

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ГИНГКО БИЛОБА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

В.В.Якусевич*¹, Н.В.Семёнова², И.А.Тихомирова³, А.В.Муравьев³, С.В.Лыченко¹

¹Ярославская государственная медицинская академия, 150000, Ярославль, Республиканская ул., 108;

²Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн;

³Биореологическая лаборатория Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского

Эффективность и безопасность препарата Гинкго билоба у пожилых пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией

В.В.Якусевич*, Н.В.Семёнова², И.А.Тихомирова³, А.В.Муравьев³, С.В.Лыченко¹

¹Ярославская государственная медицинская академия, 150000, Ярославль, Республиканская ул., 108; ²Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн;

³Биореологическая лаборатория Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского

Цель. Изучить реокорректирующие свойства препарата Гинкго билоба (Мемоплант, Dr Willar Schwabe, Германия) и сопоставить их с клиническими эффектами у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне контролируемой артериальной гипертензии.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов старше 60 лет, получающих длительное время адекватную гипотензивную терапию. Пациенты рандомизированы в группы лечения Мемоплантом (240 мг/сут) и контроля. В ходе 16-недельного наблюдения оценивали динамику основных неврологических жалоб, результатов нейропсихологического тестирования и качества жизни, а также основные реологические показатели (вязкость крови, плазмы и суспензии эритроцитов; агрегационную активность и пластичность эритроцитов).

Результаты. В группе лечения Мемоплантом наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологических жалоб (головной боли, головокружения, шума в ушах, шаткости при ходьбе). К концу наблюдения регресс этих проявлений составлял от 50 до 90%. Лечение Мемоплантом значительно улучшило когнитивные способности пациентов по данным тестирования по специальным шкалам (психического статуса, батареи лобных тестов, тесту 5 слов, тесту рисования часов), а также качество жизни (шкала QOL-NS). Отмечено снижение вязкости крови, особенно значительное при низких напряжениях сдвига (на 19,3%, $p<0,01$), индекса ригидности эритроцитов на 15,6% ($p<0,05$) и значительное уменьшение их агрегируемости (степень агрегации снизилась на 45,6%, средний размер агрегата сократился на 25,9%, $p<0,05$). Это привело к выраженному повышению текучести крови при низких напряжениях сдвига, что значительно отразилось на ее транспортных свойствах. Доставка кислорода в ткани после курса лечения увеличилась на 23,3% ($p<0,05$). Динамика гемореологических показателей в группе контроля отсутствовала.

Заключение. Мемоплант улучшает оксигенацию головного мозга за счет повышения текучести крови в микроциркуляторном русле.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисциркуляторная энцефалопатия, Гинкго билоба.

РФК 2008;4:59-64

Efficacy and safety of Ginkgo biloba in elderly patients with controlled arterial hypertension and circulatory encephalopathy

V.V. Jakusevich*, N.V. Semenova², I.A. Tihomirova³, A.V. Muravyov³, S.V. Lychenko¹

¹Yaroslavl State Medical Academy, Respublikanskaya ul., 108, Yaroslavl, 150000 Russia; ²Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans;

³Biorheological Laboratory of Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky

Aim. To study effects of Ginkgo biloba based drug (Memoplant, Dr Willar Schwabe, Germany) on haemorheological and clinical status in elderly patients with circulatory encephalopathy and controlled arterial hypertension.

Material and methods. 80 patients (>60 y.o.) were involved in the study. Patients were randomized (3:1) on Memoplant (240 mg/daily) treatment group and control group. Duration of observation was 16 weeks. The changes of neurological complaints, neuropsychological and life quality test results were estimated during the study. The rheological indicators (blood, plasma and erythrocyte suspension viscosity; aggregative activity and plasticity of erythrocytes) also were studied.

Results. Reduction (by 50-90%) of neurological complaints (headache, giddiness, tinnitus, unsteadiness walking) were founded in patients receiving Memoplant. Cognitive abilities according to mental status scale, frontal tests battery, 5 words test, watch drawing test and quality of a life according to QOL-NS scale improved in patients treated with Memoplant. Decrease of blood viscosity (by 19,3%, $p<0,01$), erythrocytes rigidity index (by 15,6%, $p<0,05$) and erythrocyte aggregation (degree of aggregation by 45,6%; average aggregate size by 25,9%, $p<0,05$) was observed. Tissue oxygen supply was increased by 23,3% ($p<0,05$) in comparison with initial state. Changes of haemorheological indicators were not founded in control group.

