doi: 10.17116/jnevro2015115112177-182

Танакан — мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики (часть 2)[1]

Р.Г. ЕСИН[1, 2]*, М.В. НАПРИЕНКО[3], Э.Р. МУХАМЕТОВА[2], И.Х. ХАЙРУЛЛИН[2], О.Р. ЕСИН[2]

[1]ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань; [2]ФГАОУ ВПО «Казанский федеральный университет», Казань; [3]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Tanakan as a multimodal cytoprotective factor in general medicine (part II)

R.G. ESIN, M.V. NAPRIENKO, E.R. MUKHAMETOVA, I.KH. KHAIRULLIN, O.R. ESIN

Kazan State Medical Academy, Kazan; Kazan Federal University, Kazan; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Статья является второй частью обзора, в которой представлены современные данные о механизмах действия стандартизированного экстракта гинкго билоба EGb761 (танакан) и доказательства его эффективности в экспериментальных и клинических исследованиях при лечении депрессивных расстройств, боли, осложнений сахарного диабета, болезни Паркинсона, шума в ушах и головокружения, нарушении функций репродуктивной системы. Современные данные позволяют использовать EGb761 (танакан) как высокоэффективный цитопротектор при сосудистых, дегенеративных, метаболических нарушениях нервной системы, заболеваниях внутреннего уха (шум в ушах), нарушениях в репродуктивной системе, при профилактике и лечении стресс-индуцированных заболеваний.

Ключевые слова: *EGb761, танакан, болезнь Паркинсона, депрессия, сахарный диабет, шум в ушах, головокружение, эректильная дисфункция, боль.*

The second section of the review provides an update of the data on mechanisms of action of a standardized extract of Ginkgo biloba EGb761® (tanakan) and its efficacy in treatment of depression, pain, complications of diabetes, Parkinson disease, tinnitus and dizziness, reproductive dysfunction. Updated data enable to use EGb761® (tanakan) as a highly-effective cytoprotective agent in treatment of cardiovascular, degenerative and metabolic diseases of the nervous system, inner ear disturbances (tinnitus), dysfunction of reproductive system as well as in prevention and treatment of stress-induced disorders.

Keywords: *EGb761®, tanakan, Parkinson disease, depression, diabetes, tinnitus, dizziness, erectile dysfunction, pain.*

Эффективность стандартизированного экстракта гинкго билоба EGb761 (танакан) при лечении когнитивных нарушений, в том числе при цереброваскулярной болезни, известна достаточно широко, что позволило применять этот препарат при данных заболеваниях уже в течение нескольких десятков лет во многих странах. В последнее время появились многочисленные экспериментальные и пока менее многочисленные клинические данные о возможности использования танакана при иных заболеваниях.

Депрессия

Депрессия и тревога приобретают характер эпидемии. Многие синтетические препараты, используемые для их лечения, имеют побочные эффекты. Поиск более безопасных препаратов потребовал изучения EGb761 и с этих позиций. В настоящее время показаны общие механизмы депрессии и деменции: дегенерация моноаминергических ядер, участвующих в секреции моноаминов (голубое пятно, черная субстанция и область шва), атрофия гиппокампа, поражение белого вещества в лобных отделах, высокие уровни цитокинов, что объясняет действие и целесообразность назначения танакана у пациентов с тревожными и депрессивными симптомами [1], в том числе у молодых пациентов со стресс-индуцированными нарушениями памяти и внимания [2].

Ключевым симптомом депрессии является ангедония, определяемая как утрата способности испытывать удовольствие. Ученые Тайваньского университета моделировали депрессивноподобное расстройство интраперетонеальным введением липополисахаридов на крысах-самцах. Цель исследования — изучение влияния EGb761 на липополисахарид-индуцированную ангедонию у крыс самцов, используя тест выбора сахарозы. Также определяли содержание дофамина и серотонина в *n. accumbens*. Крысы, получавшие плацебо и липополисахариды, по сравнению с получавшими плацебо и изотонический раствор хлорида натрия гораздо чаще снижали потребление сахарозы. Крысы, получавшие EGb761 и липополисахариды, гораздо чаще употребляли сахарозу и пищу, чем крысы, получавшие плацебо и липополисахариды.

