

Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии в патогенетической терапии болезни Альцгеймера

Захаров Д.В., Михайлов В.А., Коцюбинская Ю.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) (БА) представляет собой первичное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга с характерными клиническими и патоморфологическими чертами, индивидуальными особенностями течения и выраженности симптомов, а также множественными конвергирующими этиопатогенетическими механизмами. Наиболее удачно разработанной в настоящее время являются компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при развитии БА. Холина альфосцерат (Глиатилин) является холиномиметиком центрального действия с преимущественным влиянием на центральную нервную систему. В процессе метаболизма молекула Глиатилина (холина альфосцерат) проходит расщепление на холин (40,5 %) и глицерофосфат. Образовавшийся холин стимулирует синтез ацетилхолина, улучшающего передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, а глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов, улучшая их пластичность. Помимо стимулирующего эффекта на когнитивные функции и улучшения памяти и внимания, коррекции психоэмоциональных нарушений, Глиатилин (холина альфосцерат) положительно влияет на церебральный кровоток, ускоряет метаболизм и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Эффект воздействия на глию выражается в подавлении активации воспаления, уменьшении внутриклеточного отека и снижению микрососудистой проницаемости.

Холина альфосцерат (Глиатилин) может быть рекомендован к использованию у пациентов с БА как при монотерапии, так и при комплексном лечении.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, когнитивный дефицит, холина ацетат (Глиатилин), лечение деменции,

Choline Alfoscerat (Gliatilin) in the pathogenetic therapy of Alzheimer's disease

Zaharov D.V., Mihailov V.A. Kotsiubinskaya Y.V.

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

Summary. Alzheimer's disease (Alzheimer's type dementia) (BA) is a primary progressive neurodegenerative disease of the brain with characteristic clinical and pathological features, individual characteristics of the course and severity of symptoms, as well as multiple converging etiopathogenetic mechanisms. The most successfully developed at the present time are compensatory (replacement) therapy aimed at overcoming the neurotransmitter deficiency in various neuronal systems, which are more or less affected by the development of Alzheimer's disease. Choline alfoscerat (Gliatilin) is a cholinomimetic of central action with a predominant effect on the central nervous system. In the process of metabolism, the molecule of Gliatilin (choline alfoscerate) undergoes cleavage into choline (40.5%) and glycerophosphate. The resulting choline stimulates the synthesis of acetylcholine, which improves the transmission of nerve impulses in cholinergic neurons, and glycerophosphate stimulates the appearance of phosphatidylcholine, which restores the phospholipid composition of neuronal membranes, improving their plasticity. Gliatilin (choline alfoscerate) has a stimulating effect on cognitive functions and improves memory and attention, leads to the correction of psycho-emotional disorders. Gliatilin (choline alfosceratus) positively increases in cerebral blood flow, accelerates metabolism and activates structure brain reticular formation. The effect on glia is expressed in suppressing the activation of inflammation, reducing intracellular edema and reducing microvascular permeability.

Choline alfoscerat (Gliatilin) can be recommended for use in patients with asthma as monotherapy, and about complex treatment.

Key words: Alzheimer's disease, cognitive dysfunction, cholinergic deficiency, choline alfoscerat (Gliatilin), treatment of dementia.

Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний позднего возраста. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, БА является наиболее частой причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте. Глобаль-

ная распространенность деменции в мире (с преимущественным удельным весом БА), по данным 2010 г., составляет 35,6 миллионов лиц и будет практически удваиваться каждые 20 лет до 65, 7 миллионов в 2030 и 115, 4 миллионов в 2050 г. [7].

БА представляет собой первичное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание голов-

ного мозга с характерными клиническими и патоморфологическими чертами, индивидуальными особенностями течения и выраженности симптомов, а также множественными конвергирующими этиопатогенетическими механизмами.

Этиология этого поражения до конца не изучена. Ряд исследователей предполагают, что сочетание факторов риска, которые включают пожилой возраст, наличие эпсилон 4 генотипа липопротеина Е, ожирение, резистентность к инсулину, васкулярные факторы, дислипидемию, гипертензию и воспалительные маркеры [11; 18; 22; 23], запускают патофизиологический каскад, который в течение десятилетий ведет к формированию нейродегенеративной патологии альцгеймеровского типа и развитию деменции.

