

Новая стратегия лечения когнитивных нарушений

Н.К. Свиридова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Начальным проявлением нарушения памяти являются легкие когнитивные расстройства, характеризующиеся незначительными признаками ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных о наличии синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией (в том числе медикаментозной), депрессией или умственной отсталостью. Выраженность когнитивного дефицита у больных с цереброваскулярной патологией в большей степени коррелирует не с территориальными инфарктами, вызванными поражением крупных мозговых артерий, а с микроваскулярной патологией (микроинфарктами, множественными лакунарными инфарктами, микрокровоизлияниями), а также с церебральной атрофией, которая может быть следствием сосудистого поражения мозга и специфического нейродегенеративного процесса. Поскольку эффективных лекарственных препаратов для лечения стойких когнитивных нарушений в настоящее время не существует, альтернативой может быть стратегия ослабления развития когнитивных нарушений и их прогрессирования. Мемокор сочетает в себе эффекты растительных компонентов, входящих в его состав (экстракты плодов боярышника, пуэарии лопастной и гинкго билоба) и пирацетам. Каждая из составляющих препарата Мемокор является активным лекарственным веществом с доказанной эффективностью и безопасностью каждого отдельного экстракта, что может быть использовано при лечении данной категории больных, а сочетание в одном препарате 4 активных компонентов позволяет значительно повысить комплаентность терапии и приверженность пациентов к терапии.

Ключевые слова: легкие когнитивные нарушения, диагностика когнитивного дефицита, Мемокор, экстракт гинкго билоба, пирацетам.

По оценкам мировых данных в 2010 г. во всем мире было зарегистрировано 35,6 млн человек с деменцией, число которой почти в два раза увеличивается каждые 20 лет и в 2030 году составит 65,7 млн, а в 2050 году – 115,4 млн [1]. Существуют различные причины потери памяти (деменции), которые включают старение, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, ишемическое повреждение головного мозга, черепно-мозговые травмы, алкоголизм, гиповитаминоз, хронические инфекции и психические и психологические расстройства. Установлены доступные методы лечения, такие, как использование ноотропных и новых антихолинэстеразных препаратов. Однако исследования продолжаются для того, чтобы изучить процесс как обучения, так и памяти, а также исследовать препараты, которые могут предотвратить прогрессирование потери памяти или улучшить существующий потенциал мозга для обучения.

Начальным проявлением нарушения памяти являются легкие когнитивные нарушения. Дефиницией синдрома мягкого когнитивного снижения согласно определению клинического руководства по мягкому когнитивному снижению является синдром, характеризующийся «...легкими признаками ухудшения памяти (МСИ) и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных о наличии синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо

церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией (в том числе медикаментозной), депрессией или умственной отсталостью».

Критерии диагностики синдрома МСИ:

- жалобы больного на легкое снижение памяти, подтверждаемые объективно (обычно членами семьи или коллегами), в сочетании с выявляемыми при обследовании пациента признаками легкого когнитивного снижения, по крайней мере, в тестах на исследование памяти или тех когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при болезни Альцгеймера (БА);
- признаки когнитивного дефицита соответствуют 3-й стадии по шкале Global Deterioration Scale (GDS) и оценке 0,5 по шкале Clinical Dementia Rating (CDR);
- диагноз деменции не может быть установлен;
- повседневная активность пациента остается сохранной, хотя возможно легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной или профессиональной деятельности.

В структуре синдрома мягкого когнитивного снижения проявления легкой степени выраженности дефицита выявляют более чем в одной из когнитивных сфер:

- пациент может растеряться или потеряться, путешествуя в незнакомых местах;
- сотрудники замечают, что ему стало труднее справляться с наиболее сложными видами профессиональной деятельности;
- близкие замечают появившиеся трудности в подборе слов и воспоминании имен;
- больные плохо запоминают прочитанное, могут иногда потерять или забыть, куда положили ценные вещи;
- при тестировании выявляют дефицит внимания, тогда как собственно нарушения памяти можно обнаружить только при достаточно интенсивном тестировании;
- больные нередко отрицают имеющиеся нарушения, а при выявлении несостоятельности в выполнении тестов часто реагируют симптомами тревоги.