[1]Часть 1 см. «Журнал неврологии и психиатрии» №11 за 2015 г.

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: radyesin@gmail.com

У крыс, получавших плацебо и липополисахариды, обнаруживался значительно более низкий уровень дофамина в *n. accumbens*, чем у получавших EGb761 и липополисахариды. Авторы считают, что результаты исследования могут быть полезны при лечении депрессивноподобных симптомов [3].

Мексиканские исследователи на основании собственного опыта и анализа большого числа экспериментальных исследований и клинических наблюдений делают вывод об эффективности EGb761 в лечении нейропсихиатрических расстройств (депрессия и тревога), в том числе и при их наличии у пациентов с деменцией. Они рекомендуют использовать EGb761 в режимах монотерапии или комбинированной терапии при лечении этих расстройств [4].

Одним из ключевых механизмов антидепрессивного и противотревожного действия танакана является его способность активировать моноаминергическую трансмиссию головного мозга, о чем будет сказано ниже.

Боль

Болевые синдромы являются относительно новой областью, где EGb761 может иметь свою область применения. На модели нейропатической боли у крыс показано, что введение EGb761 снижает проявления нейропатической боли путем ингибирования экспрессии p-JNK, активируемых активными формами кислорода, что, возможно, лежит в основе влияния EGb761 на нейропатическую боль при хронической травме [5].

После оценки противоболевого эффекта EGb761 в сравнении с диклофенаком на модели воспаления у взрослых самцов крыс линии Вистар был сделан вывод о местном и центральном противоболевом действии EGb761 при ноцицептивной боли [6].

Ведется изучение влияния на боль как цельного экстракта гинкго билоба, так и его отдельных компонентов [7]. Противовоспалительный и анальгетический потенциал одного из билобалидов исследован у взрослых самцов крыс линии Вистар при пероральном, внутрикожном или интратекальном введении. Было сделано заключение о мощном терапевтическом эффекте билобалида в отношении воспаления и гипералгезии.

Эффективность гинкголида В в лечении мигрени связана с модуляцией уровня глутамата и антитромбоцитарного фактора [8]. В результате применения гинкголид-В-коэнзим-Q10-рибофлавин-магниевого комплекса у школьников достоверно снижалась частота атак мигрени, что позволило рекомендовать этот комплекс в качестве мягкой и безопасной терапии у детей [9].

В исследовании М.В. Наприенко [10] изучались возможности терапии танаканом когнитивных, вегетативных расстройств и головной боли у молодых пациентов. В качестве возможной причины рассматривался эмоциональный дистресс [11]. Ко второму месяцу лечения отмечалась 50% редукция головной боли напряжения. Таким образом, применение EGb761 является перспективным в лечении и профилактике головной боли.

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД), по мнению экспертов ВОЗ, принимает характер эпидемии. Каждый десятый взрослый человек страдает этим заболеванием. Соответственно, растет число осложнений СД. Поиск новых цитопротекторов становится жизненно важным для миллионов пациентов.

На экспериментальных моделях СД неоднократно обнаруживали протективный эффект EGb761, заключающийся в уменьшении клинических проявлений болевой полинейропатии [12], замедлении развития атеросклероза на модели СД 2-го типа [13], уменьшении проявлений диабетической энтеропатии за счет влияния на вегетативную нервную систему [14], уменьшении миокардиального повреждения, вызванного диабетическим повреждением вегетативных волокон, что характеризует его как высокоэффективный адъювант для лечения вегетативной кардиоваскулярной автономной нейропатии [15]. EGb761 оказывает нефропротективный эффект при диабетической и гипоксической нефропатии [16], подавляет агрегацию тромбоцитов у пациентов с СД 2-го типа [17].

Интермиттирующая гипергликемия — один из главных признаков СД, имеющий кардинальное значение для развития кардиоваскулярных осложнений, которые возникают в том числе из-за оксидативного стресса, приводящего к эндотелиальной дисфункции. Исследование, проведенное на эндотелиальных клетках пупочной вены людей, подвергавшихся интермиттирующей гипергликемии, показало, что она вызывает оксидативный стресс и оксидативное повреждение ДНК эндотелиальных клеток [18]. Это повреждение может подавляться EGb761 (25—100 мкг/мл) с дозозависимым эффектом. Авторы считают, что результаты исследования могут использоваться как новый подход к эндотелиальной протекции.

