1998. — 160с.	Odinak M.M., Mikhaylenko A.A., Ivanov Yu.S. Vascular diseases of the brain. — SPb. — 1998. — 160s.
16	Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. — М. — 2014. — 176с	Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive disorders. — M. — 2014. — 176s/
17	Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Жур. Фарматека (кардиология / неврология). — 2014. — Т.13. — С.14-20	Chukanova E.I., Chukanova A.S. Separate mechanisms of the pathogenesis of the formation of cerebral insufficiency. <i>Zhur. Farmateka (kardiologiya / neurologiya)</i> . — 2014. — T.13. — S.14-20
18	Чуканова Е.И., Чуканова А.С. // Холина альфосцерат (Делецит) как одно из направлений лечения когнитивных расстройств // <i>Медицинский алфавит</i> . — 2016. — №14. — С.12-16	Chukanova E.I., Chukanova A.S. // Choline alfoscerat (Delecit) as one of the treatment of cognitive disorders // <i>Meditsinskii alfavit</i> . — 2016. — №14. — S.12-16
19	Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практического врача. 6-е изд. — М.: Медпресс-информ. — 2008. — 1080с	Shtulman D.R., Levin O.S. Neurology: a reference practitioner. 6-e izd. — M.: Medpress-inform. — 2008. — 1080s
20	Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. — М. — 2000. — 32с.	Yahno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V. Dyscirculatory encephalopathy. — M. — 2000. — 32s.
21	Aguglia E., Ban T.A., Panzarasa R.M., Borra S., Fietland O.K. Choline alphoscerate in the treatment of menthal pathology following acute cerebrovascular accident. <i>FunctNeurol</i> 1993;8 (Suppl):5-24.	Aguglia E., Ban T.A., Panzarasa R.M., Borra S., Fietland O.K. Choline alphoscerate in the treatment of menthal pathology following acute cerebrovascular accident. <i>FunctNeurol</i> 1993;8 (Suppl):5-24.
22	Amenta F., Tayebati S.K. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as tarzets for treatment of adult-onset cognitivedysfunction. — <i>Curr. Med. Chem.</i> 2008; 15 (5): 488-498.	Amenta F., Tayebati S.K. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as tarzets for treatment of adult-onset cognitivedysfunction. — <i>Curr. Med. Chem.</i> 2008; 15 (5): 488-498.
23	Amenta F., Tayebati S.K., Vitali D., Di Tullio M.A. Association with the cholinergic precursor choline alphoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. <i>Mech Ageing Dev</i> 2006; 127:173-179.	Amenta F., Tayebati S.K., Vitali D., Di Tullio M.A. Association with the cholinergic precursor choline alphoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. <i>Mech Ageing Dev</i> 2006; 127:173-179.
24	BarbagalloSangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa R. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. <i>Ann N.Y. Acad Sci.</i> 1994; 717: 253-269	BarbagalloSangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa R. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. <i>Ann N.Y. Acad Sci.</i> 1994; 717: 253-269
25	Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., Thore C.R., Anstrom J.A. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis / <i>NeurolSci.</i> 2002; 203-4:159-163	Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., Thore C.R., Anstrom J.A. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis / <i>NeurolSci.</i> 2002; 203-4:159-163