Правила тестирования:

а) во время обследования, особенно пожилых лиц с синдромом мягкого когнитивного снижения, нужно поддерживать спокойную релаксирующую обстановку, поскольку тревога и волнение могут существенно ухудшить результаты тестирования;

б) для оценки возможности запоминания недавних событий нужно расспросить о событиях, которые представляют интерес для больного, а затем уточнить их детали, имена участников этих событий и т.п., расспросить о содержании прочитанной утром газеты или о телепередачах, просмотренных накануне;

в) необходимо уточнить, пользовался ли пациент ранее бытовой техникой или компьютером, управлял ли автомобилем, готовил (готовила) ли блюда по сложным кулинарным рецептам и далее с помощью информанта оценить сохранность навыков и знаний, которыми ранее больной успешно владел;

г) обязательно следует выяснить, может ли пациент планировать финансы, самостоятельно путешествовать, делать покупки, оплачивать счета, ориентироваться в малознакомой местности и т.п. Пациенты с синдромом мягкого когнитивного снижения, как правило, способны справиться с этими видами деятельности, но иногда совершают как бы случайные небрежные,

но серьезные по своим последствиям ошибки или оплошности (например теряют документы).

д) при психометрическом тестировании (его следует выполнять в отсутствие родственника или другого информанта) такие пациенты обычно полностью справляются со всеми видами ориентировки.

Однако для них типичны трудности в концентрации внимания (например при выполнении серийного счета «100-7»), при отсроченном воспроизведении заученных слов. Пациенту удается хорошо справиться с копированием сложных фигур, однако в тесте рисования часов могут обнаруживаться трудности в расставлении стрелок в соответствии с заданным временем или в правильном расположении цифр на циферблате. Пациенты обычно хорошо называют часто употребляемые предметы, но затрудняются в названии их отдельных деталей или редко встречающихся предметов.

Для объективного подтверждения нарушений памяти за рубежом обычно используют следующие нейропсихологические (психометрические) тесты, для которых разработаны нормативные данные: тест Рея на слухоречевую память, тест Бушке на селективное запоминание, субтест на логическую память по шкале памяти Векслера, тест Нью-Йоркского университета на семантическую память.

Критерии дифференциальной диагностики когнитивных нарушений.

Результаты тестов не всегда представляют достоверную диагностическую значимость, поэтому для дифференциальной диагностики возрастного снижения памяти (age associated memory impairment – ААМІ), мягкого когнитивного снижения и БА используют определенные критерии:

1) критерии диагностики возрастного снижения памяти:

– при нормальном старении сам пожилой человек жалуется на ухудшение памяти по сравнению с тем, какой она была в молодости. Тем не менее проблемы в повседневной жизни, связанные с «плохой» памятью, обычно отсутствуют, а при тестировании памяти пациентам явно помогают подсказки и повторение;

2) критерии диагностики мягкого когнитивного снижения памяти:

– при мягком когнитивном снижении обнаруживаются не только нарушения памяти, но и легкий дефицит других познавательных функций. При обследовании больному помогают повторение и записи, а подсказка дает мало пользы. О нарушениях памяти сообщает не только больной, но и сопровождающий из его ближайшего окружения (родственник, друг, сослуживец), который отмечает ухудшение в выполнении сложных видов повседневной деятельности, а иногда и о присутствии признаков тревожности или об «отрицании» пациентом имеющихся когнитивных расстройств. Нарушения памяти у больных, перенесших инсульт, представлены повышенным замедлением и быстрой истощаемостью когнитивных процессов, нарушением процессов обобщения понятий, апатией. Ведущими нарушениями могут быть замедленность мышления, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Могут наблюдаться и первичные расстройства высших психических функций (апраксия, агнозия и т.д.), что наблюдается при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга.

3) критерии диагностики БА:

– в отличие от предыдущих пациентов, у больных с установленным диагнозом БА даже на стадии начальной (мягкой) деменции обнаруживаются явно выраженные нарушения памяти и других когнитивных функций, которые ухудшают повседневное функционирование пациента, причем нередко присутствуют также те или иные психопатологические и поведенческие симптомы.

Клинико-нейровизуализационные корреляции.

Современные методы нейровизуализации позволяют точнее представить субстрат МСІ и, таким образом, правильнее спланировать программу лечения. Помимо уточнения характера, обширности и локализации поражения мозга, связанного с развитием когнитивных нарушений, методы нейровизуализации выявляют дополнительные церебральные изменения, повышающие риск развития МСІ («немые» инфаркты, диффузное поражение белого вещества, церебральные микрогеморрагии, церебральная атрофия и т.д.) [2].