Одним из важных, но малоизученных осложнений СД является диабетическая энцефалопатия, проявляющаяся когнитивным снижением [19]. Наши данные обследования 120 пациентов, страдающих СД 2-го типа без тяжелых осложнений, показали [20], что у 85% пациентов имеются когнитивные нарушения, характеризующиеся снижением внимания, кратковременной памяти, скорости мышления, из них у 83% — умеренное когнитивное снижение, у 17% — деменция. Танакан после приема в течение 1 мес оказывает положительное влияние на когнитивные функции, проявляющееся статистически достоверным улучшением кратковременной памяти, концентрации внимания и скорости мышления.

Офтальмология

Имеются доказательства того, что EGb761 оказывает протективный эффект при световом повреждении пигментных клеток сетчатки [21], оказывает защитный эффект по различным фармакологическим механизмам в плане развития диабетической катаракты и может рассматриваться как потенциальный препарат при ее лечении [22], обладает антиоксидантным действием на фоторецепторы, замедляя их старение [23], снижает скорость изменения полей зрения при глаукоме [24, 25].

Применение EGb761 в терапевтических дозировках (120 мг в сутки на протяжении 6 мес) у пациентов с диабетической ретинопатией сопровождается значительным восстановлением зрения в виде уменьшения количества относительных и абсолютных скотом, а также уменьшением отека сетчатки, частичной или полной резорбцией геморрагий [26]. Накопленный клинический опыт позволяет рекомендовать включение танакана в комплексную терапию окклюзий центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии, макулодистрофии, пе-

риферических витреохориоретинальных дистрофий и дистрофического отслоения сетчатки с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, нейропротекции, улучшения микроциркуляции [27—29].

Оториноларингология

Важной и перспективной областью применения танакана является его использование в отоларингологической практике с целью купирования головокружения и устранения или, по крайней мере, уменьшения шума в ушах. Результаты многолетних исследований зарубежных и отечественных специалистов позволили доказать эффективность препарата у пациентов с кохлеовестибулярными расстройствами различного генеза [30, 31].

Германскими и украинскими учеными было проведено мультицентровое исследование для сравнения эффективности EGb761 и бетагистина в рекомендуемых дозах у пациентов с головокружением [32]. Сделан вывод, что оба препарата примерно одинаково эффективны в лечении головокружения, но EGb761 имеет лучший профиль переносимости.

Авторы другого экспериментального исследования исходили из посылки, что шум-индуцированное снижение слуха и коморбидный шум в ушах — весьма распространенные заболевания в наши дни [33]. Препаратом, показавшим эффективность при этой патологии в эксперименте, является EGb761. По поведенческим и нейрофизиологическим критериям выявили значительное изменение шум-индуцированного снижения слуха и шума в ушах при аппликации EGb761 в сравнении с плацебо. Протективный эффект EGb761 коррелировал с изменениями слухового процессинга на периферическом и центральном уровнях.

Изучение эффективности EGb761 при экспериментальном лабиринтите показало, что препарат предохраняет от нарушения слуха, поддерживает нормальный кровоток во внутреннем ухе и обеспечивает сохранность стереоцилий [34].

Представленный в 2011 г. систематизированный обзор [31] подтвердил возможность использования EGb761 в достаточных дозировках в качестве средства устранения наиболее тягостных для пациента отоневрологических нарушений (головокружение, шум в ушах). Применение EGb761 в терапевтических дозировках сопровождается уменьшением шума в ушах, улучшением разборчивости речи, уменьшением интенсивности и частоты эпизодов головокружения. Эти выводы нашли свое подтверждение в исследованиях и других авторов [35—38].

Проведенный в Германии метаанализ исследований эффективности EGb761 при лечении шума в ушах позволил сделать вывод о несомненной эффективности препарата, которая, однако, зависит от давности заболевания и наличия сопутствующей патологии [31]. В завершение обзора автор акцентирует внимание на том факте, что имеющиеся результаты неэффективного лечения шума в ушах иными препаратами гинкго (не являющимися EGb761) не должны приниматься во внимание, так как различия в составе препаратов гинкго не позволяют делать корректные сравнения и выводы.