На основании данных современных исследований создана модель патогенеза БА, которая может быть использована и для потенциальных терапевтических подходов.

Отложение нерастворимой β -формы амилويدного пептида ($A\beta$) рассматривают как первичное нейротоксическое воздействие на нейроны головного мозга. Накопление $A\beta$ в амилонидных пластинках может быть следствием нарушения в клиренсе амилоида или повышения активности протеаз, ответственных за образование $A\beta$ (β - и гамма-секретазы), что приводит к избытку его образования. ApoE-4 — один из основных факторов риска развития БА — участвует в механизмах отложения $A\beta$ пластинок за счет активации полимеризации $A\beta$ или нарушения его клиренса. Микротубулярный протеин тау подвергается гиперфосфорилированию с вовлечением процессов, связанных с формированием $A\beta$. В свою очередь, оксидантный стресс способствует агрегации тау-протеина в нейрофибриллярные клубочки путем образования патологических связей с окисленными белками.

Патологические изменения в клеточной физиологии и цитоскелетной морфологии влекут за собой дополнительные нейродегенеративные изменения, сопровождающиеся утратой синаптических связей и клеточных рецепторов. Воспалительный ответ на образование $A\beta$ усиливает нейрональную дисфункцию и приводит к гибели нейронов головного мозга. Возникающие при этом цитотоксические механизмы сопровождаются накоплением комплемента и освобождением цитокинов за счет активации микроглии. Формирующийся дефицит основных нейротрансмиттеров (в частности, ацетилхолина) и нарушение нейрональных связей клинически проявляются симптомами деменции в виде когнитивных и поведенческих нарушений. Патогенез поведенческих нарушений до конца не ясен, однако современные исследования подтверждают значимость нейротрансмиттерных вариаций, и прежде всего дисфункцию холинергических систем головного мозга [21].

В последние десятилетия предпринимались попытки целенаправленного воздействия как на уже известные звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе БА, так

и на последствия тех дисфункциональных расстройств, возникающих на клеточном и молекулярном уровнях. Наиболее хорошо разработанными из них являются компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при развитии БА.

Роль холинергической системы в развитии когнитивных расстройств была установлена еще в 1982 году R.T. Bartus с соавторами [9] и на сегодняшний день подтверждена многочисленными исследованиями, свидетельствующими о снижении холинергических базально-кортикальных проекций мозга; существенной утрате холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта; редуцированной активности холинацетилтрансферазы, необходимой для синтеза ацетилхолина; снижении концентрации мускариновых и никотиновых рецепторов; наличии корреляций между редуцированной холинотрансферазой, утратой нейронов в базальных ганглиях и бляшками, содержащими β -амилоидный белок, между холинергическим дефицитом и снижением выполнения когнитивных тестов [24]. В свою очередь, было установлено, что увеличение концентрации ацетилхолина в мозге способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов. Поэтому наиболее перспективным направлением в лечении когнитивной дисфункции является воздействие на систему нейротрансмиттеров головного мозга.

Для повышения уровня холина используются различные молекулы: предшественники холина, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты никотиновых рецепторов и антагонисты M2 рецепторов [5]. Терапевтические эффекты ингибиторов ацетилхолинэстеразы, так же как и безопасность их применения больными БА на стадии мягкой и умеренной деменции, были убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. В ходе клинических исследований был выявлен также нейропротекторный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы, приводящий к замедлению прогрессирования болезни Альцгеймера. Можно отметить дозозависимость их действия, а также наибольшую эффективность для пациентов с относительно более сохраненными высшими психическими функциями. Однако применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы в дозировках, обладающих большей эффективностью (высокие дозы), связано с возможным развитием побочных эффектов, включая брадикардию, которая относительно широко распространена при данных обстоятельствах. Также одной из главных проблем терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы является динамическое (зависимое от времени) снижение эффективности лечения и не способность повышать синтез ацетилхолина.

