

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904121>

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампассе в терапии хронической ишемии мозга

А.В. КИСЕЛЕВ^{1*}, Е.В. ВОСТРИКОВА², Т.С. КАЛИНИНА³, С.В. СТОВБУН¹

¹Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия; ²Новосибирский областной специализированный научно-практический неврологический центр, Новосибирск, Россия; ³ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

Цель настоящей работы — исследование эффективности и безопасности препарата ампассе в лечении хронической ишемии мозга. **Материал и методы.** Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата 5-гидрокси-3-карбоксыпиридин-L-глютаминной кислоты монокальциевая соль (ампассе) у 80 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет с хронической недостаточностью мозгового кровообращения вследствие артериальной гипертензии и (или) атеросклероза магистральных артерий головы. Препарат применяли в суточных дозах 5, 10 или 25 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 15 дней. В качестве плацебо применяли натрия хлорид 0,9%. **Результаты и заключение.** Установлено, что препарат ампассе улучшает состояние пациентов с хронической ишемией мозга, вызывая положительную динамику в отношении признаков депрессии, качества сна и когнитивных функций.

Ключевые слова: ноотроп, хроническая ишемия мозга, когнитивные функции, депрессия, нарушения сна.

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampassse in the treatment of chronic cerebral ischemia

A.V. KISELEV, E.V. VOSTRIKOVA, T.S. KALININA, S.V. STOVBUN

Semenov Institute of Chemical Physic Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Novosibirsk Regional Specialized Scientific and Practical Neurological Center, Novosibirsk, Russia; Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Objective. To study the efficacy and safety of ampassse in the treatment of chronic cerebral ischemia. **Material and methods.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of the 5-hydroxy-3-carboxypyridine-L-glutamine acid monocalcium salt (ampasse) was performed in 80 patients, aged from 50 to 75 years, with chronic cerebrovascular accident due to arterial hypertension and/or atherosclerosis of the main arteries of the head. The drug was used in daily doses of 5, 10, or 25 mg intravenously once a day for 15 days. Sodium chloride 0.9% was used as a placebo. **Results and conclusion.** It has been established that ampassse improves the state of patients with chronic cerebral ischemia in relation to depression, sleep quality and cognitive functions.

Keywords: nootropics, chronic cerebral ischemia, cognitive functions, depression, sleep disorders.

Цереброваскулярные заболевания — одна из основных проблем современной медицины. В структуре церебральных сосудистых заболеваний преобладают ишемические формы. Основной причиной этого являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных и брахиоцефальных артерий. Среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения первое место по распространенности занимает хроническая ишемия мозга (ХИМ). ХИМ — медленно прогрессирующее диффузное нарушение кровоснабжения головного мозга с разнообразными дефектами его функционирования. К факторам риска ХИМ относятся пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность. Основными корригируемыми факторами развития ХИМ являются атеросклероз и гипертоническая болезнь [1, 2]. Возникающая при этой патологии эндотелиальная дисфункция способствует развитию атероскле-

ротических бляшек, что приводит к сужению просвета артерии [3, 4]. Старение и артериальная гипертензия приводят к дисфункции гладких мышц сосудов мозга [5], что вызывает нарушение миогенного ответа и системы ауторегуляции головного мозга [6]. Последнее способствует хронической гипоперфузии мозга и возникновению ишемических повреждений, приводящих к когнитивному дефициту [7]. Измененные атеросклерозом артерии не в состоянии поддерживать адекватный кровоток, что ведет к гипоксии и нарушениям метаболизма мозговой ткани и, как следствие — к когнитивным расстройствам [7].