Conclusion. Memoplant increases brain oxygenation due to improvement of microcirculatory blood flow.

Key words: arterial hypertension, circulatory encephalopathy, Ginkgo biloba.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:59-64

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: yakusevich@yandex.ru

Лекарственные препараты на основе Гинкго Билоба (Ginkgo Biloba) используются в медицине на протяжении многих веков. Древнекитайские врачи рекомендовали принимать высушенные листья этого растения при симптомах старения (ослаблении когнитивных способностей, слабом кровообращении и пр.). С течением времени Гинкго приписывались всё новые целебные свойства – от улучшения дыхательной функции у больных бронхиальной астмой до улучшения репродуктивной функции.

Многоплановость эффектов препарата Гинкго не имеет исчерпывающих объяснений. Известно, что основными активными компонентами растения являются флавоногликозиды, терпеновые лактоны и гинкголовая кислота. Считается, что именно благодаря им препараты на основе Гинкго Билоба препятствуют гемолизу эритроцитов, уменьшают тромбообразование, укрепляют сосудистую стенку и, как следствие, оптимизируют кровоток, в первую очередь на уровне микроциркуляции. Установлены также противовоспалительные и ан-

тиоксидантные свойства Гинкго.

У пациентов старших возрастных групп приём этих препаратов улучшает умственную деятельность, укрепляет память, устраняет (или значительно уменьшает) головные боли, головокружения, шум в ушах [1,2], двигательные расстройства [3,4]. У больных с выраженной вестибулярной недостаточностью после перенесённого инсульта достоверно не только снижалась интенсивность головокружения, но и наблюдалась тенденция к снижению частоты и амплитуды патологического нистагма [5].

Большое количество исследований подтверждает положительное влияние экстракта Гинкго Билоба на состояние памяти у пациентов с деменцией, вызванной как сосудистыми причинами [6,7], так и болезнью Альцгеймера [6,8-13]. Улучшение мнестических процессов (скорости переключению внимания, запоминания и др.) было продемонстрировано даже при краткосрочном приёме у лиц с сохранёнными когнитивными способностями [14-16]. Устранение циркуляторных нарушений при перемежающейся хромоте под действием экстракта Гинкго приводило к увеличению дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимой дистанции у этих пациентов [17].

Суммируя далеко не полный перечень публикаций, посвящённых применению препаратов Гинкго, следует отметить, что в основе их многочисленных эффектов, по-видимому, значительную роль играет устранение микроциркуляторных нарушений, свойственных большинству патологических процессов. Именно ухудшение кровотока в микроциркуляторном русле, связанное как с её потоковыми свойствами, так и с усилением тромбообразования, ведёт к прогрессированию ряда болезней, в первую очередь кардио- и цереброваскулярных.

Цель исследования – изучение реокорректирующих свойств препарата Гинкго Билоба (Мемоплант, Dr Willar Schwabe, Германия) и их сопоставление с клиническими эффектами у пациентов старших возрастных групп с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) на фоне контролируемой артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы

Для участия в исследовании отбирались пациенты, наблюдавшиеся в кардиологическом центре Ярославского областного клинического госпиталя ветеранов войн.

Критериями включения являлись возраст 60 лет и старше; установленный диагноз ДЭП, по данным ранее проведённого обследования; АГ в течение не менее 5 лет до начала исследования; регулярная и неменяющаяся гипотензивная терапия в течение, как минимум, 4 нед до включения и на протяжении всего времени исследования; достижение целевых уровней АД на фоне

этой терапии ($<140/90$ мм рт. ст.) на момент включения и поддержание его на протяжении всего исследования; собственноручно подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: энцефалопатия несосудистого генеза; все виды деменции; тяжёлая сопутствующая патология, влияющая на реологические свойства крови (сахарный диабет, онкологические заболевания, тяжёлая сердечная недостаточность, значимые нарушения функций печени и почек); потребность в изменении гипотензивной терапии в ходе исследования.

