

Билобил интенс — нейропротективный препарат растительного происхождения: спектр применения в неврологии

В.В. Захаров, И.С. Бакулин

Поиск препаратов с нейропротективным эффектом – актуальная задача современной неврологии. Билобил интенс является стандартизированным по составу экстрактом листьев гинкго двулопастного, который содержит биологически активные гинкголиды, флавоноиды и билобалид. В экспериментальных исследованиях выявлены нейропротективные, антиоксидантные, нейрорегенеративные и вазотропные свойства гинкго билоба, что открывает широкие возможности его применения при различных неврологических заболеваниях. В клинических работах установлена способность стандартизированного экстракта гинкго билоба улучшать когнитивные функции, уменьшать выраженность неврологической симптоматики и психопатологических нарушений у пациентов с сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга. Наличие формы выпуска препарата с содержанием активных веществ 120 мг в одной капсуле может облегчить соблюдение режима дозирования и повысить приверженность пациентов терапии.

Ключевые слова: нейропротекция, деменция, умеренные когнитивные нарушения, гинкго билоба, Билобил интенс.

Введение

Поиск препаратов с нейропротективным действием, способных предотвращать, останавливать или замедлять основные патогенетические события, лежащие в основе гибели нейронов, является одной из актуальных проблем современной неврологии [1, 2]. В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе патогенеза многих неврологических заболеваний лежат сходные молекулярные механизмы, к которым относят эксайтотоксичность, оксидативный стресс, воспаление, дефицит нейротрофических факторов и многие другие. В связи с этим значительный интерес представляет поиск препаратов, воздействующих на указанные этапы патогенетического каскада.

В течение длительного времени в клинической неврологии используются препараты, получаемые из листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) – реликтового растения. Экстракты листьев и плоды этого растения имеют длительную историю применения в традиционной восточной медицине. Начиная с середины XX века отмечается существенное возрастание интереса к применению стандартизированного экстракта гинкго билоба в западной медицине [3, 4]. В проведенных к настоящему времени исследованиях изучены механизмы действия основных компонентов экстракта, эффективность и безопасность его применения при различных неврологических заболеваниях.

Владимир Владимирович Захаров – докт. мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ.

Илья Сергеевич Бакулин – врач-невролог отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Контактная информация: Захаров Владимир Владимирович, zakharovenator@gmail.com

Механизмы действия препаратов гинкго билоба

Основными действующими веществами экстракта гинкго билоба являются терпенлактоны (гинкголиды А, В и С, билобалид) и флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин). Гинкголиды действуют как антагонисты фактора активации тромбоцитов и увеличивают кровоток в микроциркуляторном русле. Флавоногликозиды обладают антиоксидантными свойствами и могут выступать в качестве “ловушек” для свободных радикалов, что может лежать в основе нейропротективного эффекта экстракта при локальной ишемии головного мозга [4–6].

Стандартизированный экстракт гинкго билоба содержит 22–27% флавоноидов и 5–7% терпенлактонов. Стандартная доза экстракта (120 мг) содержит, таким образом, 3–4 мг гинкголидов А, В и С и примерно 29 мг флавоноидов [4].

К настоящему времени в серии экспериментальных работ на различных моделях неврологических заболеваний уточнены молекулярные механизмы действия отдельных компонентов экстракта гинкго билоба.

Нейропротективные свойства *гинкголида А* связаны с его способностью ингибировать апоптоз нейронов, что продемонстрировано на различных моделях заболеваний [5, 6]. Гинкголид А уменьшает фосфорилирование белка STAT, что приводит к ингибированию апоптоза и улучшению функциональных исходов при экспериментальной травме спинного мозга [7]. Гинкголид А является естественным антагонистом фактора активации тромбоцитов (platelet activating factor, PAF). PAF – высокоактивный вторичный посредник, высвобождение которого наблюдается при ишемическом повреждении нейронов [8]. При активации рецепторов к PAF активируются воспалительные реакции, сопровождающие локальную ишемию мозга, усиливается феномен эксайтотоксичности [9]. В экспериментальных

