

УДК 616.8-005-08 : 615.272

С. Г. Бурчинский

АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

С. Г. Бурчинський

Астенічний синдром та цереброваскулярна патологія: можливості комплексної фармакотерапії

S. G. Burchinsky

Asthenic syndrome and cerebrovascular pathology: possibilities of pathogenetic pharmacotherapy

В статье рассмотрены медико-социальные, патогенетические и фармакотерапевтические аспекты астенического синдрома в неврологической практике в рамках нарушений мозгового кровообращения. Особое внимание уделено центральным нейрометаболическим и нейромедиаторным механизмам развития астении. Проанализированы современные критерии выбора адекватного лекарственного средства с целью реализации стратегии патогенетической фармакотерапии астенического синдрома. Подробно рассмотрены преимущества использования с данной целью фитопрепаратов нейротропного действия и, в частности, препаратов гинкго билоба. Обосновано применение в качестве оптимального инструмента лечения астении при цереброваскулярной патологии препарата Билобил Интенс с точки зрения его комплексного клинко-фармакологического эффекта и критериев безопасности.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология; астенический синдром; фитопрепараты; препараты гинкго; Билобил

В статті розглянуті медико-соціальні, патогенетичні та фармакотерапевтичні аспекти астеничного синдрому в неврологічній практиці в рамках порушень мозкового кровообігу. Особливу увагу приділено центральним нейрометаболічним і нейромедіаторним механізмам розвитку астенії. Проаналізовані сучасні критерії вибору адекватного лікарського засобу з метою реалізації стратегії патогенетичної фармакотерапії астеничного синдрому. Детально розглянуті переваги використання із зазначеною метою фітопрепаратів нейротропного типу дії і, зокрема, препаратів гінкго білоба. Обґрунтовано застосування як оптимального інструменту лікування астенії при цереброваскулярній патології препарату Білобіл Інтенс з точки зору його комплексного клініко-фармакологічного ефекту та критеріїв безпеки.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія; астеничний синдром; фітопрепарати; препарати гінкго; Білобіл

In the paper medico-social, pathogenetical and pharmacotherapeutic aspects of asthenic syndrome in neurological practice in patients with brain circulation' disturbances have been looked. A main attention paid to central neurometabolic and neurotransmitter mechanisms of asthenia' development. A modern criteria of choice of adequate drug with the purpose — realization of pathogenetical pharmacotherapy of asthenic syndrome have been analyzed. Advantages of use with this purpose the neurotropic phyto-drugs and especially drugs from Ginkgo biloba have been looked in details. Use as an optimal instrument of asthenia' in cerebrovascular pathology treatment the drug Bilobil Intens has been grounded based on the point of view of its complex clinico-pharmacological effect and safety criteria.

Key words: cerebrovascular pathology; asthenic syndrome; phyto-drugs; drugs from ginkgo biloba; Bilobil

Астенический синдром в настоящее время является одной из ведущих медико-социальных проблем. Распространенность астении в популяции чрезвычайно высока. До 60 % всех жалоб больных, предъявляемых при первичном обращении, связаны с теми или иными проявлениями астении [18]. При этом чрезвычайно велико и социально-экономическое значение астении (расходы на лечение, оплата нетрудоспособности, снижение эффективности труда и др.), а также ее психологическая роль (влияние на социальные и личностные контакты, десоциализация и др.). Поэтому проблема эффективной диагностики и лечения астенического синдрома выходит сегодня на одно из первых мест в медицине и фармакологии.

Астения, или состояние нервно-психической и физической слабости проявляется повышенной утомляемостью, ослаблением или утратой способности к продолжительному физическому или умственному напряжению, эмоциональной лабильностью, мотивационными и сексуальными расстройствами, нарушениями сна, снижением аппетита, памяти, внимания, гиперестезией (повышенной чувствительностью). При этом конкретные симптомы астении могут варьировать в зависимости от формы и/или стадии патологического процесса, реактивного состояния, возраста и т. д. [9].