Организация исследования

После отбора пациентов в базе данных кардиологического центра они приглашались на визит. В беседе о целях и задачах исследования выяснились их желание и возможность участвовать в исследовании, подписывалось информированное согласие. Скрининг включал оценку основных неврологических жалоб, уточнение анамнеза, общий осмотр больного с акцентом на жизненно важные функции, а также выполнение общепринятых лабораторных анализов (общий анализ крови, мочи, глюкозы крови) и регистрацию ЭКГ. В соответствии с критериями включения/исключения в исследовании приняли участие 80 больных. В течение последующих 2-х нед эти больные вели дневник самоконтроля АД, ЧСС и фиксировали любые отклонения в самочувствии.

При условии стабильности состояния больные приглашались в центр для рандомизации (визит 0), в процессе которой пациенты были разделены на группы «Мемоплант» и «Контроль» в соотношении 3:1 (табл. 1). В обеих группах выполнялось комплексное реологическое обследование, проводилось нейропсихологическое тестирование и заполнялись опросники качества жизни (QLIN-NS). Пробы крови больных инкубировали с субстанцией экстракта Гинкго *in vitro*. Пациенты группы «Мемоплант» начинали приём препарата в дозе 120 мг/сут (3 таблетки); пациенты группы «Контроль» продолжали лечение только гипотензивными средствами.

Через 2 недели проводился визит 2, во время которого оценивались жизненно важные функции и фиксировались нежелательные лекарственные явления

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (M±m)

Показатель	Мемоплант (n=60)	Контроль (n=20)
Возраст, лет	70,08±0,82	68,75±1,44
Длительность ДЭП, лет	9,52±0,59	8,55±0,85
АД систолическое, мм рт.ст.	131,9±1,24	133,8±2,29
АД диастолическое, мм рт.ст.	79,75±0,85	81,5±2,11
Различия между группами статистически незначимы		

(НЛЯ). При отсутствии последних пациентам группы «Мемоплант» доза препарата удваивалась (240 мг/сут – 6 таблеток). Эта доза не менялась до конца исследования за исключением 2-х случаев, когда НЛЯ мотивировали её снижение.

Через 8 нед (визит 8) оценивали НЛЯ и состояние жизненно важных функций, проводили нейропсихологическое тестирование и заполняли опросник качества жизни.

Через 16 нед (визит 16) проводилось комплексное обследование больных, аналогичное визиту 0, за исключением эксперимента *in vitro*.

У всех пациентов оценивалась динамика субъективных жалоб, когнитивных функций и качества жизни, а также изучались реологические свойства цельной крови, плазмы и эритроцитов.

Оценка когнитивных функций

Использовались следующие тесты, определяющие различную выраженность когнитивного дефицита: краткая шкала оценки психического статуса (включающая вопросы ориентировки на месте и во времени, исследование восприятия, концентрации внимания, памяти, речи, чтения); батарея лобных тестов (изучающая концептуализацию, беглость речи и фонетически опосредуемые ассоциации, динамический праксис, простую и усложненную реакцию выбора, хватательные рефлексы); тест рисования часов (испытуемому предлагается нарисовать часы, стрелки которых указывают на определенное время; неспособность правильно нарисовать часы при сохраненном копировании указывает на дисрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобных долей, тогда как нарушение копирования свидетельствует о конструктивной апраксии, связанной с дисфункцией задних и теменных отделов коры); тест 5 слов (исследует предъявление материала, непосредственное и отсроченное воспроизведение). Все тесты оценивали в баллах.

Методы исследования гемореологии

Кажущуюся вязкость крови, плазмы и суспензий эритроцитов со стандартным показателем гематокрита ($Ht = 40$) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра [18] при постоянной температуре 21 °С. Измерение производили при следующих напряжениях сдвига (Па): 1,06; 0,85; 0,64; 0,42; 0,21 и 0,11 – начиная с высоких и заканчивая низкими. Согласно научным данным, такие напряжения сдвига сопоставимы с величинами сдвигового напряжения в обменном звене [19].