условиях введение гинголида А приводило к уменьшению синтеза медиаторов воспаления, циклооксигеназы-2 и фактора некроза опухоли α [10]. Нейропротективные свойства гинголида А установлены в условиях *in vitro*: добавление данного вещества частично предотвращало вызванную PAF гибель нейронов [11]. В низкой дозировке гинголид А способствует редукции воспалительных изменений в эндотелии сосудов, вызванных гипергликемией [12]. В некоторых работах на модели фокальной ишемии головного мозга были выявлены также антиоксидантные свойства этого гинголида [3]. Кроме того, важно отметить, что гинголид А обладает анксиолитическими свойствами. Анксиолитический эффект этого соединения не связан с усилением ГАМКергической нейротрансмиссии (ГАМК – γ -аминомасляная кислота), поэтому не сопровождается седативным эффектом [13]. В основе анксиолитического эффекта гинголида А может лежать увеличение экспрессии транскрипционного фактора CREB (cAMP-responsive element binding protein) в миндалевидном теле и дорсальном гиппокампе [14].

Гинголид В является сильным антагонистом PAF [15]. На экспериментальной модели ишемии–реперфузии установлены также нейропротективные свойства гинголида В, вероятно связанные со снижением экспрессии катепсинов В и L и с уменьшением высвобождения лизосомальных протеаз, которые участвуют в ишемическом повреждении нейронов [16]. Являясь антагонистом PAF, гинголид В также уменьшает вызванное стимуляцией пресинаптических рецепторов PAF высвобождение глутамата, что может приводить к уменьшению эксайтотоксического повреждения нейронов [17].

Билобалид, еще один терпенлактон, содержащийся в листьях гинго билоба, также обладает нейропротективными и противовоспалительными свойствами [18]. Так, в одном из исследований предварительное введение билобалида экспериментальным животным с локальной церебральной ишемией способствовало значительному снижению концентрации глутамата в области ишемической полутени и уменьшению объема инфаркта [19]. Еще одним свойством билобалида является способность индуцировать дифференцировку новых нейронов в процессе нейрогенеза [20].

Флавоногликозиды представляют второй важнейший компонент экстракта гинго билоба. Наиболее хорошо изученным фармакологическим свойством этой группы соединений является их антиоксидантный эффект и способность выступать в качестве “ловушек” для свободных, преимущественно гидроксильных, радикалов. В то же время результаты значительного числа исследований свидетельствуют о полимодальном эффекте флавоногликозидов на нервную систему, их способности модулировать активность различных нейротрансмиттерных систем [21–24]. Предполагается, что этот фактор лежит в основе

влияния указанных соединений на память, процессы обучения и выживаемость нейронов. Флавоногликозиды, такие как кверцетин, кемпферол и изорамнетин, обладают противовоспалительными, мембраностабилизирующими и диуретическими свойствами [25]. Антиоксидантные свойства флавоногликозидов также связаны с их способностью увеличивать экспрессию антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, супероксиддисмутаза и гемоксигеназа-1 [23, 26].

Значительное разнообразие механизмов действия и фармакологических эффектов различных компонентов экстракта гинго билоба может обеспечивать их синергичный эффект при различных заболеваниях нервной системы. В большом числе экспериментальных исследований на различных моделях ишемического инсульта было выявлено, что эффект экстракта гинго билоба обусловлен сочетанием трех основных механизмов действия: увеличением кровотока, нейропротективным и нейрорепаративными эффектами [27]. Так, в частности, установлено, что введение экстракта гинго билоба приводит к увеличению кровотока при экспериментальной локальной ишемии мозга, что сопровождается статистически значимым уменьшением объема церебрального инфаркта, ингибированием апоптоза и улучшением функционального исхода [28, 29].

В условиях восстановления кровотока значимым может быть реперфузионное повреждение ишемизированной ткани. Благодаря антиоксидантным свойствам препарат может уменьшать выраженность реперфузионного повреждения [30]. Большое значение имеет также способность препарата уменьшать эксайтотоксическое повреждение за счет угнетения высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей, индуцировать секрецию нейротрофических факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста и мозговой нейротрофический фактор, а также индуцировать дифференцировку нейрональных стволовых клеток и их миграцию в место повреждения [31–33]. В метаанализе 42 экспериментальных исследований было выявлено, что применение гинго билоба при локальной ишемии головного мозга приводит к уменьшению объема инфаркта мозга в среднем на 34% [27].

На экспериментальных моделях болезни Альцгеймера была продемонстрирована способность экстракта гинго билоба ингибировать олигомеризацию β -амилоида и уменьшать активность каспазы-3 – ключевого фермента апоптоза [6].