В ангионеврологии астенический синдром является одним из наиболее характерных клинических проявлени-

ний как при острых (восстановительный период после инсульта), так и при хронических (дисциркуляторная энцефалопатия) нарушениях мозгового кровообращения [6, 23], существенно отягчающим течение и прогноз заболевания. Описаны десятки симптомов, составляющие астению на почве цереброваскулярных расстройств, однако наиболее типична следующая триада: собственно астения (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение памяти и внимания, эмоциональная лабильность, раздражительность, гиперестезии и т. д.) в сочетании с когнитивными расстройствами и нарушениями сна [1]. В свою очередь, выделяют три формы астенического синдрома: гиперстеническую, раздражительной слабости и гипостеническую, которые рассматривают либо как последовательные стадии астенического синдрома, либо в качестве самостоятельных его форм [27].

Астения — в целом синдром неспецифический. По современным представлениям, астенический синдром является одним из наиболее характерных проявлений так называемых «болезней цивилизации». Именно развитие цивилизации непрерывно стимулирует появление все большего количества качественно новых патогенных факторов, с одной стороны, и резкое изменение условий воздействия традиционных их разновидностей, с другой. Данный процесс значительно ускорился за последние десятилетия и оказывает существенное влияние на эффективность использования нозологического принципа в медицине, «размывая» цепочку: конкретная причина —

специфический патогенез и клинические проявления — нозологическая форма — соответствующее этиотропное и патогенетическое лечение [13]. В связи с этим в случаях «болезней цивилизации» в определенной степени затруднительно использовать традиционные методы диагностики и терапии, основанные на нозологическом принципе.

Таким образом, астенический синдром можно рассматривать как патологически измененную реакцию адаптации нервной системы в ответ на физические и психические перегрузки, интоксикации, травмы и т. д. Важнейшее место в этом перечне занимают сосудистые расстройства.

Вместе с тем, в практической медицине, и в частности в ангионеврологии, еще не сформировалось отношение к астеническому синдрому как отдельной, исключительно важной проблеме, имеющей общеклиническое значение и заслуживающей специфической терапии вне зависимости от конкретной нозологии или состояния, в рамках которых данный синдром наблюдается. Особенно важно подчеркнуть, что патогенез астенического синдрома при различных заболеваниях имеет ряд общих черт; однако его развитие может происходить вполне автономно и независимо от клинической картины конкретного заболевания.

В последнее время существенно вырос интерес к биохимическим маркерам астенического синдрома. Хотя многие аспекты патогенеза последнего остаются недостаточно выясненными, оказалось, что в основе его развития лежат два принципиальных фактора: 1) выявленная в эксперименте активация перекисного окисления липидов, приводящая к накоплению свободных радикалов и гидроперекисей в ткани мозга, а в крови — гидроперекисей и малонового диальдегида, причем последнее подтверждено также и в клинических исследованиях; 2) активация в результате тканевой гипоксии анаэробных путей метаболизма в ткани мозга и мышцах [2, 33]. При этом обращает на себя внимание, что биохимические изменения в мозге при моделировании астенических состояний весьма близки к таковым, развивающимся при хроническом стрессе или старении [12, 20].

Ведущим **нейрометаболическим** механизмом развития астении является гипоксия, приводящая к энергодефициту нейрональных структур, ослаблению биосинтеза макроэнергических соединений, нарушениям тканевого дыхания и, наконец, к активации процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран [4, 6]. В итоге выявляется принципиальное сходство нейрометаболических механизмов, лежащих в основе развития нейрональных нарушений при ишемии мозга и при формировании астенического синдрома. Также находит свое объяснение с нейрхимической точки зрения и феномен ухудшения неврологической симптоматики в рамках цереброваскулярной патологии при развитии сопутствующего астенического синдрома [16].

Однако, не меньшую роль в упомянутых процессах играют и **нейромедиаторные** нарушения.

Известно, что ведущее значение в развитии когнитивных сдвигов, как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии, имеет ослабление холинергических процессов на всех уровнях синаптической регуляции [8, 21]. Аналогично, не подлежит

сомнению и роль ослабления функций биогенных аминов — норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в формировании психоэмоционального дисбаланса при упомянутых заболеваниях, в частности в структурах ретикулярной активирующей системы (РАС) мозга, нарушения деятельности которой и тесно с ней связанных структур лимбической системы являются важнейшим компонентом патогенеза астенического синдрома.