На мировом рынке фарминдустрии большинство препаратов для лечения мозговых инфарктов и ХИМ направлено на коррекцию гемореологических нарушений и проведение тромболитической терапии. Однако часто не учитывается факт антагонистического взаимодействия этих

препаратов со структурно-функциональными саногенетическими реакциями организма. Это в первую очередь относится к антитромбоцитарным, антикоагулянтным и гипотензивным препаратам. Снижая гипотензивными средствами уровень артериального давления (АД), повышение которого носит саногенетический характер — устранение гипоперфузии мозга, мы можем способствовать снижению кровотока и перфузии крови, развитию гипоксии мозговой ткани, прогрессированию поражения коронарных сосудов (селективные бета1-блокаторы и диуретики) у больных пожилого возраста [8]. Назначение антитромбоцитарных препаратов увеличивает риск геморрагических осложнений. В связи с этим необходимо использование препаратов, которые на инициальном этапе формирования патологических изменений в мозге обладали бы мультимодальным плюрипотентным протективным механизмом действия, предупреждая развитие цереброваскулярных заболеваний. Анализ данной ситуации показывает, что необходимы препараты, которые должны предшествовать назначению антитромбоцитарных и гипотензивных лекарственных средств пациентам пожилого возраста, задолго до развития у них явных признаков сосудистой патологии мозга.

Существует настоятельная необходимость понять патогенез и выявить новые целевые лекарственные средства для профилактики и лечения церебральных заболеваний. Речь идет о препаратах, улучшающих метаболизм тканей головного мозга, оказывающих протективное действие на нейроны и повышающих устойчивость головного мозга к ишемии и метаболическим нарушениям. В последнее десятилетие появилось много работ, в которых обсуждаются медикаментозные подходы к лечению ХИМ. Одновременно появляются на рынке и новые препараты, обладающие антиоксидантной, нейропротективной активностью, способные задержать начало и предотвратить прогрессирование и тяжесть ХИМ. С целью разработки лекарственного средства, сочетающего свойства стимулятора когнитивных процессов с нейропротективным действием, была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидрокси-никотиноил)-L-глутаминовой кислоты (ампасе). В эксперименте установлено, что ампасе (5—20 мг/кг) обладает антиамнестическими свойствами на моделях амнезии условного рефлекса пассивного избегания, вызванной максимальным электрошоком или скополамином у крыс, дает положительный эффект на выживаемость, способность к обучению и неврологические функции после экспериментальной интрацеребральной гематомы у крыс [9]. На переживающих срезах гиппокампа крыс линии Вистар ампасе дозозависимо облегчал нейронную передачу в системе «коллатерали Шафера» — пирамидные нейроны CA1 области гиппокампа, изменяя величину и уменьшая латентный период популяционных спайков [10]. На модели интрацеребральной гематомы у крыс ампасе способствовал нормализации глиального состава в III и V слоях коры головного мозга [11].

Цель настоящей работы — изучение эффективности и безопасности применения препарата ампасе при лечении ХИМ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

Материал и методы

В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование рандомизировали 80 пациентов в воз-

расте от 50 до 75 лет с ХИМ вследствие артериальной гипертензии и (или) атеросклероза магистральных артерий головы. В проведении исследования участвовали 5 исследовательских центров: ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Санкт-Петербург), ГБОУ ВПО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург), МБУЗ ГКБ №34 (Новосибирск), ФКУЗ «Главный клинический госпиталь» МВД России (Москва), НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД» (Москва).

Общая продолжительность исследования составила 3,5 мес, период скрининга — 10 дней, продолжительность терапии — 15 дней, период наблюдения — 90 дней.

Критерии включения: 1) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании от пациента; 2) отрицательный результат анализа мочи на беременность у женщин репродуктивного возраста; 3) артериальная гипертензия (с градацией на степени) и (или) атеросклероз магистральных артерий головы; 4) наличие признаков поражения вещества головного мозга по данным нейровизуализации («немые» лакунарные инфаркты в анамнезе, лейкоареоз). Атеросклероз магистральных артерий головы подтвержден результатами дуплексного сканирования магистральных артерий головы (сонные артерии, позвоночные артерии) с выявлением атеросклеротических бляшек во внутренних сонных артериях и определением степени стеноза по методу ECST.

Выраженность когнитивных нарушений при включении в исследование не учитывали.

