

Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень

Захаров Д.В., Михайлов В.А.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В статье обсуждается проблема дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) — хронической цереброваскулярной патологии, характеризующейся многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющейся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств. Представлены сведения, касающиеся этиопатогенеза, морфологических и клинических проявлений заболевания, критерии диагностики и принципы лечения ДЭП. Авторы считают, что своевременная полноценная диагностика ДЭ позволяет обеспечить выбор адекватной тактики ведения больного, подбор комплексной терапии, охватывающей весь спектр патогенетических и клинических вариантов этого заболевания и обеспечивающей профилактику осложнений. Своевременное начало лечения позволяет не только улучшить качество жизни пациента, но и существенно продлить период его социальной активности.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, нигерголин.

Problems of cerebral microcirculation as a therapeutic target

Zakharov D.V.¹, Mikhailov V.A.²

The Saint-Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. The problem of discirculatory encephalopathy (DE) — chronic cerebrovascular disease, characterized by multifocal or diffuse brain damage, and manifested a complex neurological and neuropsychological disorders. Presents information concerning the etiology and pathogenesis, morphological and clinical manifestations of the disease, diagnostic criteria and treatment guidelines vascular encephalopathy. The authors consider that modern complete diagnostics of discirculatory encephalopathy allows to implement an adequate tactics of treatment, to choose a complex therapy effective for all spectrum of pathogenetic and clinical variants of the disease as well as to provide prophylactics of DE complications. Timely treatment improves not only the patient's quality of life but considerably prolongs the period of his active social activity.

Key words: discirculatory encephalopathy, brain circulation disorders, nicergoline.

Увеличение продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран сопровождается ростом в популяции числа лиц пожилого и старческого возраста, что влечет за собой распространение хронических форм цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время эта патология доминирует в структуре сосудистых заболеваний головного мозга [1, 9].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — хроническая цереброваскулярная патология, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [2, 10, 11]. 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 и адекватной его профилактики и терапии [1,4]. 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 [5]. Значительное развитие методов нейровизуализации в насто-

ящее время позволяет проводить прижизненное сопоставление клинических и морфологических данных у больных с хроническими нарушениями 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.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен в 1957 г. Г.А. Максудовым, в 1985г. включен в «Классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга» Е.В. Шмидта, отсутствует в Международной классификации болезней (МКБ-10, 1995) и до сих пор вызывает дискуссии в отечественной ангионеврологии [8]. Тем не менее, термин дисциркуляторная энцефалопатия является исторически сложившимся, а в практической неврологии достаточно удобным. Однако, на наш взгляд, некоторые этиопатогенетические моменты требуют уточнения с учетом новых накопленных знаний о цереброваскулярной патологии.

Основой патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии является преимущественно изменение микроциркуляторного русла. И хотя в редких случаях причиной постепенного безинсуль-

ного 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 [7]. Патологические изменения в церебральных артериолах и капиллярах были описаны Фишером в 60-х годах прошлого века. Им были изучены сосуды проксимальных лакунарных инфарктов и обнаружена полная окклюзия перфорирующей артерии, питающей пораженную область. Большинство из этих полных окклюзий были обусловлены «сегментной дезорганизацией артерий» — процессом, характеризующимся неоднородными асимметричными очаговыми изменениями сосудов, приводящим к утрате нормальной архитектуры артериальной стенки и утолщению очень мелких сосудов (40–200 мкм), подобно тем изменениям, которые выявляются в более крупных сосудах у лиц с плохо контролируемой артериальной гипертензией. Был впервые описан процесс липогиалиноза — экстравазация белков плазмы в стенку артериол и за ее пределы и превращение их в фибрин с последующим стенозированием перфорирующей артерии. [2, 23, 24, 25]. Позже были получены свидетельства утраты целостности эндотелия мелких сосудов и ослабление гематоэнцефалического барьера. Как следствие в белом веществе выявляется широкий диапазон изменений, включающий бледность миеллина, расширенные периваскулярные пространства, лакунарные инфаркты, глиоз. [14, 20, 42, 70].

Полученные при томографии изменения вещества головного мозга получили в практической ангионеврологии обобщающее название «признаки дисциркуляторной энцефалопатии».