Еще одним классом медикаментозных препаратов, действие которых направлено на преодоление холинергической недостаточности являются препараты, непосредственно восполняющие дефи-

цит ацетилхолина. Среди предшественников холина особое место занимает холина альфосцерат (Глиатилин) благодаря его доказанной эффективности в лечении нейродегенеративных и ишемических поражений центральной нервной системы. Глиатилин является холиномиметиком центрального действия с преимущественным влиянием на центральную нервную систему. В состав препарата входит 40,5% защищенного холина. Механизм действия основан на расщеплении молекулы на холин и глицерофосфат. Образовавшийся холин служит основой синтеза ацетилхолина, улучшающего передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, а глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов, улучшая их пластичность [29; 16; 25].

Согласно данным мета-анализа, исследований эффективности ноотропных препаратов, холина альфосцерат является наиболее активным из холин-содержащих фосфолипидов в повышении уровня ацетилхолина в головном мозге [14]. Так в работе Тауебати S. с соавторами [27] продемонстрировано преимущество препарата Глиатилин в сравнении с цитиколином по влиянию на пресинаптический везикулярный транспорт ацетилхолина во фронтальной коре головного мозга. В нескольких исследованиях сообщалось, что повышение выделения ацетилхолина в гиппокампе на фоне приема холин-альфосцерата коррелировало с улучшением памяти и внимания, а также с редукцией аффективных и общемозговых симптомов (усталость, головокружение) у пациентов с сосудистой деменцией [19]. Глиатилин также увеличивает церебральный кровоток, усиливает метаболические процессы и активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга [15]. 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 [1; 19]. Также было обнаружено, что по сравнению с цитиколином в равных дозах (1000 мг в/м) Глиатилин оказывает более благоприятное влияние по шкале Сандоз [19].

Установлены эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у пациентов с нейродегенеративной деменцией [3]. Так в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойным контролем, проведенном у 261 пациента с деменцией при БА, лечение холина альфосцератом (1200 мг/день в течение 180 дней) значительно замедлило ухудшение познавательной способности [10].

В 2015 году в России закончено многоцентровое открытое проспективное исследование влия-

ния холина альфосцерата, 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 Шульте, шкалы Mini-MentalStateExamination (MMSE)) достоверно показано положительное влияние на когнитивные функции. При анализе динамики показателей инструментальных методов исследования пациентов, было выявлено улучшение функциональной активности головного мозга, подтвержденные данными ЭЭГ и улучшение кровотока на интракраниальном уровне [6].

У пациентов с деменцией применение холина альфосцерата возможно 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 ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [8]. Холина альфосцерат (Глиатилин) также имеет доказанный профилактический и лечебный эффект при развитии у пожилых пациентов также проявлений психоорганического синдрома [2].

В Европе проведено двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA [12], в котором оценивалась эффективность 2-х летнего комбинированного применения ингибитора холинэстеразы донепезила и холинергического предшественника холина альфосцерата (Глиатилин) у пациентов с ишемическим поражением головного мозга и диагностированной болезнью Альцгеймера. В исследование были включены 210 пациентов в возрасте от 59 до 93 лет (в среднем 77 лет). На этапе включения пациенты имели от 15 до 24 баллов по шкале MMSE. Все пациенты случайным образом были рандомизированы в группу активного (донепезил + холина альфосцерат) либо сравнительного лечения (донепезил + плацебо). При оценке показателей когнитивных функций по шкалам MMSE и шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive Subscale (ADAS-cog)), выполненной у пациентов с болезнью Альцгеймера, получены следующие результаты. В группе сравнения (донепезил + плацебо) было выявлено их умеренное динамическое ухудшение. Лечение донепезилом и холина альфосцератом (основная группа), наоборот, препятствовало снижению результатов по шкалам MMSE и ADAS-cog. Влияние комбинированного лечения на показатели психометрических тестов спустя 12 и 24 месяца было статистически значимым.

При выполнении функциональной оценки показано снижение значений в баллах по шкале оценки основных видов деятельности в повседневной жизни (Basic Activities of Daily Living — BADL) и шкале оценки способности к самообслуживанию (Instrumental Activities of Daily Living — IADL) в обеих группах. По завершении 2-летней терапии значения по шкале BADL существенно отли-