РАС представляет собой сложное комплексное многозвенное образование, обеспечивающее передачу восходящих активирующих импульсов от спинного мозга через нейроны ствола к подкорковым структурам (таламусу, гипоталамусу) и далее, через соответствующие таламокортикальные пути, — к коре больших полушарий, а также к мозжечку [19]. По современным представлениям, РАС является ведущим компонентом, своеобразным «дирижером» регуляции энергетического потенциала организма [16]. РАС участвует в обеспечении двигательной активности, регуляции эндокринной и вегетативной нервной систем, сенсорной сферы, когнитивных функций. При этом важную функциональную роль играют и взаимосвязи ретикулярной и лимбической систем, прежде всего с гиппокампом — ключевым центром регуляции когнитивных процессов и эмоциональных реакций. РАС в самом широком смысле этого понятия координирует процессы нейрогуморальной и психической регуляции. Отмеченная координация обеспечивается через активность различных нейромедиаторных систем, из которых ведущую роль играют холинергическая и адренергическая, а также дофамин- и серотонинергическая медиация. Известна, в частности, ведущая роль ацетилхолина в обеспечении памяти и когнитивных функций, а биогенных аминов — в регуляции эмоций, вегетативной и эндокринной систем, поддержании биоритмов и др. [25].

Нарушение баланса нейромедиаторных систем в пределах РАС и, в первую очередь, ослабление активирующего влияния на высшие корковые центры приводит к развитию соответствующего астенического симптомокомплекса, связанного с нарушением центральной регуляции энергообеспечения нейронов различных структур мозга, в том числе и формирующих РАС.

Таким образом, общность ведущих нейрхимических механизмов формирования патологического симптомокомплекса при цереброваскулярных заболеваниях и проявлений астенического синдрома делает понятным частоту развития последнего в рамках различных форм нарушений мозгового кровообращения.

В связи с этим представляется обоснованной общность ряда критериев выбора лекарственного средства — инструмента нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии при цереброваскулярной патологии и инструмента коррекции астенического синдрома, а именно:

- 1) наличие специфического антигипоксического и антиоксидантного действия;
- 2) возможность коррекции нейромедиаторного дисбаланса;
- 3) наличие специфического антиастенического действия;
- 4) влияние на когнитивную и психоэмоциональную сферу;
- 5) высокая степень безопасности;

б) наличие минимального потенциала межлекарственного взаимодействия.

Кроме того, для терапии астенического синдрома в рамках ангионеврологии необходимым условием является параллельная нормализация мозгового кровотока.

В целом, в наибольшей степени соответствуют упомянутым критериям препараты из группы ноотропных и вазотропных средств.

Вместе с тем, проблема сочетанного, равноэффективного ноотропного и вазотропного воздействия в рамках монотерапии до сегодняшнего дня практически оставалась нерешенной в связи с: а) отсутствием оптимально сбалансированного действия у большинства известных ноотропных и вазотропных средств; б) недостаточной выраженностью клинического ответа на нейрометаболическую фармакотерапию у многих пациентов с цереброваскулярной патологией; в) развитием в той или иной степени побочных эффектов данных средств и, в итоге, ухудшением комплаенса.

Исходя из вышесказанного, следует признать вполне оправданным интерес фармакологов и клиницистов к использованию альтернативных ноо- и вазотропных препаратов, не уступающих по эффективности известным средствам данных групп химической природы, но превосходящих их по критериям эффективности и переносимости и, в ряде случаев, по широте терапевтического применения.

В этой связи следует отметить, что одним из наиболее перспективных направлений в лечении астенического синдрома и цереброваскулярной патологии в целом является фитотерапия.

Учитывая сочетание мягкого и, вместе с тем, клинически значимого фармакологического эффекта, безопасности, хорошей переносимости и доступности большинства растительных лекарственных средств, уже сама по себе возможность эффективной фитотерапии нейрометаболических и сосудистых нарушений представляется весьма перспективной. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40 % населения европейских стран и США [27]. Таким образом, создается возможность удовлетворения потребностей современного общества в средствах природного происхождения, завоевавших широкую популярность в различных странах.

Одними из наиболее своеобразных и перспективных инструментов фармакотерапии астенического синдрома в неврологической практике следует назвать препараты гинкго.