Критерии невключения: 1) инсульт, транзиторная ишемическая атака, преходящая слепота на один глаз в анамнезе; 2) инфаркт миокарда в анамнезе; 3) лейкоареоз и (или) «немые» лакунарные инфаркты при отсутствии артериальной гипертензии и (или) атеросклероза; 4) амилоидная ангиопатия сосудов головного мозга; 5) алкоголизм; 6) фибрилляция предсердий; 7) сахарный диабет; 8) воспалительные и аутоиммунные заболевания с поражением сосудов головного мозга; 9) нейродегенеративные заболевания с нарушением когнитивных функций (болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, болезнь диффузных телец Леви, деменция при болезни Паркинсона, болезнь Гентингтона, наследственные болезни накопления и др.); 10) наследственные или генетические заболевания с поражением сосудов малого калибра, например CADASIL, MELAS, болезнь Фабри и др.; 11) применение пациентами на момент скрининга ингибиторов холинэстеразы, производных амантадина, мемантина, а также иных лекарственных препаратов, действие которых заявляется как метаболическое, нейропротективное, ноотропное и пр., а также нейролептиков, барбитуратов, транквилизаторов, психостимуляторов; 12) заболевания печени и (или) почек, прочие заболевания, которые, по мнению исследователя, могут исказить результаты исследования; 13) установленный кардиостимулятор, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки, ферромагнитные аппараты Илизарова; 14) одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании.

Обследованные больные были разделены на четыре группы (по 20 пациентов).

В 1-й группе 20 пациентов в течение 15 дней получали натрия хлорид 0,9% раствор в ампулах по 5 мл (плацебо) внутривенно струйно медленно. Во 2-й группе 20 пациентов в течение 15 дней получали ампасе 5 мг внутривенно

Таблица 1. Результаты обследования по тесту МоСа (в баллах)

Группа (n=20)	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
1-я	23 (17÷24,25)	22 (18,75÷23,5)	21 (20÷25)	21,5 (20÷26)	21 (20÷25,25)
2-я	21,5 (18,75÷26)	21 (18÷26,25)	21,5 (19÷25,25)	23 (21÷27) $p_1=0,159$	23 (21,75÷25,25) $p_1=0,0699$
3-я	20 (20÷23,25)	21,50 (19,75÷25)	23 (20,75÷25,25)	24 (21,75÷26) $p_1=0,0884$	23 (21,75÷26) $p_1=0,081$
4-я	21 (19,75÷24)	21,5 (20÷22)	23,5 (22÷26)	25,5 (25÷26,25) $p_1=0,008$	28 (25,75÷28,25) $p_1<0,001$
H_{k-w}	0,67147 $p=0,8799$	0,28414 $p=0,963$	2,7763 $p=0,4279$	9,8432 $p=0,02$	26,253 $p<0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: данные представлены в виде медианы (нижний÷верхний квартили). H_{k-w} — показатель критерия Краскела—Уоллиса; p — уровень значимости при множественном сравнении независимых выборок; p_1 — уровень значимости при сравнении двух независимых выборок (отличие от 1-й группы).

струйно медленно. В 3-й группе 20 пациентов в течение 15 дней получали ампасе 10 мг внутривенно струйно медленно. В 4-й группе 20 пациентов в течение 15 дней получали ампасе 25 мг внутривенно струйно медленно. Всем пациентам проводили базисную антигипертензивную и патогенетическую терапию согласно назначениям врача-исследователя.

Для определения эффективности лечения использовали следующую методику: оценку когнитивных функций по Монреальской шкале (МоСа) [12], опросник здоровья SF-36V2 [13], оценочную шкалу Монтомери—Асберга для депрессий (MADRS) [14], шкалу самооценки Спилберга—Ханина, оценку качества сна по Питтсбургскому индексу качества сна [15]. Оценка проводили исходно (визит 1), на 8-й (визит 2), 16-й (визит 3), 30-й (визит 4), 90-й (визит 5) день.