чались между контрольной группой и группой донепезила и холина альфосцерата. Оценки по шкале IADL спустя 12 и 24 месяца наблюдения были лучше у пациентов, получавших активную терапию, по сравнению с контрольной группой. По данным, полученным при нейропсихиатрическом исследовании в отношении степени тяжести состояния пациента, а также степени дистресса ухаживающих лиц на 12-м месяце наблюдения и по окончании 2-летней терапии, отмечено значительное снижение рассматриваемых параметров у пациентов, использовавших донепезил и холина альфосцерат, по сравнению с теми, кто принимал только донепезил. Переносимость терапии в этой группе была оценена как «хорошая». В клиническом исследовании ASCOMALVA результаты двухлетнего клинического наблюдения продемонстрировали, что терапия на основе холина альфосцерата, максимально полно устраняет холинергический дефицит, оказывает выраженный клинический эффект в отношении восстановления когнитивных и двигательных функций, способности к самообслуживанию. А комбинация приема с ингибитором холинэстеразы у пациентов с деменцией показывает более низкие поведенческие нарушения, чем в группе монотерапии донепезилом. Результаты исследования ASCOMALVA и клинического наблюдения свидетельствуют, что комбинированное применение холинергических препаратов — холина альфосцерата и донепезила — замедляет прогрессирующее снижение терапевтического ответа, которое является распространенной пробле-

мой в случае долгосрочного лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

В экспериментах посвящённых нейропротективным эффектам терапии было установлено, что использование холина альфосцерата предотвращало гибель нервных клеток и патологическую активацию глии [28]. Применение холина альфосцерата подавляло транскрипцию провоспалительных агентов [30;31], уменьшало отек тканей и микрососудистую проницаемость [17]. В нескольких исследованиях описан защитный эффект холина альфосцерата на воспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [13; 20]. Также было обнаружено, что совместное введение галантамина с холина альфосцератом вызывает нейропротекторные эффекты, превосходящие результаты монотерапии этими препаратами [26]. В ряде работ было установлено, что холина альфосцерат способен повышать синтез и выброс ацетилхолина у пациентов с иными дегенеративными поражениями головного мозга. Так имеются сведения о его успешном применении у пациентов с болезнью Паркинсона [4].

Резюмируя все вышеперечисленное следует отметить, что значимость коррекции холинергического дефицита при деменции, в том числе нейродегенеративной, обусловлена патогенетическими аспектами, а препарат Глиатилин (холина альфосцерат) является на сегодняшний день одним из наиболее когнитивно-ориентированных препаратов, который также сохраняет социальное функционирование и способность к самообслуживанию.

Литература

1	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 // 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. «Sosudistayapatologiyanervnoisistemy». —SPb.—1998.—S.173- 174. (In Rus.).
2	Балунов О.А., Черненко В.П., Михайлов В.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Исследование клинической эффективности глиатилина у больных с мультиинфарктной деменцией // «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. «Neotlozhnayanevrologiya» materialynauchno-prakticheskoi konferentsii. — Omsk. — 1998. — S.7-9. (In Rus.).
3	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. — 326s. (In Rus.).
4	Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холин-альфосцерата (Cere-ton) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями // Neurosci Behav Physiology. — 2011. — №41. — С.47-51.	Levin O.S., Batukayeva L.A., Anikina M.A., Yushchenko N.A. Efficacy and safety of choline-alfoserate (Cere-ton) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairment.— NeurosciBehavPhysiology. — 2011. — T.41. — S.47-51. (In Rus.).