Весьма важным аспектом в лечении пациентов с головокружением является медицинская реабилитация после острого приступа головокружения, которая занимает во много раз больше времени, чем лечение самого приступа. Отечественными специалистами показана высокая эффективность танакана как препарата, способствующего более быстрому и качественному устранению симптомов головокружения [39—41] и улучшению эмоционального статуса пациента, что также свидетельствует о противотревожном действии танакана и позволяет рекомендовать его как для вестибулярной реабилитации, так и для смягчения возможных рецидивов головокружения.

Болезнь Паркинсона

Современные исследования различных медицинских школ показали, что одним из механизмов действия EGb761 является модуляция секреции дофамина и серотонина в головном мозге [42—44].

1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТГП) обладает избирательной нейротоксичностью на дофаминергические нигростриарные нейроны, вызывая изменения, характерные для болезни Паркинсона (БП). На модели МФТГП-индуцированного паркинсонизма у мышей изучали эффективность EGb761 как протектора дофаминергической системы. Интраперитонеальное введение EGb761 снижало нейротоксичность МФТГП, предотвращало снижение уровня дофамина в стриатуме и предупреждало дегенерацию нейронов нигростриарного пути. Установлено, что протективное действие EGb761 опосредуется через влияние на экспрессию генов тирозингидроксилазы, везикулярного транспортера моноаминов-2, транспортера дофамина, рецептора дофамина D2 и транскрипционного фактора, связанного с трансмиссией дофамина. Авторы сделали вывод о том, что EGb761-ассоциированная нейропротекция обеспечивается воздействием препарата на экспрессию генов дофамина [45].

Обычно для симптоматического лечения БП используют прекурсор дофамина — L-дигидроксифенилаланин, однако эта схема не лишена побочных эффектов, в том числе и из-за образования свободных радикалов. Использование антиоксидантных препаратов могло бы предупредить нейрональную гибель, опосредуемую оксидативным стрессом. На модели БП была показана эффективность EGb761 как нейропротектора с восстанавливающими свойствами, эффективно предотвращающего гибель дофаминергических нейронов среднего мозга. EGb761 показал способность уменьшать степень двигательных расстройств у экспериментальных животных, что позволяет рекомендовать его в качестве адъювантного препарата для лечения БП [46].

Не меньший интерес представляют данные исследования поздней дискинезии у пациентов, принимающих нейролептики, и эффекта EGb761 в лечении этого осложнения [47]. Сравнение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в плазме крови у пациентов, страдающих шизофренией с наличием поздней дискинезии (n=368) и без нее (n=563), с контрольной группой (n=546) и определение генотипа BDNF показало, что пациенты с поздней дискинезией имеют более низкий уровень BDNF, чем пациенты без нее или группа контроля. Лечение EGb761 (240 мг/сут в течение 12 нед) уменьшало выраженность поздней дискинезии и повышало содержание BDNF до уровня, сопоставимого с группой контроля. Улучшение по шкале аномальных непроизвольных движений коррелировало с увеличением уровня BDNF в плазме крови. Улучшение по этой шкале было более вы-

раженным у лиц с аллелем Val/Val, чем у больных с аллелем Met/Met гена, кодирующего BDNF.

Репродуктивная система

Среди многочисленных сообщений об эффективности EGb761 при лечении когнитивных нарушений и сосудистых заболеваний появляются первые, пока еще не систематизированные, но весьма интересные результаты исследований влияния EGb761 на состояние репродуктивной системы.

В 1993 г. французские специалисты опубликовали результаты мультицентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования эффективности EGb761 при лечении застойных симптомов предменструального синдрома (ПМС) у 165 женщин в возрасте 18—45 лет [48]. Во время двух последовательных циклов женщины принимали EGb761 с 16-го дня одного цикла до 5-го дня следующего цикла. Полученные данные позволили сделать вывод о хорошей переносимости EGb761 и его эффективности в отношении застойных симптомов ПМС, особенно со стороны молочных желез, с наличием статистически значимых отличий между группами EGb761 и плацебо. Отмечено также положительное влияние EGb761 на нейропсихиатрические симптомы ПМС.