Однако ключевым фактором, влияющим на риск развития когнитивных нарушений, по данным большинства исследований, является церебральная атрофия [3]. Связь с развитием МСІ продемонстрирована как в отношении общей церебральной атрофии, так и в отношении атрофии медиальных отделов височных долей, особенно гиппокампа [4].

По данным J.O. Brien и соавторов (2007 г.), наблюдение в течение 2 лет за пожилыми пациентами, не имевшими деменции через 3 мес после ишемии, показало, что выявленное у них когнитивное снижение коррелирует не с нарастанием сосудистых изменений, в частности лейкоареоза, а с увеличением выраженности атрофии медиальных отделов височных долей [4].

Выявляемые клинико-нейровизуализационные корреляции согласуются и с результатами патоморфологических исследований, согласно которым выраженность когнитивного дефицита у больных с цереброваскулярной патологией в большей степени коррелирует не с территориальными инфарктами, вызванными поражением крупных мозговых артерий, а с микроваскулярной патологией (микроинфарктами, множественными лакунарными инфарктами, микрокровоизлияниями), а также с церебральной атрофией, которая может быть следствием сосудистого поражения мозга и специфического нейродегенеративного процесса, такого, как БА [3, 4].

Общие подходы к лечению когнитивных нарушений.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют данные масштабных контролируемых исследований, которые бы доказывали способность того или иного метода лечения предупреждать или сдерживать прогрессирование когнитивных нарушений. Для улучшения когнитивных функций применяют широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы:

- 1) препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы;
- 2) препараты с нейротрофическим действием;
- 3) препараты с нейрометаболическим действием;
- 4) препараты с вазоактивным действием.

Существенная проблема заключается в том, что в отношении большинства препаратов, применяемых в отечественной клинической практике, отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Между тем, как показывают результаты контролируемых исследований, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30–50% больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией. Тем более положительный эффект препарата труднее доказать после острой или хронической ишемии головного мозга, учитывая тенденцию к спонтанному улучшению когнитивного дефицита в ранний восстановительный период. У больных с сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана эффективность препаратов, относящихся к первой группе и преимущественно воздействующих на холинэргическую систему (ингибиторы холинэстеразы, например галантамин или ривастигмин), а также глутаматергическую систему (ингибитор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин). В плацебо-контролируемых исследованиях установлена эффективность ингибиторов холинэстеразы и мемантина при постинсультной афазии. Хотя у части больных с сосудистой деменцией ингибиторы холинэстеразы и

мемантин оказывают значительный эффект, в среднем их эффективность оценивают как умеренную.

В исследовании K. Sendrowski (2015) установлены защитные эффекты ноотропных препаратов при повреждении нейронов, вызванных бета-амилоидом в культивируемых нейронах гиппокампа [5]. Доказано, что патогенез БА связан с накоплением β-амилоидных пептидов в головном мозге. В исследовании в первичные культуры нейронов гиппокампа крыс на 7-й день вводили ноотропы в различных концентрациях. С помощью проточной цитометрии был использован подсчет жизнеспособных нейронов, некротических или апоптотических. Высвобождение лактатдегидрогеназы в культуральной среде являлось маркером некроза клетки [5]. Было доказано, что гибель клетки зависит от концентрации некроза 1/3 числа нейронов гиппокампа, в основном через пути апоптоза. Доказан нейропротективный эффект ноотропов против Ар-индуцированной гибели культивируемых нейронов гиппокампа [5].

Препараты гинкго билоба в лечении когнитивных нарушений.

Одним из перспективных подходов к лечению когнитивных нарушений является применение препарата нейропротекторного действия гинкго билоба. Биологическое действие гинкго билоба: антиоксидантное, улучшающее микроциркуляцию в головном мозге и других органах, ингибирующее фактор агрегации тромбоцитов и др. Это расширяет не только спектр возможностей препарата, но и круг заболеваний различной этиологии и генеза: укрепление нервной системы, депрессия, расстройства внимания и/или гиперактивность, мигрень, БА, рассеянный склероз, укрепление сердечно-сосудистой системы, атеросклероз, астма, сахарный диабет, улучшение функции зрения. Гинкго билоба также используют при расстройствах мозгового кровообращения, недостаточности периферического кровообращения, ломкости капилляров, головокружении, звоне в ушах, невралгии и невропатии, различных воспалительных состояниях, омоложении организма и др. Представляет собой стандартизированный растительный препарат, содержащий сухой экстракт листьев гинкго билоба. Биологически активные ингредиенты экстракта гинкго билоба способствуют улучшению кровотока в мозге и препятствуют агрегации тромбоцитов. Воздействие на ацетилхолинергическую систему обуславливает ноотропный, а на катехоламинергическую систему – антидепрессивный эффект [6].