Степень агрегации эритроцитов определяли с помощью метода оптической микроскопии с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения [20]. Исследовали суспензию эритроци-

тов в стандартном буфере, после чего инкубировали её с экстрактом Гинкго (ДМ2730) в течение 15 мин при 37 °С в концентрации, соответствующей терапевтической дозе препарата с учётом его биодоступности. После центрифугирования инкубационный раствор удаляли, эритроциты ресуспендировали в обедненной тромбоцитами аутологичной плазме при стандартном $Ht = 0,5\%$ для оценки процесса агрегатообразования. Установка для агрегатометрии эритроцитов состояла из светового микроскопа Биолам Д11У11; видеокамеры (Sony Handycam Video 8); TV-тюнера (AverMedia) и компьютера (PC – Pentium III). Данная установка позволяет рассчитывать степень агрегации (отношение числа агрегатов к количеству одиночных клеток), качественно характеризовать агрегаты (линейные, разветвленные, глыбчатые) и оценивать кинетику процесса агрегатообразования.

Определение электрофизиологических характеристик (электрофоретической подвижности и ζ -потенциала) выполняли с использованием установки со стабилизированным источником питания постоянного тока Б5–29 и коммутатором, позволяющим менять полярность на электродах камеры и переключать напряжение с одной ячейки камеры на другую [21, 22]. Рабочее напряжение составляло 21 В.

Результаты и обсуждение

Динамика основных жалоб пациентов

Больные обеих групп при первом визите предъявляли жалобы на головную боль, несистемное головокружение, шум в ушах, тяжесть в голове (преимущественно утром), снижение памяти и внимания, ухудшение сна.

Уже на 8-й нед терапии Мемоплантом пациенты испытывали значительное улучшение самочувствия («просветление в голове, повышение жизненного тонуса»), отмечали улучшение памяти и контроля эмоций, повышение работоспособности за счёт снижения утомляемости. Отчётливо уменьшались частота и интенсивность головных болей (у 50%). Около 52% пациентов, получавших препарат, указывали на выравнивание походки и уменьшение головокружения. Отмечено также небольшое улучшение слуха и снижение интенсивности шума в голове (у 30%).

К 16-й нед в группе «Мемоплант» динамика основных жалоб была ещё более значимой. Походка стала устойчивее и головокружение исчезло у 87% больных; головная боль перестала беспокоить 92% пациентов. Значительное повышение объема памяти субъективно отмечали 35% больных. Шум в ушах и тяжесть в голове уменьшались у 70% и 89%, соответственно.

В группе «Контроль» также прослеживалась положительная динамика неврологических жалоб на фоне

Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологического тестирования и качества жизни в группе Мемоплант ($M \pm m$)

Показатель (баллы)	Исходно	Через 8 нед	Через 16 нед
Батарея лобных тестов	15 $\pm$ 0,31	17,03 $\pm$ 0,19**	17,7 $\pm$ 0,09**
Тест рисования часов	8,25 $\pm$ 0,27	9,35 $\pm$ 0,17**	9,8 $\pm$ 0,11**
Шкала психического статуса	26,2 $\pm$ 0,27	27,2 $\pm$ 0,25**	28,03 $\pm$ 0,22**
Тест 5 слов	9,77 $\pm$ 0,06	9,98 $\pm$ 0,02**	10**
QOLI-NS	14.18 $\pm$ 1.37	22.12 $\pm$ 1.16**	27.07 $\pm$ 1.13**

** - $p < 0.001$ при сравнении с исходными показателями

терапии основного заболевания, но общего улучшения самочувствия пациенты не отмечали.

Результаты нейропсихологического тестирования

Лечение мемоплантом значительно улучшило когнитивные способности пациентов, что нашло отчётливое отражение в количестве набранных баллов в ходе тестирования уже через 8 нед приёма препарата. Обращало внимание практически удвоение числа баллов по шкале QOLI-NS. Это свидетельствовало о значительном улучшении качества жизни пациентов (табл. 2).

В группе контроля количество набранных баллов в ходе 16-недельного наблюдения не отличалось от исходного.

Изменение гемореологических показателей

После курса лечения отмечено выраженное снижение вязкости крови, особенно значительное при низких напряжениях сдвига (на 19,3%, $p < 0,01$).

Поскольку вязкость плазмы и показатель гематокрита при этом существенно не изменились, повышение текучести, по всей видимости, обусловлено изменением микрореологических свойств эритроцитов. Снижение индекса ригидности на 15,6% ($p < 0,05$) привело к повышению текучести при высоких напряжениях сдвига. Значительное уменьшение агрегируемости эритроцитов (степень агрегации снизилась на 45,6%, средний размер агрегата сократился на 25,9%, $p < 0,05$) привело к выраженному повышению текучести крови при низких напряжениях сдвига, что значительно отразилось на ее транспортных свойствах.