5	Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Жур. Фарматека (кардиология / неврология). — 2014. — № 13. — С.14–20.	Chukanova E.I., Chukanova A.S. Separate mechanisms of the pathogenesis of the formation of cerebral insufficiency. Zhur. Farmateka (kardiologiya / nevrologiya). — 2014. — T.13. — S.14–20. (InRus.).
6	Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Холина альфосцерат (Делецит) как одно из направлений лечения когнитивных расстройств // Медицинский алфавит. — 2016. — №14. — С.12–16.	Chukanova E.I., Chukanova A.S. // Choline alfoscerat (Delecit) as one of the treatment of cognitive disorders // Meditsinskiialfavit. — 2016. — №14. — S.12–16. (InRus.).
7	Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. — 2013. — Vol.9. — P.208–267. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.02.003.	Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. AlzheimersDement. 2013; 9:208–267. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.02.003.
8	Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, Di Tullio MA. Association with the cholinergic precursor choline alphoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission // Mech Ageing Dev. — 2006. — V.127. — P.173–179. DOI: 10.1016/j.mad.2005.09.017	Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, Di Tullio MA. Association with the cholinergic precursor choline alphoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission // Mech Ageing Dev. — 2006. — V.127(2). — P.173–179. DOI: 10.1016/j.mad.2005.09.017
9	Bartus R.T., Dean III R.L., Beer B., Lippa A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunctions // Science. — 1982. — V.217. — P.408–417. DOI: 10.1126/science.7046051}.	Bartus R.T., Dean III R.L., Beer B., Lippa A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunctions // Science. — 1982. — V.217. — P.408–417. DOI: 10.1126/science.7046051}.
10	De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // ClinTher. — 2003. — vol.25. — P.178–193. PMID: 12637119.	De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // ClinTher 2003; 25: 1:178–193. PMID: 12637119.
11	De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease // BMB Rep. — 2009. — V.42. — P.475–481. DOI: 10.5483/BMBRep.2009.42.8.475	De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease // BMB Rep. — 2009. — V. 42. — P.475–481. DOI: 10.5483/BMBRep.2009.42.8.475
12	Carotenuto A, Rea R, Traini E, Fasanaro A, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial // Journal of Alzheimer's Disease. — 2017. — V.56. — P.805–815. DOI: 10.3233/JAD-160675	Carotenuto A, Rea R, Traini E, Fasanaro A, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial // Journal of Alzheimer's Disease. — 2017. — V. 56(2). — P. 805–815. DOI: 10.3233/JAD-160675
13	Cetinkaya M., Cansev M., Cekmez F., Tayman C., et al. CDP-choline reduces severity of intestinal injury in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis // J Surg Res. — 2013. — V.183. — P.119–128. DOI: 10.1016/j.jss.2012.11.032	Cetinkaya M., Cansev M., Cekmez F., Tayman C., et al. CDP-choline reduces severity of intestinal injury in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis // J Surg Res. — 2013. — V.183. — P.119–128. DOI : 10.1016/j.jss.2012.11.032
14	Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., Rea R., et al. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review // J of Experimental Pharmacology. — 2012. — V.4. — P.163–172. DOI : 10.2147/JEP.S35326	Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., Rea R., et al. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review // J of Experimental Pharmacology. — 2012. — V.4. — P.163–172. DOI : 10.2147/JEP.S35326
15	Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition // Annu Rev Psychol. — 1997. — V.48. — P.649–684. DOI: 10.1146/annurev.psych.48.1.649.	Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition // Annu Rev Psychol. — 1997. — V.48. — P.649–684. DOI: 10.1146/annurev.psych.48.1.649.