Среди клинически важных для коррекции хронических нарушений мозгового кровообращения свойств экстракта гинго билоба следует также отметить вазорегулирующий и гемореологический эффекты. Действующие компоненты препарата улучшают кровообращение на уровне артериол среднего калибра и сосудов микроциркуляторного русла [34]. Особенностью препарата также является способность улучшать венозный отток.

Результаты клинических исследований

К настоящему времени эффективность и безопасность стандартизованного экстракта гинкго билоба изучены в нескольких десятках клинических исследований, преимущественно у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией сосудистой и нейродегенеративного генеза [3, 4, 6, 35].

В исследовании GINDEM-NP было включено 400 амбулаторных пациентов в возрасте старше 50 лет, имевших диагнозы сосудистой деменции с сопутствующими нейропсихиатрическими нарушениями или болезни Альцгеймера. Исследование было построено по двойному слепому рандомизированному дизайну, суточная доза экстракта гинкго билоба составила 240 мг/сут, длительность терапии – 22 нед [36]. В группе активной терапии к концу лечения отмечалось статистически значимое улучшение по SKT (Syndrom-Kurztest – краткий синдромный тест), а также по NPI (Neuropsychiatric Inventory – нейропсихиатрическая шкала), CDT (Clock Drawing Test – тест рисования часов), шкале Gottfries–Bråne–Steen и шкале Гамильтона. Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности сопутствующих симптомов, таких как головокружение и шум в ушах. Таким образом, результаты этого крупного исследования свидетельствуют о том, что длительное применение экстракта гинкго билоба у пациентов с деменцией способствует не только улучшению когнитивных функций, но и снижению выраженности других психических нарушений. Важно отметить, что частота побочных эффектов была даже несколько ниже в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо [36].

Сходные данные были получены в двух других крупных исследованиях – GOTADAY и GOT-IT, включавших пациентов с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера. Они получали терапию гинкго билоба (240 мг/сут) или плацебо в течение 24 нед [37, 38]. В группе активной терапии также было выявлено не только улучшение когнитивных функций, но и уменьшение выраженности других психических нарушений, а кроме того, снижение уровня дистресса у ухаживающих лиц.

В работе M. Mazza et al. сравнивали эффективность экстракта гинкго билоба (240 мг/сут) и ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила (5 мг/сут) у пациентов с болезнью Альцгеймера. Наибольший регресс как когнитивных, так и других нервно-психических нарушений наблюдался на фоне применения комбинации двух указанных препаратов, в то время как эффективность монотерапии экстрактом гинкго билоба и донепезилом была сопоставимой [39]. Важно отметить, что, обладая приблизительно одинаковой с донепезилом эффективностью, гинкго билоба характеризуется значительно лучшими безопасностью и переносимостью [40].

В 2010 г. был опубликован метаанализ 8 крупных плацебоконтролируемых исследований и 1 открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности экстракта гинкго билоба у пациентов с деменцией. Были проанализированы результаты лечения 2374 пациентов. Продолжительность терапии составляла от 12 до 52 нед, суточная доза препарата – 120–240 мг. Было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций в группе активной терапии, а у пациентов с болезнью Альцгеймера – также повышение повседневной активности [41]. Еще в одном метаанализе, опубликованном в 2014 г. и включавшем данные 7 клинических двойных слепых рандомизированных исследований (2525 пациентов), также были продемонстрированы статистически значимые преимущества экстракта гинкго билоба по сравнению с плацебо при деменции сосудистой и нейродегенеративной этиологии и подтверждены данные о хорошем профиле безопасности и переносимости препарата [42]. Отмечалось улучшение когнитивных функций, повседневной активности пациентов и общей клинической оценки. Установлено, что оптимальная дозировка составляет 240 мг/сут. Схожие результаты были получены и в метаанализе, проведенном M.S. Tan et al. [43].