Подобное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 90 студенток позволило констатировать, что назначение EGb761 по 40 мг 3 раза в сутки с 16-го дня менструального цикла до 5-го дня следующего цикла приводит к уменьшению выраженности проявлений ПМС. Улучшение наступило у 23,68% женщин, получавших EGb761, и только у 8,74%, получавших плацебо, причем число участниц с положительным эффектом от лечения оказалось достоверно выше (p<0,001) по сравнению с результатами лечения нестероидными противовоспалительными препаратами [49]. Можно предположить, что эффективность EGb761 в лечении симптомов ПМС обусловлена модуляцией моноаминергической трансмиссии в ЦНС.

Оксид азота (NO) является одним из важных мессенджеров ЦНС, обеспечивающих эректильную функцию. Он активирует паравентрикулярное ядро, которое имеет проекции на нейроны сакральных сегментов спинного мозга, обеспечивающих эрекцию. EGb761 облегчает неконтактную эрекцию у крыс, однако механизмы его действия нуждаются в уточнении. Для изучения этого вопроса одной группе крыс давали EGb761 (50 мг/кг) в течение 14 дней, другой группе — дистиллированную воду. Частота неконтактной эрекции оценивалась через 14 дней после начала приема EGb761, затем определяли активность нейрональной NO-синтазы в паравентрикулярном ядре и люмбосакральных сегментах спинного мозга. Результаты исследования показали, что прием EGb761 увеличивает частоту неконтактной эрекции по сравнению с группой, получавшей дистиллированную воду, увеличивает число NO-иммунореактивных клеток в паравентрикулярном ядре и повышает уровень NO-синтазы в первом крестцовом сегменте спинного мозга [50]. Другое исследование было посвящено терапевтической эффективности EGb761 в восстановлении эректильной функции после двусторонней травмы кавернозных нервов у крыс [51]. Проводились нейрофизиологический контроль, гистологическое (электронная микроскопия) и гистохимическое исследования. Исследователи пришли к выводам, что назначение EGb761 повышает способность нервов к регенерации, поддерживает уровень нейрональной NO-синтазы в нервах и кавернозных телах. Препарат может использоваться для восстановления функции нервов после радикальной простатэктомии. В другом исследовании того же коллектива авторов [52] было изучено влияние EGb761 на дофаминергическую активность паравентрикулярного ядра, вентрикулотегментального поля и прилежащего ядра и частоту неконтактной эрекции у крыс. Результаты исследования показали, что назначение EGb761 увеличивает дофаминергическую активность паравентрикулярного ядра и мезолимбической системы, что облегчает неконтактную эрекцию.

Исследователи из Турции провели серию экспериментальных исследований торсионно/деторсионного ишемически-реперфузионного повреждения тестикул крыс (с оценкой посредством электронной микроскопии), моделируемое скручиванием на 720° [53, 54]. Назначение EGb761 перорально снижало дегенерацию митохондрий тестикул.

В 1998 г. были опубликованы положительные результаты открытого исследования 63 пациентов (33 женщины и 30 мужчин), у которых развилась сексуальная дисфункция как побочный эффект лечения антидепрессантами [55]. Отмечено позитивное влияние экстракта гинкго билоба на все фазы сексуального цикла. Последующие исследования в этой области имели противоречивые результаты, которые можно объяснить и малым числом выборки, и трудностью выявления всего многообразия причин сексуальной дисфункции, а также использованием для исследований нестандартизированных препаратов гинкго билоба.

Заключение

Накопленные к сегодняшнему дню экспериментальные и клинические данные позволяют квалифицировать танакан как универсальный цитопротектор многих систем (головного и спинного мозга, миокарда, сетчатки, хрусталика, кишечника, почек, репродуктивной системы).

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что танакан оказывает цитопротективное действие, активируя геном клеток и экспрессию факторов клеточной защиты от ишемического повреждения, энергетического истощения и воздействия свободных радикалов.

Подавляющее большинство исследований (экспериментальных и клинических) проведено именно с танаканом, из чего следует однозначный вывод о некорректности переноса положительных результатов исследований танакана на иные препараты гинкго, и обратно — некорректности переноса данных о неэффективности иных препаратов гинкго или их побочных эффектах на танакан.