16	Gauthier S. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease // CMAJ. — 2002. — V. — 166. — P.616-623. PMID: PMC99406 http://www.cmaj.ca/content/166/5/616	Gauthier S. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease // CMAJ. — 2002. — V.166. — P.616-623. PMID: PMC99406 http://www.cmaj.ca/content/166/5/616
17	Gurun M.S., Parker R., Eisenach J.C., Vincler M. The effect of peripherally administered CDP-choline in an acute inflammatory pain model: The role of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor // Anesth. Anal. — 2009. — V.108. — P.1680-1687. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819dcd08.	Gurun M.S., Parker R., Eisenach J.C., Vincler M. The effect of peripherally administered CDP-choline in an acute inflammatory pain model: The role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor // Anesth. Anal. — 2009. — V.108. — P.1680-1687. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819dcd08.
18	Naderali E.K., Ratcliffe S.H., Dale M.C. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age // American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias. — 2010. — V.24. — P.445-449. DOI: 10.1177/1533317509348208.	Naderali E.K., Ratcliffe S.H., Dale M.C. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age // American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias. — 2010. — V. 24. — P.445-449. DOI: 10.1177/1533317509348208.
19	Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation?// J Neurol Sci. — 2007. — V.257. — P.264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043.	Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation?// J Neurol Sci. — 2007. — V.257. — P.264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043.
20	Parrish W.R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., et al. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine-mediated signalling // Mol Med.- 2008.- V. 14.- P. 567-574. DOI: 10.2119/2008-00079.Parrish.	Parrish W.R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., et al. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine-mediated signalling // Mol Med.- 2008.- V. 14.- P. 567-574. DOI: 10.2119/2008-00079.Parrish.
21	Pinto T., Lanctot K.L., Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms dementia of the Alzheimer's type // Ageing Res Rev.- 2011.- V. 10.- P. 404-412. DOI: 10.1016/j.arr.2011.01.003.	Pinto T., Lanctot K.L., Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms dementia of the Alzheimer's type // Ageing Res Rev.- 2011.- V. 10.- P. 404-412. DOI: 10.1016/j.arr.2011.01.003.
22	Rocchi A., Orsucci D., Tognoni G., Ceravolo R. et al. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects // Current Alzheimer Research. — 2009. — V.6. — P.224-237. DOI : 10.2174/156720509788486644.	Rocchi A., Orsucci D., Tognoni G., Ceravolo R. et al. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects // Current Alzheimer Research. — 2009. — V.6. — P. 224-237. DOI : 10.2174/156720509788486644.
23	Roriz-Filho S.J., Sá-Roriz T.M., Rosset I., Camozzato A.L. et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition // BiochimBiophysActa. — 2009. — V.1792. — P.432-443. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.12.003.	Roriz-Filho S.J., Sá-Roriz T.M., Rosset I., Camozzato A.L. et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition // BiochimBiophysActa. — 2009. — V. 1792. — P.432-443. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.12.003.
24	Schneider L.S. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease // N Engl J Med. — 2012. — V.3. — P.957-959. DOI: 10.1371/journal.pone.0046669.	Schneider L.S. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease // N Engl J Med. — 2012; 3:957-959. DOI: 10.1371/journal.pone.0046669.
25	Tayebati, S.K., Amenta, F. Choline-containing phospholipids: Relevance to brain functional pathways // ClinChem Lab Med. — 2013. — V.51. — P.513-521. DOI: https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0559 .	Tayebati, S.K., Amenta, F. Choline-containing phospholipids: Relevance to brain functional pathways // ClinChem Lab Med. — 2013. — V.51. — P.513-521. DOI: https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0559 .

26	Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats // J Neurol Sci. — 2009. — V.283. — P.187-194. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.349 .	Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats // J Neurol Sci. — 2009. — V.283. — P.187-194. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.349 .
27	Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Stefano A., Sozio P. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat // J Neurol Sci. — 2011. — V.302. — P.49-57. DOI: 10.1016/j.jns.2010.11.028	Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Stefano A., Sozio P. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat // J Neurol Sci. — 2011. — V.302. — P.49-57. DOI: 10.1016/j.jns.2010.11.028
28	Tomassoni D., Avola R., Mignini F., Parnetti L. et al. Effect of treatment with choline alphoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats // Brain Res. — 2006. — V.1120. — P.183-190. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.068 .	Tomassoni D., Avola R., Mignini F., Parnetti L. et al. Effect of treatment with choline alphoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats // Brain Res. — 2006. — V.1120. — P.183-190. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.068 .
29	Trabace L., Coluccia A., Gaetani S. et al. In vivo neurochemical effects of the acetylcholinesterase inhibitor ENA713 in rat hippocampus // Brain Res. — 2000. — V.865. — P.268-271. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02266-6 .	Trabace L., Coluccia A., Gaetani S. et al. In vivo neurochemical effects of the acetylcholinesterase inhibitor ENA713 in rat hippocampus // Brain Res. — 2000. — V.865. — P.268-271. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02266-6
30	Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway // J Clin Invest. — 2007. — V.117. — P.289-296. DOI: 10.1172/JCI30555 .	Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway // J Clin Invest. — 2007. — V.117. — P.289-296. DOI: 10.1172/JCI30555 .
31	Tracey K.J. Reflex control of immunity // Nat Rev Immunol. — 2009. — V.9. — P.418-428. DOI: 10.1038/nri2566 .	Tracey K.J. Reflex control of immunity // Nat Rev Immunol. — 2009. — V.9. — P.418-428. DOI: 10.1038/nri2566 .

Сведения об авторах

Захаров Денис Валерьевич — к.м.н., заведующий отделения реабилитации психоневрологических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗРФ. E-mail: zaharov_dv@mail.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству, руководитель международного отдела, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения реабилитации психоневрологических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗРФ. Email: vladmikh@yandex.ru.

Коцюбинская Юлия Вадимовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗРФ. Email: juliak66@rambler.ru