Таким образом, в настоящее время в серии клинических исследований и нескольких метаанализах продемонстрирована эффективность применения препаратов гинкго билоба при деменциях сосудистой и нейродегенеративной этиологии. Улучшение когнитивных функций при применении этого препарата сопровождается увеличением повседневной активности, улучшением качества жизни пациентов и ухаживающих лиц, а также редукцией психопатологической симптоматики. Крайне важно отметить благоприятный профиль безопасности препарата и хорошую его переносимость. Очень редко при терапии экстрактом гинкго билоба встречаются кожные аллергические реакции и желудочно-кишечные расстройства. Весомым преимуществом экстракта гинкго билоба является отсутствие у этого препарата способности вызывать психомоторное возбуждение, нарушения сна, нарастание уровня тревожности. Применение экстракта гинкго билоба не приводит к значимым изменениям массы тела, артериального давления, нарушению функций почек и печени. Это позволяет использовать препарат с минимальным риском развития побочных эффектов у лиц пожилого возраста с наличием коморбидной патологии, а также проводить терапию длительно.

Значительный интерес представляет изучение эффективности препаратов гинкго билоба у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Предполагается, что полимодальность эффекта отдельных компонентов препарата, воздействие на различные звенья патогенеза сосудистой и дегенеративной патологии мозга могут не только приводить к симптоматическому улучшению когнитивных функций, но и оказывать патогенетическое

действие, замедляя прогрессирование заболевания и снижая риск развития деменции.

В 2006 г. были опубликованы результаты российского многоцентрового исследования по изучению эффективности гинкго билоба у пациентов с додементными когнитивными нарушениями [44]. В исследование было включено 140 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой, дегенеративной или смешанной этиологии. Гинкго билоба назначался в дозировке 80 мг 3 раза в день. У пациентов из группы активной терапии наблюдалось статистически значимое улучшение по всем трем проанализированным интегральным показателям когнитивных функций (внимание, активность, обобщение) с максимальной выраженностью эффекта в отношении памяти. Отмечено также улучшение управляющих функций, номинативной функции речи, уменьшение эмоциональных нарушений. Побочные эффекты легкой и умеренной степени выраженности возникли у 8 пациентов (головная боль, головокружение, тошнота, сухость во рту, аллергические реакции) [44].

В проведенных исследованиях с применением препаратов гинкго билоба у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями продемонстрировано, что прием этого препарата приводит не только к улучшению когнитивных функций, но и к уменьшению выраженности других клинических проявлений [45–48]. Основой эффективности гинкго билоба при хронических цереброваскулярных заболеваниях может быть сочетание у этого препарата нейропротективного и антиоксидантного действия с вазотропным эффектом. Отмечено уменьшение выраженности головной боли, вестибулоатактического синдрома, головокружения, шума в ушах, эмоционально-аффективных расстройств. Назначение экстракта гинкго билоба способствовало регрессу головокружения у 50% пациентов и уменьшению шума в ушах у 90% больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [49]. У пациентов с вертебрально-базиллярной недостаточностью прием экстракта гинкго билоба (препарат Билобил форте в дозировке 240 мг/сут) приводил к полному регрессу головокружения в 39,7% случаев, а еще в 33% случаев – к уменьшению его выраженности [50].

В крупном исследовании, проведенном F. Stefanache, изучалась эффективность гинкго билоба (препарат Билобил интенс) в дозировке 120 мг 2 раза в сутки. В исследование было включено 169 пациентов с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями. Продолжительность приема препарата составила 6 мес. После курса терапии наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций, уменьшение выраженности головокружения и шума в ушах, а также аффективных нарушений, тревоги и расстройств сна [51].

В исследовании, проведенном Т.С. Мищенко и соавт., изучали эффективность гинкго билоба у 30 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями –

дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) II–III стадии на фоне атеросклероза и/или артериальной гипертензии. Все пациенты получали препарат Билобил интенс 120 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. После проведения курса терапии наблюдалось улучшение когнитивных функций, в частности слухоречевой памяти, гнозиса и серийного счета, а также уменьшение выраженности или полная редукция неврологической симптоматики – головной боли, головокружения и шаткости при ходьбе. Отмечено улучшение при выполнении пробы Шульте, уменьшение выраженности астенического синдрома, улучшение качества жизни пациентов. При проведении доплерографии после завершения курса терапии выявлено увеличение линейной скорости кровотока как в каротидной, так и в вертебрально-базиллярной системе, что подтверждает вазотропные свойства препарата [52].