Опираясь на современные данные о субклиническом (гораздо более раннем, чем предполагалось ранее) дебюте многих васкулярных, нейродегенеративных, метаболических, стресс-индуцированных повреждений нервной системы, можно считать целесообразным назначение танакана с целью нейропротекции уже в молодом возрасте при появлении первых признаков дезадаптационного синдрома («синдром вегетативной дистонии» в отечественной практике), одним из симптомов которого является нарушение памяти (снижение толерантности к интеллектуальным нагрузкам).

ЛИТЕРАТУРА

1. Табеева Г.Р. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;1:87-93.
2. Филатова Е.Г., Наприенко М.В. Нарушение памяти и внимания у молодых пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;3:18-23.
3. Yeh K, Shou S, Lin Y, Chen C, Chiang C, Yeh C. Effect of Ginkgo biloba extract on lipopolysaccharide-induced anhedonic depressive-like behavior in male rats. *Phytother Res.* 2014;29(2):260-266.
   doi:10.1002/ptr.5247.
4. Montes P, Ruiz-Sanchez E, Rojas C, Rojas P. Ginkgo biloba extract 761: A Review of Basic Studies and Potential Clinical Use in Psychiatric Disorders. *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets.* 2015;14(1):132-149.
   doi:10.2174/1871527314666150202151440.
5. Yu X, Chen C, Ke Q, Tang H, Hou J, Fang W. EGb761 Ameliorates neuropathic pain by scavenging reactive oxygen species. *Pharmacology.* 2015;95(5-6):293-299.
   doi:10.1159/000430769.
6. Thorpe L, Goldie M, Dolan S. Central and local administration of gingko biloba extract egb 761 inhibits thermal hyperalgesia and inflammation in the rat carrageenan model. *Anesthesia & Analgesia.* 2011;112(5):1226-1231.
   doi:10.1213/ane.0b013e3182117440.
7. Goldie M, Dolan S. Bilobalide, a unique constituent of Ginkgo biloba, inhibits inflammatory pain in rats. *Behavioural Pharmacology.* 2013;24(4):298-306.
   doi:10.1097/fbp.0b013e32836360ab.
8. D'Andrea G, Bussone G, Allais G et al. Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurological Sciences.* 2009;30(1):121-124.
   doi:10.1007/s10072-009-0074-2.
9. Esposito M, Carotenuto M. Ginkgolide B complex efficacy for brief prophylaxis of migraine in school-aged children: an open-label study. *Neurological Sciences.* 2010;32(1):79-81.
   doi:10.1007/s10072-010-0411-5.
10. Наприенко М.В. Терапия танаканом когнитивных, вегетативных расстройств и головной боли у молодых пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114:6:38-41.
11. Есин Р.Г., Есин О.Р., Наприенко М.В. Клинические особенности вариантов головной боли напряжения и принципы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110:9:27-32.
12. Taliyan R, Sharma P. Protective effect and potential mechanism of ginkgo biloba extract egb 761 on stz-induced neuropathic pain in rats. *Phytother Res.* 2012;26(12):1823-1829.
   doi:10.1002/ptr.4648.
13. Lim S, Yoon J, Kang S et al. EGb761, a Ginkgo biloba extract, is effective against atherosclerosis in vitro, and in a rat model of type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2011;6(6):20301.
   doi:10.1371/journal.pone.0020301.
14. Silva G. Neuroprotective action of Ginkgo biloba on the enteric nervous system of diabetic rats. *World Journal of Gastroenterology.* 2011;17(7):898.
   doi:10.3748/wjg.v17.i7.898.
15. Saini A, Taliyan R, Sharma P. Protective effect and mechanism of Ginkgo biloba extract-EGb 761 on STZ-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Pharmacognosy Magazine.* 2014;10(38):172.
   doi:10.4103/0973-1296.131031.
16. Welt K, Weiss J, Martin R, Hermsdorf T, Drews S, Fitzl G. Ginkgo biloba extract protects rat kidney from diabetic and hypoxic damage. *Phytomedicine.* 2007;14(2-3):196-203.
   doi:10.1016/j.phymed.2006.03.023.
17. Kudolo G, Delaney D, Blodgett J. Short-term oral ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) reduces malondialdehyde levels in washed platelets of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2005;68(1):29-38.
   doi:10.1016/j.diabres.2004.08.007.