В современных исследованиях доказано, что комбинации растительных препаратов обладают лучшими эффектами, чем отдельные препараты при нарушении памяти. Препараты растительного происхождения в их комбинации сопоставимы или даже лучше используемых сегодня современных лекарственных препаратов.

Например, в одном из экспериментальных исследований [7] доказано, что ривастигмин и пирацетам не оказывают влияния на процесс обучения, а значит, они обладают эффектом усиления влияния на процессы памяти. Широкое использование других препаратов, например скополамина и диазепама, является стандартным в медицинской практике [8, 9]. В другом экспериментальном исследовании циклоспорин был выбран для того, чтобы вызвать амнезию и, как было установлено, дегенерацию нейронов гиппокампа [7]. Доза и режим предварительной обработки с циклоспорином был описан Agarwal и соавторами [7]. В данном исследовании авторы установили, что циклоспорин вызывает ухудшение обучения и памяти, иммуносупрессию и дегенерацию нейронов гиппокампа [7]. В отличие от более ранних моделей, циклоспорин был назначен до начала лекарственной терапии и, следовательно, в этой модели тестировали способность препаратов влиять на изменения, вызванные циклоспорином. Ухудшение памяти было обнаружено путем тестирования головного мозга крыс на 16-й день. Оба препарата, ривастигмин и пирацетам, были использованы, чтобы уменьшить время, необходимое для оценки эффективности лечения. Растительные

препараты отличались более положительным эффектом, их применение привело к более выраженной способности к обучению. Разницу наблюдали в воздействии на обучение между современными лекарственными средствами и препаратами растительного происхождения, что может быть связано с возможным воздействием последних на другие синапсы, а не только на холинергическую систему. Кроме того, был установлен иммуностимулирующий эффект [10, 11]. Это может быть возможным благодаря иммунным механизмам, а они могут быть модуляторами нейротрансмиттеров для процессов обучения.

В исследовании с использованием диазепама было обнаружено ухудшение процессов обучения и памяти [12]. Авторы считают, что ривастигмин не будет отрицательно влиять на диазепам-индуцированную дисфункцию памяти. Пирацетам показал свое влияние на сохранение памяти, но не улучшил способность к обучению. В модели индуцированного циклоспорином дефицита обучения-памяти пирацетам был выбран в качестве положительного контроля на основе требований в отношении его нейропротекторного действия [7]. Все растительные препараты были эффективнее в отношении улучшения памяти, индуцированной циклоспорином, а также эффективнее пирацетама, но статистически эффективность препаратов растительного происхождения была сопоставима. Установлена целесообразность разработки комбинации препаратов с ноотропным действием [11, 13], с антистрессовыми, антиоксидантными и кардиопротективными свойствами [14, 15].

Таким образом, поскольку эффективных препаратов для лечения стойких когнитивных нарушений сегодня не существует, альтернативой может быть стратегия ослабления развития когнитивных нарушений и их прогрессирования. Препараты ноотропного ряда и вазодилаторы представляют очевидные потенциальные возможности эффективного снижения когнитивных нарушений. Сегодня в Украине есть комбинированный растительный препарат Мемокор (боярышник, экстракт корня пуэрарии, экстракт корня гинкго билоба и пирацетам), который оказывает не только кардиотоническое и противояритмическое действие, нормализует артериальное давление, но имеет и антиатеросклеротическое действие, предупреждает развитие тромбозов, понижает уровень глюкозы. И, что особенно важно, улучшает мозговой кровоток, память и внимание, имеет антигипоксические и антиоксидантные свойства. Рекомендованный курс лечения: взрослым за 10–15 мин перед приемом еды по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. Длительность применения – 1 мес. По необходимости курс можно повторить. Очевидно, что каждая из составляющих препарата Мемокор является активным лекарственным веществом с доказанной эффективностью и безопасностью каждого отдельного экстракта, что может быть использовано при лечении данной категории больных.