Доставка кислорода в ткани после курса лечения по сравнению с исходным состоянием увеличилась на 23,3% ($p < 0,05$). При неизменном показателе гематокрита такое повышение обусловлено только улучшением реологических свойств крови. В группе контроля этот показатель возрос на 6,5% ($p < 0,05$). Улучшение транспортного потенциала крови обусловлено выраженной тенденцией к уменьшению объемной концентрации форменных элементов (показателя ге-

матокрита) и некоторым снижением низкосдвиговой вязкости.

Позитивное воздействие мемопланта на микро-реологические свойства эритроцитов подтвердилось и при исследованиях *in vitro* (рис.). После обработки красных клеток крови экстрактом Гинкго направленность изменений показателей агрегации полностью совпадала с результатами курсового применения мемопланта: степень агрегации снизилась на 47,2% ($p < 0,01$), средний размер агрегата – на 25,3% ($p < 0,05$). Одним из факторов, способствующих наблюдаемому уменьшению агрегируемости эритроцитов, может быть изменение их электрофизиологических характеристик. Величина зета (ζ)-потенциала эритроцитов после инкубации их *in vitro* с экстрактом Гинкго возросла на 8,5% ($p < 0,05$), а электрофоретическая подвижность клеток – на 9,5% ($p < 0,05$). У пациентов, прошедших курс лечения мемоплантом, отмечены сходные положительные изменения поверхностного мембранного заряда красных клеток крови: прирост зета (ζ)-потенциала и электрофоретической подвижности на 11% ($p < 0,05$).

Важная роль в «разобщении» красных клеток крови принадлежит силам электростатического отталкивания, которые обусловлены наличием отрицательного электрического заряда на их мембранной поверхности. На мембране эритроцита имеется поверхностный электрический заряд, который играет важную роль во многих процессах, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Величина отрицательного заряда отражает проницаемость клеточной мембраны, метаболизм клетки и другие функции эритроцита. Поверхностный электрический заряд эритроцитов, в основном, обусловлен диссоциацией трех функциональных групп, имеющих разные места связывания на мембране: силовых кислот, некоторых видов α -карбоксильных групп и слабых основных аминогрупп [23]. Плотность электрического заряда, ζ -потенциал и электрофоретическая подвижность находятся в прямой зависимости друг от друга и обусловлены как количественными, так и качественными различиями в составе компонентов поверхности.

Определение электрофоретической подвижности эритроцитов является наиболее удобным методом

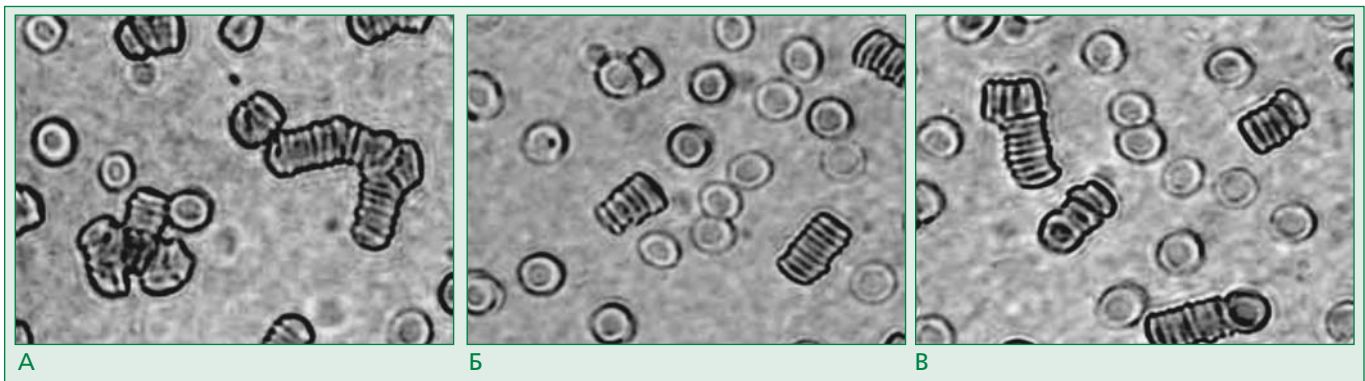


Рисунок. Микровидеорегистрация свойств эритроцитов в образцах крови пациента
А – до лечения; Б – обработка мемоплантом *in vitro*; В – после 16 нед лечения. Видно отчётливое уменьшение числа агрегатов и количества клеток в агрегате, а также исчезновение патологической агрегации «бок в бок».