18. Wei Z, Wei Z, ShanShan X, QiChong X. GW24-e2480 Ginkgo biloba attenuates oxidative DNA damage of human umbilical vein endothelial cells induced by intermittent high glucose. *Heart.* 2013;99(suppl 3):95-96.
   doi:10.1136/heartjnl-2013-304613.259.
19. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Зянгирова С.Т., Исаева Ю.Н., Есин О.Р. Диабетическая энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии. *Клиницист.* 2012;3-4:10-16.
   doi: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-10-16.
20. Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Поздняк А.О. Возможности коррекции когнитивного снижения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114:9:25-29.
21. Zhou YY, Chen CZ, Su Y, Li L, Yi ZH, Qi H, Weng M, Xing YQ. Effect of EGb761 on light-damaged retinal pigment epithelial cells. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(1):8-13.
   doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.01.02. eCollection 2014.
22. Lu Q, Yang T, Zhang M et al. Preventative effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) on high glucose-cultured opacity of rat lens. *Phytother Res.* 2013;28(5):767-773.
   doi:10.1002/ptr.5060.
23. Schütt F, Aretz S, Auffahrt G, Kopitz J. Rolle des Energiestoffwechsels im retinalen Pigmentepithel. *Ophthalmologe.* 2013;110(4):346-352.
   doi:10.1007/s00347-012-2752-3.
24. Quaranta L, Riva I, Floriani I. Ginkgo biloba extract improves visual field damage in some patients affected by normal-tension glaucoma. *Investigative Opthalmology & Visual Science.* 2014;55(4):2417.
   doi:10.1167/iovs.14-13942.
25. Lee J, Sohn S, Kee C. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma. *Journal of Glaucoma.* 2013;22(9):780-784.
   doi:10.1097/ijg.0b013e3182595075.
26. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А., Яровая Г.А. *Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии.* Доступно по: http://www.rmj.ru/articles_5191.htm. Ссылка активна на 01.09.15.
27. Аванесова Т.А. *Применение танакана в офтальмологии и других областях медицины.* Доступно по: http://www.rmj.ru/articles_6625.htm. Ссылка активна на 01.09.15.
28. Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Юханова О.А. *Опыт применения танакана (EGb 761) в офтальмологии (обзор литературы).* Доступно по: http://www.rmj.ru/articles_6173.htm. Ссылка активна на 01.09.15.
29. Солонина С.Н., Шишкин М.М., Бойко Э.В., Трояновский Р.Л., Зыбина Н.Н. *Влияние комплексной терапии с использованием танакана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность крови больных с пролиферативной витреоретинопатией.* Доступно по: http://www.rmj.ru/articles_7293.htm. Ссылка активна на 01.09.15.
30. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Кунельская Н.Л., Богданец С.А. Медикаментозная коррекция кохлеовестибулярных нарушений. *Вестник оториноларингологии.* 2004;4:45-49.
31. Von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *NDT.* 2011;441.
   doi:10.2147/ndt.s22793.
32. Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of Vertigo: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract EGb 761 and Betahistine. *International Journal of Otolaryngology.* 2014;1-6.
   doi:10.1155/2014/682439.
33. Tziridis K, Korn S, Ahlf S, Schulze H. Protective effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 against noise trauma-induced hearing loss and tinnitus development. *Neural Plasticity.* 2014;1-27.
   doi:10.1155/2014/427298.
34. Jang C, Cho Y, Kim J et al. Effect of Ginkgo biloba extract on endotoxin-induced labyrinthitis. International *Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2011;75(7):905-909.
   doi:10.1016/j.ijporl.2011.04.003.
35. Морозова С.В. Возможности применения препарата танакан в практике врача-оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии.* 2010;4:87-89.
36. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Красюк А.А., Доронина О.М. Оценка эффективности и переносимости танакана при лечении нейросенсорной тугоухости и ушного шума. *Вестник оториноларингологии.* 2009;2:40-42.
37. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2002;40(05):188-197.
   doi:10.5414/cpp40188.