В последние годы активно обсуждаются возможности фармакологической профилактики когнитивных нарушений и деменции у лиц пожилого возраста. В проведенном во Франции исследовании EPIDOS, включавшем 7598 женщин старше 75 лет, длительный прием стандартизованного экстракта гинкго билоба приводил к статистически значимому уменьшению прогрессирования когнитивных нарушений в сравнении с участниками, получавшими другие вазотропные препараты или плацебо [53]. Еще в одном крупном исследовании – PAQUID отмечено статистически значимое снижение частоты развития деменции у пожилых лиц, принимавших экстракт гинкго билоба, в сравнении с приемом пирацетама и плацебо [54]. В исследовании GuidAge назначение экстракта гинкго билоба пациентам с субъективными или легкими когнитивными нарушениями способствовало статистически значимому уменьшению риска развития деменции при длительном применении препарата (не менее 4 лет). Следует отметить, что наибольший профилактический эффект был выявлен у мужчин и у пациентов с артериальной гипертензией [55].

При необходимости длительного применения препарата, особенно у лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями, большое значение может иметь удобство дозировки лекарственного средства и возможность гибкого изменения дозирования. В большинстве процитированных выше исследований использовалась суточная дозировка экстракта гинкго билоба 240 мг. В некоторых случаях возможно применение препарата в дозе 120 мг/сут [38]. Снижение дозировки возможно у пациентов, получающих терапию антиагрегантами или антикоагулянтами, а также при развитии аллергических реакций или дисфункции желудочно-кишечного тракта. Применение препарата в суточной дозировке 120 мг целесообразно у пациентов с диабетической ретинопатией, синдромом Рейно, при наличии легких когнитивных нарушений и ДЭП I стадии. При ДЭП II стадии и умеренных когнитивных нарушениях целесообразно назначение препарата в суточной дозировке 160 мг, а при умеренных и тяжелых когнитивных на-

рушениях и ДЭП III стадии – в суточной дозировке 240 мг. В связи с этим интерес представляет препарат Билобил, выпускаемый в трех формах: 40, 80 и 120 мг. Это позволяет выбрать наиболее удобный индивидуальный режим дозирования. Наличие формы препарата с содержанием активных веществ 120 мг (Билобил интенс) позволяет принимать рекомендованную суточную дозировку в 2 приема. При необходимости снижения дозировки до 120 мг/сут препарат может применяться 1 раз в день, что может повысить приверженность пациентов к терапии.