оценки электрического заряда этих клеток [24].

Повышенная степень агрегации зафиксирована для красных клеток крови со сниженным электрическим зарядом (например, при адсорбции макромолекул, экранирующих отрицательный поверхностный заряд, или при естественном снижении мембранного потенциала при старении клеток). Одним из механизмов этого явления считается возрастное уменьшение мембранных сиалогликопротеинов эритроцитов.

Изменения электрического заряда поверхностных мембран клеток при патологических состояниях могут быть обусловлены либо нарушением клеточных структур, либо изменениями среды, окружающей клетку [25].

Потеря электрокинетического потенциала приводит к значительным нарушениям микроциркуляции: 70% обработанных нейраминидазой эритроцитов исчезает из циркуляции через 30 мин. При этом кровоток в селезенке уменьшается на 60%, в печени – на 34%, в легких и почках – на 22% [26].

Ряд препаратов, влияющих на протекание внутриклеточных процессов в эритроцитах, способен изменять зарядные свойства клеточных мембран [27].

Препараты на основе экстрактов Гинкго Билоба обладают выраженной антигипоксической активностью [28]. Возможным механизмом реализации этого эффекта является их способность оптимизировать кровоток на уровне микроциркуляции за счёт улучшения текучести эритроцитов.

Нежелательные лекарственные явления в ходе исследования

В ходе 16-недельного наблюдения за пациентами

выявлено только два случая нежелательных явлений у женщин 68 и 72 лет. В первом случае увеличение дозы мемопланта до 240 мг/сут привело через 4 дня к усилению «шума в ушах». Больная была переведена на первоначальную дозу препарата (120 мг/сут), после чего указанные симптомы исчезли и пациентка благополучно завершила исследование с показателями, практически не отличающимися от средних в группе «Мемоплант». Во втором случае (не связанном, по нашему мнению, с исследуемым препаратом) у пациентки при дозе 240 мг/сут через 12 дней появились высыпания на коже. Препарат был отменён. В течение 3 дней больная принимала супрастин – высыпания исчезли. Пациентка возобновила приём мемопланта в дозе 120 мг/сут и не меняла её до конца исследования.

Заключение

Выполненное исследование демонстрирует высокую эффективность и безопасность препарата Мемоплант в терапии пациентов с церебральными дисциркуляторными нарушениями.

У пациентов старших возрастных групп, страдающих артериальной гипертонией, цереброваскулярные расстройства обусловлены не только повышенным артериальным давлением, но и сопутствующим атеросклерозом. Поскольку склерозированные артерии имеют крайне низкий дилатационный резерв, применение препаратов, влияющих на их тонус, малоэффективно. В то же время, интенсификация кровотока посредством улучшения потоковых свойств самой крови позволяет достичь большего прогресса в устранении гипоксических нарушений у данной категории больных.

Литература:

1. Hagenauer J.P., Cantenot F., Koskas H., Pierart H. Treatment of equilibrium disorders with Ginkgo biloba extract. A multicenter double-blind drug vs. placebo study. *Presse Med* 1986;15(31):1569-72.
2. Holstein N. Ginkgo extract helps patients suffering from tinnitus. Review of the literature shows: tinnitus decreases. *MMW Fortschr Med* 2000;142(47):46.
3. Claussen C.F., Kirtane M.V. Randomisierte Doppelblindstudie zur Wirkung von Extractum Ginkgo biloba bei Schwindel und Gangunsicherheit des älteren Menschen. In: Claussen CF (Hrsg) *Presbyvertigo, Presbyataxie, Presbytinnitus*. Berlin: Springer Verlag; 1985. P. 103-115.
4. Hamann K. F. Physical treatment of vestibular vertigo in relation with Ginkgo biloba extract. *Therapiewoche* 1985;35:4586-90.
5. Heide W., Adlung B., Hörr R., Kömpf D. Schwindel und Nystagmus bei zentral-vestibulären Ischämien: eine Placebo-kontrollierte Therapiestudie mit Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761®. *Aktuelle Neurologie* 1998;25(Suppl 3):S94.
6. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997;278(16):1327-32.
7. Mancini M., Agozzino B., Bompani R. Clinical and therapeutic effects of Ginkgo biloba extract (GBE) compared to placebo in the treatment of patients affected by senile psychorganic dementia on an arteriosclerotic basis. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche* 1993;152(3):69-80.
8. Haase J., Halama P., Hörr R. Effectiveness of brief infusions with Ginkgo biloba Special Extract EGb 761 in dementia of the vascular and Alzheimer type. *Z Gerontol Geriatr* 1996;29(4):302-9.
9. Kanowski S., Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(6):297-303.
10. Kanowski S., Herrmann W.M., Stephan K. et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29(2):47-56.
11. Maurer K., Ihl R., Dierks T., Frölich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract Egb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res* 1997;31:645-55.
12. Schneider Ls, DeKosky S.T., Farlow M.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Current Alzheimer Research* 2005;2(5):541-51.
13. Weitbrecht W.U., Jansen W. Ginkgo biloba extract in the treatment of primary degenerative dementia. Placebo controlled double-blind and comparative study. *Fortschr Med* 1986;104:199-202.
14. Kennedy D.O., Scholey A.B., Wesnes K.A. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology* 2000;151:416-23.
15. Scholey A.B., Kennedy D.O. Acute, dose-dependent cognitive effects of Ginkgo biloba, Panax ginseng and their combination in healthy young volunteers: differential interactions with cognitive demand. *Human Psychopharmacology* 2002;17:35-44.
16. Subhan Z., Hindmarch I. The psychopharmacological effects of Ginkgo biloba extract in normal healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1984;4(2):89-93.
17. Blume J., Kieser M., Hölscher U. Placebo-controlled double-blind study of the effectiveness of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in trained patients with intermittent claudication. *Vasa* 1996;25(3):265-74.
18. Баев В.М., Шарапова Н.В., Судаков А.И., Шакиров Н.В. Изучение вязко-пластических свойств при помощи регистрации и обработки переходных процессов крови. Мат. VI международной конференции «Гемореология и микроциркуляция». 10-13 июня 2007, Ярославль: ЯГПУ им. К.Д. Ушинского; 2007. С. 38.
19. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромбоз, гемостаз и реология 2000;3(3):5-12.
20. Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Михайличенко Л.А., Голубкова Е.В. Анализ взаимосвязи электрофоретической подвижности и агрегационных свойств эритроцитов человека. *Физиология человека* 2006;32(6):133-5.
21. Михайличенко Л.А., Александров П.Н. Модификация установки с камерой Горяева для измерения электрофоретической подвижности форменных элементов крови и других клеток. В: Методы исследования микроциркуляции. Уфа: БашГМУ; 2004. С. 292-300.
22. Михайлова С.Г., Семенова Н.Е., Якусевич В.В., Тихомирова И.А. Влияние мемопланта на реологические свойства эритроцитов: исследование in vitro. Мат. VI международной конференции «Гемореология и микроциркуляция». 10-13 июня 2007, Ярославль: ЯГПУ им. К.Д. Ушинского; 2007. С. 45.
23. Hsu J.P., Lin S.-H., Tseng S. Effect of cell membrane structure of human erythrocyte on its electrophoresis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2003; 32(3): 203-212.
24. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови – современные технологии их анализа. М: Трида-фарм; 2002.
25. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. Минск: Беларусь, 1974.
26. Фирсов Н.Н., Коротаева Т.В., Вышлова М.А.. Классификация тяжести гемореологических расстройств. *Реологич Исслед в мед* 2000;2:136-141.
27. Жирнов В.В., Гавий В.Н., Калашникова Л.Е. Действие малых доз ионизирующего излучения на поверхностный потенциал клеток крови на фоне модификаторов аденилатциклазного каскада. Возможные токсикологические аспекты. *Современные проблемы токсикологии* 2002;4:50-54.
28. Якусевич В.В., Семёнова Н.Е., Тихомирова И.А., Петроченко А.С. Клинические и гемореологические эффекты препарата Ginkgo Biloba – мемоплант у пожилых пациентов с ДЭП. Мат. VI международной конференции «Гемореология и микроциркуляция». 10-13 июня 2007, Ярославль: ЯГПУ им. К.Д. Ушинского; 2007. С. 41.