38. Hoerr R, Napryeyenko O, Borzenko I. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on dizziness and tinnitus in patients with dementia. *Focus on Alternative and Complementary Therapies.* 2007;12:26-27.

doi:10.1111/j.2042-7166.2007.tb05884.x.

39. Зайцева О.В. Роль танакана в повышении эффективности вестибулярной реабилитации. *Вестник оториноларингологии*. 2014;5:66-68.

40. Давыдова Т.А., Густов А.В., Антипенко Е.А., Паршина Е.В. Применение танакана в комплексном лечении вестибуло-атактического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111:4: 85-86.

41. Замерград М.В., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;3:10—16.

doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-10-16.

42. Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, Koch E, Nöldner M, Yoshitake T. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(1):25-34.

doi:10.1017/s1041610212000567.

43. Rojas P, Serrano-García N, Medina-Campos O, Pedraza-Chaverri J, Ögren S, Rojas C. Antidepressant-like effect of a Ginkgo biloba extract (EGb761) in the mouse forced swimming test: Role of oxidative stress. *Neurochemistry International.* 2011;59(5):628-636.

doi:10.1016/j.neuint.2011.05.007.

44. Yeh K, Wu C, Tai M, Tsai Y. Ginkgo biloba extract enhances noncontact erection in rats: the role of dopamine in the paraventricular nucleus and the mesolimbic system. *Neuroscience.* 2011;189:199-206.

doi:10.1016/j.neuroscience.2011.05.025.

45. Rojas P, Ruiz-Sánchez E, Rojas C, Ögren S. Ginkgo biloba extract (EGb 761) modulates the expression of dopamine-related genes in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in mice. *Neuroscience.* 2012;223:246-257.

doi:10.1016/j.neuroscience.2012.08.004.

46. Tanaka K, Galduroz SR, Gobbi L, Galduroz J. Ginkgo biloba extract in an animal model of parkinson's disease: a systematic review. *Current Neuropharmacology.* 2013;11(4):430-435.

doi:10.2174/1570159x11311040006.

47. Zhang X, Zhang W, Zhou D et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and its val66met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to ginkgo biloba. *Biological Psychiatry.* 2012;72(8):700-706.

doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.032.

48. Tamborini A, Taurelle R. Value of standardized Ginkgo biloba extract (EGb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1993;88(7-9):447-457.

49. Ozgoli G, Selselei E, Mojab F, Majd H. A Randomized, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba L. in treatment of premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med.* 2009;15(8):845-851.

doi: 10.1089/acm.2008.0493.

50. Yeh K, Wu C, Tsai Y. Noncontact erection is enhanced by Ginkgo biloba treatment in rats: role of neuronal NOS in the paraventricular nucleus and sacral spinal cord. *Psychopharmacology.* 2012;222(3):439-446.

doi:10.1007/s00213-012-2660-x.

51. Wu Y, Liao C, Chen K, Liu S, Chiang H. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb-761) on recovery of erectile dysfunction in bilateral cavernous nerve injury rat model. *Urology.* 2015;85(5):7-15.

doi:10.1016/j.urology.2015.01.026.

52. Yeh K, Wu C, Tai M, Tsai Y. Ginkgo biloba extract enhances noncontact erection in rats: the role of dopamine in the paraventricular nucleus and the mesolimbic system. *Neuroscience.* 2011;189:199-206.

doi:10.1016/j.neuroscience.2011.05.025.0.

53. Kanter M. Protective effects of Ginkgo biloba (EGb 761) on testicular torsion/detorsion-induced ischemia — reperfusion injury in rats. *Experimental and Molecular Pathology.* 2011;91(3):708-713.

doi:10.1016/j.yexmp.2011.09.003.

54. Akgül T, Ayyıldız A, Nuhoğlu B et al. Ginkgo biloba (EGb 761) usage attenuates testicular injury induced by testicular ischemia/reperfusion in rats. *Int Urol Nephrol.* 2007;40(3):685-690.

doi:10.1007/s11255-007-9296-5.

55. Cohen A, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Journal of Sex & Marital Therapy.* 1998;24(2):139-143.

doi:10.1080/00926239808404927.