Список литературы

1. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(1): 1–7.
2. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(3): 10–19.
3. Suliman N.A., Mat Taib C.N., Mohd Moklas M.A., Adenan M.I., Hidayat Baharuldin M.T., Basir R. Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 4391375.
4. Nash K.M., Shah Z.A. Current perspectives on the beneficial role of Ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders. *Integr Med Insights* 2015; 10: 1–9.
5. Smith J.V., Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004; 64: 465–472.
6. Shi C., Liu J., Wu F., Yew D.T. Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. *Int J Mol Sci* 2010; 11(1): 107–123.
7. Song Y., Zeng Z., Jin C., Zhang J., Ding B., Zhang F. Protective effect of ginkgolide B against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the Jak/STAT signaling pathway. *Neurochem Res* 2013; 38: 610–619.
8. Wu Y., Wang L., Dai C., Ma G., Zhang Y., Zhang X., Wu Z. Neuroprotection by platelet-activating factor acetylhydrolase in a mouse model of transient cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2014; 558: 26–30.
9. Toscano E.C., Silva B.C., Victoria E.C., Cardoso A.C., Miranda A.S., Sugimoto M.A., Sousa L.P., Carvalho B.A., Kangussu L.M., Silva D.G., Rodrigues F.G., Barcelos Lda S., Vasconcelos A.C., Amaral F.A., Teixeira M.M., Teixeira A.L., Rachid M.A. Platelet-activating factor receptor (PAFR) plays a crucial role in experimental global cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res Bull* 2016; 124: 55–61.
10. Slomiany B.L., Slomiany A. Platelet-activating factor modulates gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 261–266.
11. Xu Y., Tao Y.X. Involvement of the NMDA receptor/nitric oxide signal pathway in platelet-activating factor-induced neurotoxicity. *Neuroreport* 2004; 15: 263–266.
12. Zhao Q., Gao C., Cui Z. Ginkgolide A reduces inflammatory response in high-glucose-stimulated human umbilical vein endothelial cells through STAT3-mediated pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 242–248.
13. Kuribara H., Weintraub S.T., Yoshihama T., Maruyama Y. An anxiolytic-like effect of Ginkgo biloba extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice. *J Nat Prod* 2003; 66: 1333–1337.
14. Oliveira D.R., Sanada P.F., Filho A.C., Conceicao G.M., Cerutti J.M., Cerutti S.M. Long-term treatment with standardized extract of Ginkgo biloba L. enhances the conditioned suppression of licking in rats by the modulation of neuronal and glial cell function in the dorsal hippocampus and central amygdala. *Neuroscience* 2013; 235: 70–86.
15. MacLennan K.M., Darlington C.L., Smith P.F. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 2002; 67(3): 235–257.
16. Qin X.F., Lu X.J., Ge J.B., Xu H.Z., Qin H.D., Xu F. Ginkgolide B prevents cathepsin-mediated cell death following cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neuroreport* 2014; 25: 267–273.
17. Nabavi S.M., Habtemariam S., Daglia M., Braidly N., Loizzo M.R., Tundis R., Nabavi S.F. Neuroprotective effects of ginkgolide B against ischemic stroke: a review of current literature. *Curr Top Med Chem* 2015; 15(21): 2222–2232.
18. Jiang M., Li J., Peng Q., Liu W., Luo C., Peng J., Li J., Yung K.K., Mo Z. Neuroprotective effects of bilobalide on cerebral ischemia and reperfusion injury are associated with inhibition of pro-inflammatory mediator production and down-regulation of JNK1/2 and p38 MAPK activation. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 167.
19. Lang D., Kiewert C., Mdzinarishvili A., Schwarzkopf T.M., Sumbria R., Hartmann J., Klein J. Neuroprotective effects of bilobalide are accompanied by a reduction of ischemia-induced glutamate release in vivo. *Brain Res* 2011; 1425: 155–163.
20. Liu M., Guo J., Wang J., Zhang L., Pang T., Liao H. Bilobalide induces neuronal differentiation of P19 embryonic carcinoma cells via activating Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Mol Neurobiol* 2014; 34: 913–923.
21. Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 838–849.
22. Spencer J.P. Flavonoids: modulators of brain function? *Br J Nutr* 2008; 99 E(Suppl. 1): ES60–77.
23. Williams R.J., Spencer J.P. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 35–45.
24. Mansuri M.L., Parihar P., Solanki I., Parihar M.S. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes Nutr* 2014; 9: 400.
25. Ribeiro D., Freitas M., Lima J.L., Fernandes E. Proinflammatory pathways: the modulation by flavonoids. *Med Res Rev* 2015; 35(5): 877–936.
26. Zhuang H., Pin S., Christen Y., Doré S. Induction of heme oxygenase 1 by Ginkgo biloba in neuronal cultures and potential implications in ischemia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48(6): 647–653.
27. Yin B., Xu Y., Wei R., Luo B. Ginkgo biloba on focal cerebral ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Chin Med* 2014; 42(4): 769–783.
28. Zhang W.R., Hayashi T., Kitagawa H., Sasaki C., Sakai K., Warita H., Wang J.M., Shiro Y., Uchida M., Abe K. Protective effect of ginkgo extract on rat brain with transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res* 2000; 22: 517–521.
29. Lee E.J., Chen H.Y., Wu T.S., Chen T.Y., Ayoub I.A., Maynard K.I. Acute administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) affords neuroprotection against permanent and transient focal cerebral ischemia in Sprague-Dawley rats. *J Neurosci Res* 2002; 68: 636–645.
30. Maitra I., Marcocci L., Droy-Lefaix M.T., Packer L. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1649–1655.
31. Chandrasekaran K., Mehrabian Z., Spinnewyn B., Chinopoulos C., Drieu K., Fiskum G. Bilobalide, a component of the Ginkgo biloba extract (EGb 761), protects against neuronal death in global brain ischemia and in glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 663–669.
32. Buckland M.E., Cunningham A.M. Alterations in expression of the neurotrophic factors glial cell line-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor, in the target-deprived olfactory neuroepithelium. *Neuroscience* 1999; 90: 333–347.