Препараты гинкго известны в народной восточной медицине с древнейших времен, но в качестве официально утвержденных лекарственных средств стали применяться только с 1960-х гг. За сравнительно небольшой отрезок времени в результате многочисленных экспериментальных исследований были выявлены многие стороны их уникального, комплексного механизма действия и доказана их клиническая эффективность при широком круге патологических процессов, определяемая свойствами стандартизированного сухого экстракта листьев гинкго. Основные биологические эффекты препаратов гинкго определяются следующими основными фармакологическими эффектами:

- а) антиоксидантный;
- б) мембраностабилизирующий;
- в) нейромедиаторный;
- г) нейротрофический;

д) вазотропный (вазорегулирующий и антиагрегантный).

При этом важно подчеркнуть, что механизмы реализации упомянутых эффектов существенно отличаются от большинства других ноотропных и вазотропных средств (пирацетама, ницерголина, винпоцетина, циннаризина и др.), прежде всего: 1) комплексностью; 2) сбалансированностью; 3) физиологичностью [5].

Даже при беглом взгляде на перечень основных эффектов экстракта гинкго бросается в глаза их влияние на основные механизмы развития астенического синдрома.

Рассмотрим упомянутые эффекты подробнее.

Антиоксидантное действие. Уникальной особенностью экстракта гинкго является свойственное ему как прямое, так и непрямое влияние на процессы свободно-радикального окисления, активизирующиеся при всех формах цереброваскулярной, нейродегенеративной и психосоматической патологии.

Флавоноиды, входящие в состав экстракта гинкго, обладают способностью нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [15]. Непрямое антиоксидантное действие экстракта гинкго определяется его свойствами угнетать образование свободных радикалов в митохондриях, повышать активность физиологической антиоксидантной защитной системы — супероксиддисмутазы и каталазы. Также важным аспектом действия экстракта гинкго представляется возможность направленной антиоксидантной защиты митохондрий — клеточной структуры, определяющей энергетический потенциал клетки и реализацию процессов биосинтеза [30]. Известно, что повреждение митохондрий играет ключевую роль в инициации механизмов развития астенического синдрома [33]. В результате нормализующего влияния экстракта гинкго на функции митохондрий происходит накопление макроэргических фосфатов — фундамента биоэнергетики мозга.

Упомянутые защитные эффекты экстракта гинкго наиболее выражены в гиппокампе и таламусе, т. е. в регионах ЦНС, ответственных за полноценное функционирование РАС. Также важно отметить, что эти эффекты носят дозозависимый характер, т. е. усиливаются при повышении дозы препарата [31].

Учитывая роль гиппокампа в реализации когнитивных функций, важно подчеркнуть наличие прямого нейропластического действия экстракта гинкго в отношении нейронов гиппокампа и увеличения числа межнейронных связей, что позволяет говорить о нем как о своеобразном «активаторе» познавательной сферы [3].

Нейромедиаторное действие экстракта гинкго, прежде всего, связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации и, в частности, со стимуляцией обратного захвата холина в синапсоммах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [3] — регионах мозга, прямо связанных с реализацией когнитивных и психоэмоциональных функций. Также выше упоминалось о роли ослабления холинергических процессов в развитии астенического синдрома. Кроме того, экстракт гинкго обладает направленным активирующим воздействием и на адрено- и серотонинергические процессы [3, 22], т. е. влияет на фундаментальные механизмы развития астении.

Вазотропное действие экстракта гинкго включает наличие у него: а) вазорегулирующего; и б) реологического эффектов.

Важнейшей особенностью регуляции сосудистого тонуса под влиянием экстракта гинкго является нормализация процессов микроциркуляции, т. е. звена мозговой гемодинамики, наиболее тесно сопряженного с нейрометаболическими процессами. Данный экстракт активирует кровообращение в мозге, прежде всего — на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость. Уникальной особенностью экстракта гинкго следует назвать способность повышать венозный тонус, что отличает его от подавляющего большинства вазотропных средств. В результате активируются и приток, и отток крови в тканях головного мозга, уменьшаются проявления циркуляторной гипоксии, улучшается питание нервных клеток. В итоге, вазотропное действие экстракта гинкго способствует дальнейшей активации биоэнергетических процессов в нейронах, дополняя и усиливая его нейрометаболические антиастенические эффекты [17, 24].

Таким образом, препараты гинкго, по сравнению с другими ноо- и вазотропными средствами, максимально подходят в качестве инструмента патогенетической терапии астенического синдрома в ангионеврологии. Этот вывод нашел свое подтверждение в клинической практике.

У пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция) [7, 10, 11, 17, 29], в восстановительном периоде инсульта [32], а также при начальных нарушениях мозгового кровообращения [14] было выявлено, наряду с хорошо известным положительным влиянием на неврологическую и когнитивную сферу, выраженное антиастеническое действие при оценке по шкале ШАС, а также значительное повышение умственной и физической работоспособности и улучшение психоэмоционального состояния. В конечном итоге, лечение препаратами гинкго непосредственно способствует повышению качества жизни пациентов, в интегральной оценке которого уменьшение проявлений физической и умственной астении играет ключевую роль [11].

Важнейшим результатом проведенных исследований экстракта гинкго явилось установление его исключительно высокой безопасности, сопоставимой с плацебо и существенно превосходящей по данному критерию практически все препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия. Побочные эффекты отмечались крайне редко (менее 1 на 30 млн доз) и выражались только в виде незначительных диспепсических расстройств, головной боли и кожных аллергических реакций. Кроме того, экстракт гинкго практически лишен риска передозировки и потенциала межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять его в рамках полипрагмазии, практически неизбежной в ангионеврологии [26].

В итоге, применение препаратов гинкго сегодня можно рассматривать как патогенетически обоснованную фармакотерапию астенического синдрома при различных формах цереброваскулярной патологии.

Одним из наиболее известных и популярных препаратов гинкго в Украине является Билобил производства компании КРКА (Словения) и содержащий стандартизированный высокоочищенный экстракт гинкго.

С целью расширения применения препаратов гинкго в неврологической практике, повышения эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, компанией КРКА был разработан и внедрен в практику высокодозовый препарат гинкго — Билобил Интенс, содержащий в 1 капсуле 120 мг экстракта листьев гинкго билоба, и в настоящее время он представлен в Украине. Следует подчеркнуть, что путем применения препарата Билобил Интенс 120 мг получена основная доказательная база эффективности применения экстракта гинкго при астеническом синдроме в рамках сосудистых заболеваний головного мозга [7, 10, 11]. Учитывая крайнюю ограниченность выбора действенных инструментов направленной фармакотерапии астении в целом, и в ангионеврологии в частности, дальнейшее расширение сферы применения препаратов гинкго, и особенно высокодозовой формы — препарата Билобил Интенс 120 мг, может способствовать реальному улучшению клинического прогноза и качества жизни пациентов в ангионеврологической практике.

Список литературы

1. Аведисова А. С. Антиастенические препараты как средства первого выбора при астенических расстройствах / А. С. Аведисова // Міжнародний неврологічний журнал. — 2007. — № 1. — С. 101—104.
2. Александровский Ю. А. Неврозы и перекисное окисление липидов / Александровский Ю. А., Поюровский М. В., Незнамов Г. Г. — М.: Наука, 1991. — 141 с.
3. Арушанян Э. Б. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Эксп. клин. фармакол. — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57—63.
4. Бурчинский С. Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции / С. Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 1 (46). — С. 15—18.
5. Бурчинский С. Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы / С. Г. Бурчинский // Нов. мед. фарм. — 2011. — № 360. — С. 5—10.
6. Віничук С. М. Гострий ішемічний інсульт / С. М. Віничук, М. М. Прокопів. — К.: Наукова думка, 2006. — 286 с.
7. Грибачева И. А. Влияние препарата Билобил Форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1—2-й стадии: клинико-нейропсихологическое исследование / Грибачева И. А., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. // Нов. мед. фарм. — 2008. — № 243. — С. 9—12.
8. Кистлер Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга / Кистлер Дж. Ф., Роппер А.-Х., Мартин Дж. Б. // Внутренние болезни. Кн. 10. — М.: Медицина, 1997. — С. 44—106.
9. Лебедев М. А. Усталость и ее проявления / Лебедев М. А., Палатов С. Ю., Ковров Г. В. // Нов. мед. фарм. — 2014. — № 9—10. — С. 14—16.
10. Марута Н. А. Применение Билобила форте в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (аспекты эффективности и безопасности) / Н. А. Марута, И. А. Явдак // Междунар. неврол. журн. — 2009. — № 4. — С. 34—44.
11. Мищенко Т. С. Билобил Интенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией / Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. // Міжнародний неврологічний журнал. — 2012. — № 6. — С. 9—14.
12. Старение мозга / под ред. В. В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
13. Хитров Н. К. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии / Н. К. Хитров, А. Б. Салтыков // Клин. мед. — 2003. — № 1. — С. 5—11.
14. Шахпаронова Н. В. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков // Ліки України. — 2010. — № 9. — С. 54—56.