В Кокрановских обзорах представлены данные 14 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (885 пациентов с хронической сердечной недостаточностью – ХСН, NYHA I–III), в которых установлено достоверное положительное влияние экстракта боярышника в качестве дополнительной терапии при ХСН. Боярышник (*Grataegus pinnatifida*) обладает кардиотоническим, антиаритмическим, гипотензивным, антиатеросклеротическим, спазмолитическим и антиоксидантным действием. Биологически активные вещества, входящие в состав боярышника, избирательно расширяют сосуды, улучшая коронарное и мозговое кровообращение, усиливают сократительную функцию миокарда, одновременно снижая его возбудимость, что важно для профилактики экстрасистолии. Снижая частоту сердечных сокращений, нормализует артериальное давление, повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам, улучшает эластичность сосудистой стенки, снижает содержание холестерина в крови, оказывает слабое седативное и мочегонное действие.

Обширным спектром действия обладает входящий в состав Мемокор экстракт пуэрарии лопастной (*Pueraria lobata*), которую активно используют для увеличения мозгового и сердечного кровотока, при ишемической болезни сердца, аритмии. Исследование влияния перорального приема пуэрарина на агрегационную активность тромбоцитов в сравнении с аспирином у экспериментальных животных доказало, что антиагрегационная активность пуэрарии не уступает таковой аспирина [16]. Антиатеросклеротическое действие растения обусловлено уменьшением биосинтеза и ускорением распада холестерина. Пуэрарин способствует увеличению выработки оксида азота (NO) для эндотелия сосудов [17]. Мемокор сочетает в себе эффекты растительных компонентов, входящих в его состав

(экстракты плодов боярышника, пуэрарии лопастной и гинкго билоба), и пирацетама. Рекомендованная терапия препаратом Мемокор: взрослым за 10–15 мин перед приемом пищи по 1 капсуле 2–3 раза в сутки в течение 1 мес. При необходимости курс можно повторить.

ВЫВОДЫ

Очевидно, что каждая из составляющих препарата Мемокор является активным лекарственным веществом с доказанной эффективностью и безопасностью каждого отдельного экстракта, что может быть использовано при лечении данной категории больных, а сочетание в одном препарате 4 активных компонентов позволяет значительно повысить комплаентность терапии и приверженность пациентов к терапии.

Нова стратегія лікування когнітивних порушень Н.К. Свиридова

Початковим проявом порушення пам'яті є легкі когнітивні розлади, що характеризуються незначними ознаками погіршення пам'яті та/або загальним когнітивним зниженням за відсутності даних про наявність синдрому деменції та при виключенні вірогідного зв'язку когнітивного зниження з яким-небудь церебральним або системним захворюванням, органною недостатністю, інтоксикацією (у тому числі медикаментозною), депресією або розумовою відсталістю. Вираженість когнітивного дефіциту у хворих з цереброваскулярною патологією більшою мірою корелює не з територіальними інфарктами, спричиненими ураженням великих мозкових артерій, а з мікроеваскулярною патологією (мікроінфарктом, множинними лакунарними інфарктами, мікрокрововиливами), а також з церебральною атрофією, яка може бути наслідком судинного ураження мозку і специфічного нейродегенеративного процесу. Оскільки ефективних лікарських препаратів для лікування стійких когнітивних порушень на сьогодні не існує, альтернативою може бути стратегія ослаблення розвитку когнітивних порушень та їхнього прогресування. Мемокор поєднує в собі ефекти рослинних компонентів, що входять до його складу (екстракти плодів глоду, пуерарії лопастної і гинкго білоба), і пирацетама. Кожна зі складових препаратів Мемокор є активною лікарською речовиною з доведеною ефективністю і безпекою кожного окремого екстракту, що може бути використано під час лікування даної категорії хворих, а поєднання в одному препараті 4 активних компонентів дозволяє значно підвищити комплаентність терапії і прихильність пацієнтів до терапії.

Ключові слова: легкі когнітивні порушення, діагностика когнітивного дефіциту, Мемокор, екстракт гинкго білоба, пирацетам.