Для оценки безопасности использовали следующие параметры: 1) оценка жизненно важных показателей, таких как АД, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела, на каждом визите; 2) исследование неврологического статуса на всех визитах; 3) лабораторная оценка: результаты лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи) оценивали исходно и визитах 2, 3, 4; 4) инструментальную оценку осуществляли путем проведения электрокардиографии в 12 отведениях (в динамике) на визитах 1, 2, 3, 4; 5) клиническая оценка: на каждом визите и в контрольных точках должны были фиксироваться все нежелательные явления и серьезные нежелательные явления.

Перед началом исследования было получено разрешение МЗ РФ на проведение клинического исследования №280 от 23.05.14 и одобрение Совета по этике МЗ РФ (выписка из протокола №77 от 11.02.14). Больные подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов, полученных в ходе исследования, проводили в пакете статистических программ Statistica («StatSoft», США). Для количественных показателей рассчитывали стандартные описательные статистики в исследуемых группах: среднее, стандартное отклонение, ошибка среднего, медиана, квартили 25 и 75%, для бинарных — частотные характеристики. Для количественных переменных оценивали нормальности распределения показателей (по критерию Шапиро—Уилкса). При отсутствии нормальности распределения количественных переменных для сравнения между группами использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия

считали статистически значимыми при значениях $p<0,05$ (условие отклонения нулевой гипотезы).

Результаты и обсуждение

Межгрупповой сравнительный анализ по шкале МоСа не выявил различий на этапе скрининга, что указывает на однородность популяции пациентов группы плацебо и групп, получавших препарат исследования. Установлено, что в отличие от плацебо (1-я группа) прием препарата ампасе в дозе 25 мг (4-я группа) сопровождался увеличением показателей по шкале МоСа через 30 и 90 дней, что свидетельствует о терапевтическом эффекте препарата в отношении когнитивных функций обследованных пациентов. Наибольший эффект продемонстрировала максимальная изученная доза 25 мг (4-я группа) на визите 5. Между 2-й группой (5 мг), 3-й (10 мг) и группой плацебо не выявлено достоверно значимых различий эффективности по шкале оценки когнитивных функций на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения (табл. 1).

При множественном сравнении независимых выборок, составляющих оценку качества жизни пациентов по шкале SF-36V2, были выявлены статистически значимые различия только по параметру «физическое функционирование» ($H_{k-w}=8,8658$; $p=0,0311$). Установлено, что полученные множественные различия обусловлены отличием 3-й группы от 1-й группы на визите 5 (3-я группа — 65, 43÷75 баллов, 1-я группа — 85; 70÷90 баллов, $p=0,009$). Прием препарата в указанной дозе сопровождался снижением параметра, что указывает на определенную степень ограничения физической активности пациентов по сравнению с плацебо. В максимальной изученной дозе (25 мг) препарат ампасе не оказывал влияния на параметр «физическое функционирование». По остальным параметрам, входящим в шкалу качества жизни пациентов, статистически значимых различий между группами не выявлено, что в совокупности с изложенными выше данными является основанием сделать заключение об отсутствии влияния препарата ампасе на качество жизни пациентов в целом по шкале SF-36V2.

Анализ данных шкалы MADRS продемонстрировал, что препарат ампасе в дозе 25 мг (4-я группа) на 60% снижает проявления депрессии по сравнению с плацебо, что указывает на терапевтический эффект препарата на визите 5 (табл. 2).