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии, лежащей в основе ДЭ, традиционно считается артериальная гипертензия [7]. Вместе с тем, некоторые авторы выявили повышение проницаемости эндотелия, измеренное на основании утечки гадолиния при МРТ у лиц с клинически проявившимися «лакунарными» инсультами [64]. Было высказано предположение, что одним из механизмов, лежащих в основе глубоких инфарктов головного мозга, является механизм собственно болезни малых сосудов, а не их эмболическая окклюзия. [31, 32, 63]. Таким образом, наряду с «традиционными» этиологическими факторами риска возрастает значимость генетической детерминанты [31, 32]. Возможно, наряду с классической формой церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), которая является наследственным заболеванием, обусловленным мутацией гена Notch 3 на 19-й хромосоме (локус 19 p 13.1), существует более широкое патогенетическое понятие, характеризующее изменения церебрального микроциркуляторного русла. Вместе с тем на сегодняшний день нет ни одного достоверного исследования, показывающего четкую связь между

морфологическими изменениями микроциркуляции и вероятностью болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона [59].

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, прежде всего адекватная гипотензивная терапия [18, 26, 39, 46]. Однако следует помнить и обращать внимание пациентов, что излишне агрессивное снижение цифр артериального давления, особенно у пожилых больных с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы может быть опасным и вести к обеднению церебрального кровотока [2, 6]. Целевые значения АД у пациентов с сахарным диабетом выше, чем у той же возрастной группы без диабета. Вместе с тем, учитывая патогенетический субстрат дисциркуляторной энцефалопатии в виде поражения микроциркуляторного русла, целесообразно использовать препараты, ориентированные на реактивность мелких церебральных артерий, таких как ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов [62]. Традиционную триаду профилактики прогрессирования ДЭ также составляют применение антитромбоцитарных средств и контроль сахарного диабета [17, 54].

Применение статинов позволяет корректировать гиперлипидемию, замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Однако, наряду с некоторыми недавними исследованиями, в которых показана способность статинов не только снижать риск повторного инсульта, но и тормозить прогрессирование диффузного поражения белого вещества [10; 29], существуют исследования, в которых это не подтверждается [13, 36].

Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия (гепариноиды, холиномиметики). При высоком уровне гомоцистеина целесообразно назначение фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12. Также традиционно для лечения цереброваскулярной патологии широко используются вазоактивные препараты. Однако, для большинства этих или подобных препаратов качественных контролируемых исследований или не проводилось, или не удалось доказать их способность предупреждать новые цереброваскулярные эпизоды или влиять на прогрессирование поражения микроциркуляторного русла. Современное понимание патологического субстрата хронической цереброваскулярной патологии, в том числе дисциркуляторной энцефалопатии, заставляет клиницистов ориентироваться на улучшение состояния мелких церебральных артерий, однако опираться прихо-

дится только на отдельные исследовательские работы, посвященные данной проблеме. Одним из немногих лекарственных средств, обладающих достоверным влиянием на церебральную микроциркуляцию, является Сермион (ницерголин).

Сермион (ницерголин) является нейротропным вазоактивным препаратом, фармакотерапевтическая эффективность которого определяется двумя основными свойствами: альфа-адреноблокирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и прямым воздействием на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Исследования показали, что ницерголин сокращает цереброваскулярное сопротивление сонной артерии и вертебробазиллярной системы, наряду с системным понижением давления [41], а также изменяет церебральную циркуляцию крови и усвоение глюкозы [37]. Интересной особенностью явилось то, что в экспериментальных исследованиях был показан нейропротективный эффект ницерголина при гипоксии, даже в условиях гиперкапнии, когда церебральные сосуды находятся в состоянии дилатации, что свидетельствует о его непосредственном влиянии на паренхиму головного мозга. Этот факт дает преимущество препарату Сермион (ницерголин) относительно большинства сосудистых средств, являющихся вазодилататорами миотропного действия [16]. При изучении состояния микроциркуляции у пациентов с начальными и выраженными когнитивными нарушениями в эксперименте на капиллярах бульбарной конъюнктивы и кожи показало, что под влиянием курсового лечения ницерголином отмечается ускорение кровотока и уменьшение выраженности сладж-синдрома. При этом эффект чаще регистрировался в артериолах и капиллярах и менее четко — в венах. У трети обследованных наблюдалось расширение сопряженных артериол, достигавшее 10% от исходного диаметра, у 15—30% больных (в зависимости от возраста) отмечалось увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади, а у трети пациентов пожилого возраста по данным этого исследования наблюдалось исчезновение или уменьшение периваскулярного отека [60]. В условиях прогрессирующего липогиалиноза и уменьшающегося просвета капилляра улучшить оксигенацию удастся за счет повышения пластичности эритроцитов, что в сочетании с антиагрегантным эффектом приводит к улучшению регионарного мозгового кровотока в ишемизированной ткани. С учетом положительного влияния на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов ницерголин рассма-

тривают в качестве лекарственного средства, снижающего риск развития тромбо-эмболических церебральных осложнений [3, 47, 69].