26	Carotenuto et al. // The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial // Journal of Alzheimer's Disease. — 2017. — Vol.56. — P.805-815.	Carotenuto et al. // The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial // Journal of Alzheimer's Disease. — 2017. — Vol.56. — P.805-815.
27	Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., Rea R., Amenta F., Fasanaro A.M. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. Journal of Experimental Pharmacology. 2012; 4:163-172.	Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., Rea R., Amenta F., Fasanaro A.M. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. Journal of Experimental Pharmacology. 2012; 4:163-172.
28	De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild-to-moderate Alzheimer's dementia after treatment with acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Ther 2003;25:178-193	De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild-to-moderate Alzheimer's dementia after treatment with acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Ther 2003;25:178-193.
29	Dufouil C., Chalmers C., Coskun O., et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy // Circulation. — 2005. — V. 112. — P.1644-1650.	Dufouil C., Chalmers C., Coskun O., et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy // Circulation. — 2005. — V. 112. — P.1644-1650.
30	Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. Annu Rev Psychol 1997;48:649-684	Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. Annu Rev Psychol 1997;48:649-684
31	Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 1993; 43:1683-1689.	Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 1993; 43:1683-1689.
32	Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trail // Lancet. — 1998. — V.352. — P.1347-1351.	Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trail // Lancet. — 1998. — V.352. — P.1347-1351.
33	Mandat T., Wilk A., Manowiec R., Koziarski A., Zielifski G., Podgórski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol. 2003; 37:1231-1238 [Polish]].	Mandat T., Wilk A., Manowiec R., Koziarski A., Zielifski G., Podgórski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol. 2003; 37:1231-1238 [Polish]].
34	McGuinness B., Todd S., Passmore A., Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2008. — V.79. — P 4-5	McGuinness B., Todd S., Passmore A., Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2008. — V.79. — P 4-5
35	Nag S. Blood-brain barrier permeability using tracers and immuno-histochemistry. Methods Mol Med 2003; 89:133-144.	Nag S. Blood-brain barrier permeability using tracers and immuno-histochemistry. Methods Mol Med 2003; 89:133-144.
36	Oveisgharan S., Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia // Arch. Neurol. — 2010. — V.67. — P.187-192.	Oveisgharan S., Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia // Arch. Neurol. — 2010. — V.67. — P.187-192.
37	Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Colinealfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev 2001;122:2041-2055.	Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Colinealfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev 2001;122:2041-2055.

38	Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? <i>J NeurolSci</i> 2007; 257:264-269	Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? <i>J NeurolSci</i> 2007; 257:264-269
39	Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. <i>J NeurolSci</i> 2009; 283:187-194	Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. <i>J NeurolSci</i> 2009; 283:187-194
40	Tomasina C., Manzano M., Novello P., Pastorino P. Studio clinicodell'efficaciaterapeutica e dellatollerabilitàdellacolinaalfoscerato in 15 soggetti con compromissionedellefunzioni cognitive successiva ad ischemia cerebralefocaleacuta. <i>Rivista Neuropsichiatria SciAffini</i> 1991; 37:21-28.	Tomasina C., Manzano M., Novello P., Pastorino P. Studio clinicodell'efficaciaterapeutica e dellatollerabilitàdellacolinaalfoscerato in 15 soggetti con compromissionedellefunzioni cognitive successiva ad ischemia cerebralefocaleacuta. <i>Rivista Neuropsichiatria SciAffini</i> 1991; 37:21-28.
41	Tomassoni D., Avola R., Mignini F., Parnetti L., Amenta F. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats. — <i>Brain Res.</i> — 2006. — Vol.1120. — P.183-190.	Tomassoni D., Avola R., Mignini F., Parnetti L., Amenta F. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats. — <i>BrainRes.</i> — 2006. — Vol.1120. — P.183-190.
42	Trabace L., Coluccia A., Gaetani S. et al. In vivo neurochemical effects of the acetylcholinesterase inhibitor ENA713 in rat hippocampus. <i>Brain Res</i> 2000; 865:268-271. Gauthier S. <i>Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. CMAJ</i> 2002;166:616-623	Trabace L., Coluccia A., Gaetani S. et al. In vivo neurochemical effects of the acetylcholinesterase inhibitor ENA713 in rat hippocampus. <i>Brain Res</i> 2000; 865:268-271. Gauthier S. <i>Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. CMAJ</i> 2002;166:616-623
43	Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage Petal. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. <i>AnnNeurol.</i> 2009; 65:194-202.	Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage Petal. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. <i>Ann Neurol.</i> 2009; 65:194-202.
44	Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. — <i>Neurology.</i> — 2008. — Vol.71. — P.804-11.	Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. — <i>Neurology.</i> — 2008. — Vol.71. — P.804-11.

Сведения об авторах

Захаров Денис Валерьевич—к.м.н., врач-невролог, заведующий отделением реабилитации больных с психосоматическими нарушениями ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева». E-mail:zaharov_dv@mail.ru

Михайлов Владимир Алексеевич—д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству, руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева». E-mail: vladmikh@yandex.ru