33. Geibig C.S., Keiner S., Redecker C. Functional recruitment of newborn hippocampal neurons after experimental stroke. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 431–439.
34. Koltringer P., Langsteger W., Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. *Clin Hemorheol* 1995; 15: 649–656.
35. Катунина Е.А. Гинкго билоба: итоги полувекового опыта применения. Полиmodalность эффектов гинкго билоба: экспериментальные и клинические исследования. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология* 2013; 2: 54–58.
36. Napryeyenko O., Borzenko I.; GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(1): 4–11.
37. Ihl R. Ginkgo biloba extract EGb 761®: clinical data in dementia. *Int Psychogeriatr* 2012; 24(Suppl. 1): S35–40.
38. Ihl R., Bachinskaya N., Korczyn A.D., Vakhapova V., Tribanek M., Hoerr R., Napryeyenko O.; GOTADAY Study Group. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26(11): 1186–1194.
39. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double blind study. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 981–985.
40. Hoerr R. Treatment effects of EGb 761 and cholinesterase inhibitors – why available studies do not demonstrate superiority of the latter. *Phytomedicine* 2005; 12(8): 598–600.
41. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C., Vauth C., Willich S.N. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2010; 10: 14.
42. Gauthier S., Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2065–2077.
43. Tan M.S., Yu J.T., Tan C.C., Wang H.F., Meng X.F., Wang C., Jiang T., Zhu X.C., Tan L. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(2): 589–603.
44. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Густов А.В., Коршунова Ю.А., Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Пилипенко П.И., Вострикова Е.В. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 12: 41–46.
45. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга. *Ліки України* 2010; 9: 54–56.
46. Яхно Н.Н., Суслина З.А., Грибачева И.А., Одинак М.М., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Влияние препарата Билобил форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 стадии. *Клинико-нейропсихологическое исследование. Русский медицинский журнал* 2007; 16(12): 1626–1629.
47. Тимербаева С.Л., Суслина З.А., Бодарева Э.А., Федин П.А., Корепина О.С., Первозванский Б.Е. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2000; 8: 24–28.
48. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Чекнева Н.С., Суслина З.А., Тимербаева С.Л., Федин П.А., Бодарева Э.А., Скоромец А.А., Сорокумов В.А., Ивашкин В.Т., Гигорьев Ю.В., Первозванский Б.Е. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого мультицентрового исследования. *Неврологический журнал* 1998; 3: 18–22.
49. Morgenstern C., Biermann E. The efficacy of Ginkgo biloba Special Extract EG 761 in patients with tinnitus. *International J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 188–197.
50. Kazmierczak H., Pawlak-Osinska K. Clinical trial with Bilobil in treatment of vestibular disorders. *Krka. Data of File*, 2003.
51. Stefanache F. The monitoring of the efficiency and safety of Bilobil intens treatment in patients with moderate and severe cognitive impairment and peripheral blood flow impairment. *Rom J Neurol* 2011; 10(3): 154–157.
52. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Билобил Интенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией. *Международный неврологический журнал* 2012; 6(52): 2–7.
53. Andrieu S., Gillette S., Amouyal K., Nourhashemi F., Reynish E., Ousset P.J., Albaredo J.L., Vellas B., Grandjean H.; EPIDOS study. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(4): 372–377.
54. Amieva H., Meillon C., Helmer C., Barberger-Gateau P., Dartigues J.F. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS One* 2013; 8(1): e52755.
55. Vellas B., Coley N., Ousset P.J., Berrut G., Dartigues J.F., Dubois B., Grandjean H., Pasquier F., Piette F., Robert P., Touchon J., Garnier P., Mathiex-Fortunet H., Andrieu S.; GuidAge Study Group. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(10): 851–859. ●

Bilobil Intense: Herbal Neuroprotective Medicine. Range of Uses in Neurology

V.V. Zakharov and I.S. Bakulin

Search for medications exhibiting neuroprotective effects is a challenging task of current research in the neurology. Bilobil intense is extract from Ginkgo biloba leaves with standardized composition, containing biologically active ginkgolids, flavonoids and bilobalide. Preclinical research demonstrated neuroprotective, antioxidant, neuroreparative and vasoactive effects of Ginkgo biloba, that paths the ways for its usage in various neurological diseases. Clinical studies showed that extract from Ginkgo biloba with standardized composition may improve cognitive functions, neurological symptoms and psychopathological abnormalities in patients with cerebral disorders of vascular and neurodegenerative etiology. Using formulation containing 120 mg of active ingredients per one capsule may facilitate dosing and increase treatment compliance.

Key words: neuroprotection, dementia, mild cognitive disorders, Ginkgo biloba, Bilobil intense.