Кроме того, у ницерголина описано нейротрофическое действие в виде усиления фактора роста нервных клеток (NGF) [27, 43]. Эти свойства, как и нейропротекторные и антиоксидантные качества [15, 55, 56, 57] препарата, могут предотвращать утрату холинергических нейронов. Ницерголин также имеет свойство воздействовать в направлении улучшения церебрального метаболизма, поскольку он стимулирует захват и последующую утилизацию глюкозы и кислорода, что было подтверждено спектроскопией в эксперименте [40]. При этом обнаружены антиоксидантные свойства [57] и тромбоцитоклаустицизм [52]. Ноотропное и антиамнестическое действие ницерголина [61] было подтверждено исследованиями на животных моделях с использованием препаратов, индуцирующих ишемию и амнезию, а позже и на пациентах с сосудистой патологией [19, 37, 52]. Также было доказано, что ницерголин уменьшает токсическое действие глутамата, повышает синтез ацетилхолина в коре и стриатуме, ингибируя АХЭ, уменьшает распад ацетилхолина. Восстанавливает связанное с возрастом снижение уровня ацетилхолина в области гиппокампа и положительно влияет на другие нейротрансмиттерные системы (адренергические, серотонинергические). [66-69].

Резюмируя все вышеперечисленное следует отметить, что Сермион (ницерголин) является на сегодняшний день одним из наиболее ориентированных препаратов не только на восстановление функционирования церебрального микроциркуляторного русла, но и на уменьшение биохимических и электрофизиологических [50-52] последствий гипоперфузии мозговой ткани. Это нашло подтверждение в виде большого количества достоверных исследований, включая метаанализ 11 двойных слепых, плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration в 2001 году, в котором оценивалось изменение симптомов у пожилых пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести [12]. А также улучшение когнитивных и функциональных показателей при болезни Паркинсона [38]. Была подтверждена высокая эффективность при постинсультных когнитивных, двигательных и речевых нарушениях [19, 30, 33, 34, 35, 45, 49, 71]. В исследованиях подтверждена эффективность сермиона в лечении сосудистой и возрастной депрессии [44, 65], а также в лечении нарушений равновесия центрального генеза [21, 22, 28, 48].

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.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе.

- зе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина. — 1997. — 287 с.
3. Виндиш М. Лекарства, усиливающие когнитивные функции (ноотропы). — М.: ЭБЕ-ВЕ. — 2001. — С. 23.
 4. Дамулин И.В., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации — М.: РКИ Северпресс. — 2001. — 32 с.
 5. 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 — 1997. — Т. 97. — №5. — С. 15-18.
 6. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями / Дисс. канд. мед. наук. — М., 1996.
 7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — №3. — С. 40-46.
 8. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium medicum. — 2007. — № 8. — С. 47-53.
 9. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С. Сосудистые заболевания головного мозга. — СПб. — 1998. — 160 с.
 10. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практического врача. — 6-е изд. — М.: Медпресс-информ. — 2008. — 1080 с.
 11. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. — М. — 2000. — 32 с.
 12. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., et al. Nicergoline in mild to moderate dementia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1989 Apr; 37 (4): 295-302
 13. Benavente O.R., White C.L., Pearce L. et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. — *IntJStroke*. — 2011. — Vol. 6. — P. 164-175.
 14. Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., Thore C.R., Anstrom J.A. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis / *Neurol Sci*. — 2002. — Vol. 203. — P. 159-163.
 15. Caraci F., Chisari M., Frasca G., et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against (3-amyloid toxicity. — *Brain Res*. — 2005. — Vol. 1047. — P. 30-37.
 16. Cattabeni F. Protein kinase C in synaptic plasticity: A molecular target in the treatment of cognitive disorders. — *Dement Geriatr Cogn Dis*. — 1997. — Vol. 8. — P. 6-11.
 17. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. — *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 29-35.
 18. 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.
 19. Elwan O., Helmy A.A., Tamawy M.E., et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. — *J Int Med Res*. — 1995. — Vol. 23. — P. 154-166.
 20. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. — *Neurology*. — 1993. — Vol. 43. — P. 1683-1689.
 21. Felisati G., Battaglia A., Papini M.G., et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. — *Clin Drug Invest*. — 2002. — Vol. 22. — P. 731-740.
 22. Felisati G., Pignataro O., Di Girolamo A., et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients: a review. — *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. — 2004. — Vol.9. — P.163-170.
 23. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. — *Acta Neuropathol*. — 1968. — Vol. 12. — P. 1-15.
 24. Fisher C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. — *Neurology*. — 1965. — Vol.15. — P. 774-784.
 25. Fisher C.M. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage/ *Neuropathol Exp Neurol*. — 1971. — Vol. 30. — P. 536-550.
 26. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trail // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — P. 1347-1351.
 27. Giardino L., Giuliani A., Battaglia A., et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion®). — *Neuroscience*. — 2002. — Vol.109. — P.487-497.
 28. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. — *Brain Res*. — 2002. — V. 929. — P. 76-86.
 29. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. *Stroke and Alzheimer disease* // *J. Appl. Physiol*. — 2006. — V. 100. — P. 328-335.
 30. Iwakuma H., Suenaga R., Hachimine K., et al. The significance of continuous administration of drugs, which improve cerebral circulation and metabolism, in the chronic stage of cerebral infarction and the usefulness of nicergoline for chronic-stage cerebral infarction. — *Pharma Medica*. — 2001. — V. 19. — P. 179-188.
 31. Jackson C.A., Hutchison A., Dennis M.S. et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? — *Stroke*. — 2010. — V. 41. — P. 624-629.
 32. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. — *Stroke*. — 2005. — V. 36. — P. 891-901.
 33. Kamizaki Y. Sermion® (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular dis-