Результаты анализа данных шкалы самооценки Спилберга (показатель «реактивная тревожность») позволяют сделать заключение о том, что препарат ампасе в изучен-

Таблица 2. Динамика уровня депрессии по шкале MADRS

Группа (n=20)	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
1-я	12 (5÷19)	9 (6÷18)	10 (5÷17)	11 (6÷12)	11 (7÷14)
2-я	10 (5÷15)	11 (5÷14)	8 (5÷14)	5 (3÷7)	7 (4÷11)
3-я	10 (7÷17)	14 (7÷21)	10 (4÷14)	5 (3÷6)	6 (4÷7)
4-я	10 (5÷17)	9 (6÷18)	8 (5÷12)	7 (4÷13)	6 (3÷13)
$H_{к-w}$	1,1228	1,4826	0,4099	12,2372	9,3444
	$p=0,7730$	$p=0,6874$	$p=0,9386$	$p=0,0069$	$p=0,0258$

Таблица 3. Динамика показателей по Питтсбургскому индексу качества сна

Группа (n=20)	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
1-я	8 (5÷9)	8 (5÷9)	8 (6÷10)	7 (5÷11)	8 (5÷11)
2-я	6 (4÷9)	6 (5÷7)	5 (3÷7)	5 (4÷10)	5 (3÷7)
3-я	8 (6÷10)	8 (5÷11)	4 (3÷6)	4 (2÷5)	4 (2÷5)
4-я	8 (5÷12)	9 (5÷11)	8 (5÷10)	6 (4÷10)	5 (4÷8)
$H_{к-w}$	2,6921	2,9345	10,7779	12,1600	11,4562
	$p=0,4416$	$p=0,4018$	$p=0,0130$	$p=0,0069$	$p=0,0095$

ных дозах не имеет преимуществ по сравнению с плацебо в отношении тревожности у пациентов с ХИМ. Так, значение критерия $H_{к-w}$ и p для плацебо (1-я группа) и 2, 3 и 4-й групп составили 5,3600 ($p=0,1470$), 1,700 ($p=0,6400$), 0,7400 ($p=0,8640$) и 1,8140 ($p=0,6120$) соответственно. Аналогично этому, не выявлено отличий от плацебо по шкале «личностная тревожность» ни в одной из исследуемых групп. Показатели критерия Краскела—Уоллиса и p для групп плацебо, 5, 10 или 25 мг составили: 0,1316 ($p=0,9878$), 0,6050 ($p=0,9000$), 1,002 ($p=0,8000$), 1,8217 ($p=0,6100$), 4,6450 ($p=0,200$) соответственно. Таким образом, назначение препарата ни в одной из изученных доз не оказывало влияния на параметры тревожности по сравнению с плацебо.

Нарушение сна — симптом, часто сопутствующий ХИМ. Гипнотики, широко применяющиеся в настоящее время, противопоказаны пациентам пожилого возраста из-за большого риска падений, переломов и развития когнитивных нарушений. Результаты анализа эффектов препарата ампасе на Питтсбургский индекс качества сна представлен в табл. 3. Установлено, что ампасе снижает показатели по Питтсбургскому индексу качества сна по сравнению с плацебо на визитах 3—5. При назначении дозы 5 мг положительный эффект наблюдали на визите 5, а при применении дозы 10 мг — на визитах 3—5 (см. табл. 3).

С учетом полученных результатов можно сделать следующее заключение. Межгрупповой сравнительный анализ независимых выборок не выявил различий на этапе скрининга ни по одному из анализируемых критериев, что указывает на однородность популяции пациентов, рандо-

мизированных в группы. Препарат ампасе в дозе 25 мг имеет преимущества у пациентов с ХИМ вследствие артериальной гипертензии и (или) артериосклероза магистральных артерий головы по сравнению с плацебо и другими исследуемыми дозами, что выражается в наличии положительного действия в отношении когнитивных показателей, эмоционального состояния и качества сна. Эффекты препарата выявляются через 90 дней. Вместе с тем по сравнению с плацебо ампасе не оказывает влияния на уровень тревожности и качество жизни пациентов с вышеуказанным заболеванием.

Все дозы препарата были безопасными для пациентов. Отклонения от диапазона нормальных значений показателей клинического и биохимического анализов крови, а также анализа мочи, по мнению исследователей, были незначительными и расценены как клинически незначимые.

Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе демонстрирует целесообразность дальнейшего изучения этого отечественного ноотропа для внедрения его в комплекс оказания медицинской помощи больным с ХИМ вследствие артериальной гипертензии и (или) артериосклероза магистральных артерий головы. Препарат имеет перспективу использования в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике для коррекции клинических проявлений ХИМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии*. М.: Meditsina; 1997. (In Russ.).]
2. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. *Кардиология*. 2004;3:4-8. [Vereshchagin NV, Suslina ZA, Maksimova MYu. Arterial hypertension and cerebrovascular pathology: a modern view of the problem. *Cardiology*. 2004;3:4-8. (In Russ.).]

3. Lu M, Peng P, Cui Y, Qiao H, Li D, Cai J, Zhao X. Association of Progression of Carotid Artery Wall Volume and Recurrent Transient Ischemic Attack or Stroke: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2018;49(3):614-620.
4. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:1598-1614.
5. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, Montezano AC. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):529-539. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy023>
6. Pires PW, Jackson WF, Dorrance A M. Regulation of myogenic tone and structure of parenchymal arterioles by hypertension and the mineralocorticoid receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(1):127-136. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00168.2015>
7. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62:810-817.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;362:1575-1585.
9. Киселев А.В., Стовбун С.В., Сергиенко В.И. Изучение ноотропных эффектов D- и L-изомеров N-(5-гидроксинокотиноил)-глутаминовой кислоты. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки*. 2011;2:47-49. [Kiselev AV, Stovbun SV, Sergienko VI. Study of the nootropic effects of D- and L-isomers of N-(5-hydroxynicotinoyl)-glutamic acid. *Bulletin of the Moscow State Regional University. Series: Natural Sciences*. 2011;2:47-49. (In Russ.)].
10. Мотин В.Г., Киселев А.В., Стовбун И.С., Сергиенко В.И., Калинина Т.С. Кальциевая соль N-(5-гидроксинокотиноил)-L-глутаминовой кислоты изменяет реакцию пирамидных нейронов CA1 области гиппокампа при ортодромной стимуляции у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(1):34-37. [Motin VG, Kiselev AV, Stovbun IS, Sergienko VI, Kalinina TS. N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid salt modifies responses of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons during orthodromic stimulation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):34-37. (In Russ.)].
11. Kiselev AV, Kalinina TS, Stovbun SV. The gliaprotection effect «Ampassea» as possible mechanism recovery of function CNS on the intracerebral hematoma model. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(suppl 1):45.
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699.
13. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389.
14. Brazier JE, Roberts J, Deverill M. The Estimation of a Preference-based Measure of Health from the SF-36. *Journal of Health Economics*. 2002;21(2):271-292.
15. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2016.

Поступила 04.12.18

Принята к печати 26.03.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселев Алексей Витальевич — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории кислотно основных процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва Россия, e-mail: Alexey_k@panavir.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Вострикова Елена Владимировна — к.м.н., заведующая Новосибирским областным специализированным научно-практическим неврологическим центром ГБУЗ «Новосибирский областной специализированный научно-практический неврологический центр», Новосибирск, Россия

Калинина Татьяна Сергеевна — д.биол.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБУН «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова», Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2698-0866>

Стовбун Сергей Витальевич — д. физ.-мат. н, заведующий лабораторией химической физики биосистем отдела кинетики и катализа ФГБУН « Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Kiselev A. V. — PhD, senior researcher of the Laboratory of acid-base processes Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia, e-mail: Alexey_k@panavir.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Vostrikova E. V. — M.D., Ph.D. Head of the Novosibirsk regional specialized scientific and practical neurological center; Novosibirsk Regional Specialized Scientific and Practical Neurological Center, Novosibirsk, Russia

Kalinina T. S. — doctor of biological sciences (Sc.D.) laboratory of psychopharmacology, leading researcher Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2698-0866>

Stovbun S. V. — doctor of physical and mathematical sciences, Head of the Laboratory of Chemical Physics of biosystems Department of Kinetics and Catalysis of the Semenov Institute of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>