The new strategy of treatment of cognitive impairment N. Svyrydova

The initial manifestation of memory impairment is mild cognitive disorders characterized by mild signs of memory impairment, and / or general cognitive decline in the absence of data for the presence of dementia syndrome and prevent the possibility of cognitive impairment due to any cerebral or systemic disease, organ failure, intoxication (including medical), depression, or mental retardation. The severity of cognitive deficits in patients with cerebrovascular disease are more correlated not with territorial infarcts caused by the defeat of major cerebral arteries, and on microvascular pathology (a minor heart attack, multiple lacunar infarcts, microbleeds), as well as cerebral atrophy, which may be due to vascular brain damage and specific neurodegenerative process. Since effective therapeutic drugs treat persistent cognitive impairment in the present does not exist, an alternative could be a strategy of weakening the development of cognitive impairment and their progression. Memokor combines the effects of herbal ingredients in its composition (extracts of hawthorn berries, kudzu blade and ginkgo biloba) and piracetam. Each of the components of the drug is Memokor active drug substance with proven efficacy and safety of each extract that can be used in treating these patients, and the combination in one preparation 4 active components, can significantly increase the compliance of therapy and patient adherence to therapy.

Key words: mild cognitive impairment, diagnosis of cognitive deficits, Memokor, extract of ginkgo biloba, piracetam.

Сведения об авторе

Свиридова Наталья Константиновна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: journal@nevrology.info

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferri CP, Sousa R, Albanese E, Ribeiro WS, Honyashiki M. The growth of dementia. In: Prince M, Jackson J, editors. World Alzheimer report-2009 Executive summary, Alzheimer Disease International. 2010. pp. 1–21.
2. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2004; 75: 1562–7.
3. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. Lancet Neurol 2005; p. 752–9.
4. O'Brien JT. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. VASCOG, San Antonio, 2007; p. 31.
5. Sendrowski K, Sobaniec W, Stasiak-Barmuta A, Sobaniec P, Popko J. Study of the protective effects of nootropic agents against neuronal damage induced by amyloid-beta (fragment 25–35) in cultured hippocampal neurons// Pharmacol Rep. 2015 Apr;67 (2): 326–31.
6. Renshaw PF, Babb SM, Yurgelun-Todd DA et al. Chronic citicholine (CDP-choline administration alters brain phospholipid metabolites and improves cognitive performance in healthy, older adults. 37th ACNP Annual Meeting: Puerto Rico, 1998.
7. Agarwal A, Malini S, Bairy K, Rao M. Effect of *Tinospora cordifolia* on learning and memory in normal and memory deficit rats. Indian J Pharmacol. 2002;34:339–49.
8. Vogel HG. Drug effects on learning and memory. In: Vogel WH, Schilkens BA, Sandow J, Muller G, Vogel WF, editors. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer; 2002. pp. 595–643.
9. Agrawal R, Tyagi E, Saxena G, Nath C. Cholinergic influence on memory stages: A study on scopolamine amnesic mice. Indian J Pharmacol. 2009;41:192–6.
10. Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. Phytother Res. 1999;13:275–91.
11. Panchabhai TS, Kulkarni UP, Rege NN. Validation of therapeutic claims of *Tinospora cordifolia*: A review. Phytother Res. 2008;22:425–41.
12. Balaraman R, Shingala J. Molecule of the millennium: Nootropics. Indian J Pharmacol. 2002;34:439–40.
13. Upadhyay AK, Kumar K, Kumar A, Mishra HS. *Tinosporacordifolia* (Willd.) Hook. f. and Thoms. (Guduchi) – validation of the Ayurvedic pharmacology through experimental and clinical studies. Int J Ayurveda Res. 2010;1:112–21.
14. Pattanayak P, Behera P, Das D, Panda S. *Ocimum sanctum* Linn. A reservoir plant for therapeutic applications: An overview. Pharmacogn Rev. 2010;4:95–105.
15. Mediratta PK, Sharma KK, Singh S. Evaluation of immunomodulatory potential of *Ocimum sanctum* seed oil and its possible mechanism of action. J Ethnopharmacol. 2002;80:15–20.
16. Min-Kyung Choo, Eun-Kyung Park, Hae-Kyung Yoon, Dong-Hyun Kim. Antithrombotic and Antiallergic Activities of Daidzein, a Metabolite of Puerarin and Daidzin Produced by Human Intestinal Microflora. Biological and Pharmaceutical Bulletin Vol. 25(2002) No.10, pp. 1328–1332.
17. Zhang SY, Chen G, Wei PF, Huang XS, Dai Y, Shen YJ, Chen SL, Sun-Chi CA, Xu HX. The effect of puerarin on serum nitric oxide concentration and myocardial eNOS expression in rats with myocardial infarction. Journal of Asian Natural Products Research Volume 10, Issue 4, 2008.

Статья поступила в редакцию 15.06.2015