- ease. — *Pharma Medica*. — 2004. — V. 22. — P. 169-175.
34. Katsumata T., Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. — *Nippon Rinsho*. — 2006. — V. 64. — V. 8. — P. 81-84.
 35. Kohashi N., Sakatani T., Kumon Y., et al. Quality of Life (QoL) of elderly cerebrovascular disorder patients treated with a combination of rehabilitation training and nicergoline [abstract]. — *J Hyogo Med Assoc*. — 1997. — V. 39. — P. 136.
 36. Lavalley P.C., Labreuche J., Gongora-Rivera F. et al. Placebo-controlled trial of high-dose atorvastatin in patients with severe cerebral small vessel disease. — *Stroke*. — 2009. — V. 40. — P. 1721-1728.
 37. Le Poncin-Lafitte M., Grosdemouge C., Duterte D., et al. Simultaneous study of haemodynamic, metabolic and behavioural sequelae in a model of cerebral ischaemia in aged rats: effects of nicergoline. — *Gerontology*. — 1984. — V.30. — P.109-119.
 38. Martucci N., Borromei A., Costa P., et al. Nicergoline in Parkinson's disease: a multicentre double-blind placebo controlled study [abstract]. XIV World Congress of Neurology. — 1989. — Oct 7-22, New Delhi.
 39. 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.
 40. Miccheli A., Puccetti C., Capuani G., et al. [1-13C] Glucose entry in neuronal and astrocytic intermediary metabolism of aged rats: a study of the effects of nicergoline treatment by NMR spectroscopy. — *Brain Res*. — 2003. — V.966. — P.116-125.
 41. Mirzoyan R.S., Ganshina T.S., Pukhalskaya T.G., et al. Effects of nicergoline in experimental models related to pathogenesis of migraine. — *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. — 1989. — V.11. — P.671-676.
 42. Nag S. Blood-brain barrier permeability using tracers and immuno-histochemistry. — *Methods Mol Med*. — 2003. — V.89. — P.133-144.
 43. Nishio T., Sunohara N., Furukawa S. et al. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. — *Jpn J Pharmacol*. — 1998. — V.76. — P.321-323.
 44. Nishiyama Y., Komaba Y., Mizumura S., et al. Antidepressive effect of nicergoline on patients with mild post-stroke depression. — *J Cereb Blood Flow Metab*. — 2005. — V. 17. — P. 11-16.
 45. Novellini R., Battaglia A., Pamparana F. Rehabilitation training and drug treatment in after stroke patients: a comparison between nicergoline and piracetam [abstract]. XIV World Congress of Neurology. — 1989. — Oct 7-22; New Delhi.
 46. Oveisgharan S., Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia // *Arch. Neurol*. 2010. V. 67. P. 187-192
 47. Pogliani E., Delia Volpe A., Ferrari R., et al. Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline: a double-blind study. — *Farmaco LPrat J*. — 1975. — V.30. — P. 630-640.
 48. Rampello L., Drago F. Nicergoline facilitates vestibular compensation in aged male rats with unilateral labyrinthectomy. — *Neurosci Lett*. — 1999. — V. 267. — P. 93-96.
 49. Sakamoto S., Katayama Y. Cerebral circulation- and metabolism-ameliorating drug (Sermion) [abstract]. — *J Adult Dis*. — 2005. — V.35. — P.94.
 50. Saletu B., Anderer P., Scmlitseh H.V. Relations between symptomatology and brain function in dementias: double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping studies with nicergoline. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 1997. — V.1. — P.12-21.
 51. Saletu B., Griinberger J., Linzmayer L., et al. Brain protection of nicergoline against hypoxia: EEG brain mapping and psychometry. — *J Neural Transm*. — 1990. — V. 2. — P. 305-325.
 52. Saletu B., Paulus E., Linzmayer L., et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. — *Psychopharmacology (Berl)*. — 1995. — Vol. 117. — P. 385-395.
 53. Schindler U., Rush D.K., Fielding S. Nootropic drugs: animal models for studying effects on cognition. *Drug Dev Res* 1984; 4: 567-76; Elwan O, Helmy AA, Tamawy ME, et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. — *J Int Med Res*. — 1995. — V. 23. — P. 154-166.
 54. Seshadri S., Wolf P.A., Beiser A. et al. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. — *Neurology*. — 2004. — V. 63. — P. 1591-1599.
 55. Sortino M.A., Battaglia A., Pamparana F., et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. — *Eur J Pharmacol*. — 1999. — V. 368. — P. 285-290.
 56. Tanaka M., Yoshida T., Sotomatsu A., et al. Inhibitory effect of nicergoline on production of active oxygen species by neutrophils and auto-oxidation of brain tissue [abstract]. — *Rinsho Shinkeigaku*. — 1997. — V. 37. — P. 1229.
 57. Tanaka M., Yoshida T., Okamoto K., et al. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and super-oxide production of neutrophils in rats. — *Neurosci Lett*. — 1998. — V. 248. — P. 68-72
 58. Tanaka M., Yoshida T., Okamoto K. Inhibitory effect of nicergoline on superoxide (O₂O) production by cultured microglia (MG) [abstract]. — *Rinsho Shinkeigaku*. — 1999. — V. 39. — P. 299.
 59. Van Norden et al. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC*. — *Neurology*. — 2011. — V. 11. — P. 29.
 60. Vesel'skiĭ ISh, Sanik AV. The correction of microcirculatory disorders in patients with circulatory encephalopathy. — *Vrach Delo*. — 1991. — №7. — P.85-87.
 61. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Garibova T.L., et al. Effect of nicergoline on learning and memory. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1988 Jul; 10 (7): 431-5