15. The antioxidant activity of standartized extract of Ginkgo biloba (Egb 761) in rats [Bridi R., Crossetti F. P., Steffen V. M. et al.] // *Phytother. Res.* — 2001. — Vol. 15. — P. 449—451.
16. Chambers F. J. Pathophysiology of brain: neurotransmitter — vascular interactions / F. J. Chambers // *Brain: from pathophysiology — to pathology.* — Washington : Univ. Press, 2006. — P. 263—283.
17. De Feudis F. V., Drieu K. Stress-activating and vigilance-enhancing actions of EGb 761 / F. V. de Feudis, K. Drieu // *Drug Dev. Res.* — 2004. — Vol. 62. — P. 1—25.
18. Ferreri M. Fatigue in primary care / M. Ferreri // *Presse Med.* — 1997. — Vol. 49. — P. 79—82.
19. Feuerstein C. Donnees neurophysiologiques de la fatigue. Role du systeme reticulaire activateur / C. Feuerstein // *Entr. Bichat. Ther.* — 1992. — Vol. 1. — P. 11—19.
20. Frolkis V. V. Stress-age syndrome / V. V. Frolkis // *Mech. Ageing & Develop.* — 1993. — Vol. 63. — P. 93—108.
21. Hock C. Biochemical aspects of dementia / C. Hock // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2003. — Vol. 5. — P. 27—34.
22. Huquet F. Decreased cerebral 5-HT 1a receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (Egb 761) / Huquet F., Drieu K., Piriou K. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 46. — P. 316—318.
23. Jordan A. L. Chronic fatigue syndrome in neurological practice / Jordan A. L., Peters M., Tollenback R. // *N. Y. Rev. Clin. Neurol.* — 2006. — Vol. 15. — P. 124—138.
24. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts / E. Koch // *Phytomedicine.* — 2005. — Vol. 12. — P. 10—16.
25. Lukas P. Neurotransmitter balance in nervous disorders / P. Lukas, A. F. Klein // *Nervous disorders in general practice.* — Philadelphia : Laizer e. a., 2003. — P. 342—391.
26. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers / [Markowitz J. S., Donovan J. L., DeVane C. L. et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 576—581.
27. Marks I. E. Cure and care of neurosis / I. E. Marks. — N. Y. : J. V. Scott Med. Found., 2001. — 429 p.
28. McCabe S. Complimentary herbal and alternative drugs in clinical practice / S. McCabe // *Perspect. Psychiat. Care.* — 2002. — Vol. 38. — P. 98—107.
29. Napryeyenko O. GINDEM-NP study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / O. Napryeyenko, I. Borzenko // *Arzneimittelforschung.* — 2007. — Vol. 57. — P. 4—11.
30. Ginkgo biloba extract EGb 761 protects against mitochondrial aging in the rat brain and in the liver / [Sastre J., Lloret A., Borrás C. et al.] // *Cell. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 48. — P. 685—692.
31. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease / [Tchantchou F., Xu Y., Wu Y. et al.] // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21. — P. 2400—2408.
32. Meta-analysis of traditional chinese patent medicine for ischemic stroke / [Wu B., Liu M., Liu H. et al.] // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 1973—1977.
33. Wurtman N. J. Brain biochemical markers of neurotic disorders / N. J. Wurtman // *Appl. Biol. Chem. & Cytochem.* — 2000. — Vol. 4. — P. 198—204.

Надійшла до редакції 30.03.2015 р.

БУРЧИНСКИЙ Сергей Георгиевич, кандидат медицинских наук, руководитель Отдела информационного анализа и руководитель Международных научных программ Государственного учреждения «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев; e-mail: bsg@geront.kiev.ua
BURCHINSKY Sergiy, MD, PhD, Head of the Department of Information Analysis and Head of Institute International Research Program of State Institution "Institute of Gerontology named by D. F. Chebotarev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; e-mail: bsg@geront.kiev.ua