62. Walters M., Muir S., Shah I. *Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction // Stroke.* — 2004. — V. 35. — P. 1899–1902.
63. Wardlaw J.M. *Differing risk factors and outcomes in ischemic stroke subtypes: focus on lacunar stroke.* — *FutureNeurol.* — 2011. — V.6. — P. 201–222.
64. Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage P. *Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction.* — *Ann Neurol.* — 2009. — V. 65. — P. 194–202.
65. Watanabe A., Ikejiri Y., Takeda M. *Nicergoline augmentation treatment of late onset depression.* — *Psychogeriatrics.* — 2003. — V.3. — P. 115–118.
66. Winblad B. *Altered neurotransmission and signal transduction: Targets for nicergoline treatment.* — *Dement Geriat Cogn Dis.* — 1997. — V.8. — P. 2–5.
67. Winblad B., Bonura M.L., Rossini B.M. *et al. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. A European multicentre trial.* — *Clin Drug Invest.* — 2001. — V.21. — P. 621–632.
68. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. *et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential.* — *CNS Drugs.* — 2000. — V.14. — P. 267–287.
69. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. *et al. Therapeutic use of nicergoline.* — *Clin Drug Invest.* — 2008. — V. 28. — P. 533–552.
70. Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. *Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities.* — *Neurology.* — 2008. — V. 71. — P. 804–811.
71. Zylberman M.R., Fontana M., Dolce G. *Effects of nicergoline on learning, mood and behaviour in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: Kugler J, Agnoli A, editors. Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline.* — Amsterdam: *Excerpta Medica.* — 1988. — P. 57–63.

Сведения об авторах

Захаров Денис Валерьевич — к.м.н., врач-невролог, заведующий отделением реабилитации больных с психосоматической патологией НИПНИ 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 НИПНИ им. В.М. Бехтерева, руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями. E-mail: vladmikh@yandex.ru