

На правах рукописи

КИСЕЛЕВ АЛЕКСЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

**МОДУЛЯЦИЯ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

МОСКВА 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант

Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, директор Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2026г. в ____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы")

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004,
доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Когнитивные нарушения представляют собой одну из серьезных медицинских и социальных проблем современности. Они затрагивают миллионы людей по всему миру, вызывая ухудшение качества жизни и утрату трудоспособности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 году число людей, страдающих от различного рода деменций, может достигнуть 153 миллионов [Feigin F.L., 2020]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, деменция наблюдается у 6–7 % лиц старше 65 лет, а умеренное когнитивное расстройство встречается в 2–3 раза чаще среди 10–17 % пожилых лиц [Барыльник Ю.Б., 2016]. Одна из причин увеличения числа лиц с когнитивными расстройствами – это постарение населения. Известно, что с возрастом когнитивные функции ослабевают, вместе с тем возраст неизменно ассоциируется с ростом риска как сосудистых заболеваний головного мозга, так и нейродегенеративных. Наложение этих процессов на инволюционные изменения значительно снижает церебральный резерв и способствует прогрессирующему снижению когнитивных функций. [Yang W., 2020, Skaria A. P., 2022].

Цереброваскулярные расстройства, включая инсульты и хроническое нарушение мозгового кровообращения, возникают в результате нарушения кровоснабжения мозга. В зависимости от типа инсульта, последствия могут варьироваться от легкой слабости до полной потери функций. По данным Всемирной организации здравоохранения, цереброваскулярные болезни являются второй причиной смерти в мире. Цереброваскулярные расстройства представляют собой значительную проблему: по оценкам, ежегодно около 15 миллионов человек по всему миру переносят инсульт, и примерно 5 миллионов остаются с постоянными нарушениями [Geetha P., 2023]. Стоит отметить, что цереброваскулярные расстройства приводят к значительным затратам на здравоохранение и оказывают колоссальное влияние на семьи и общества в целом [Быхалова А.Д., 2024]. Эти цифры подчеркивают важность разработки стратегий для борьбы с неврологическими заболеваниями и помощи пострадавшим.

В связи с этим значительное внимание исследователей и практикующих врачей сосредоточено на поиске эффективных методов лечения данных расстройств. Ноотропные и нейропротективные препараты зарекомендовали себя как потенциальные средства, способные улучшать когнитивные функции и защищать нейроны от повреждений. Однако существующие препараты зачастую обладают ограниченной эффективностью и могут провоцировать нежелательные побочные эффекты, что делает необходимым дальнейшее изучение их влияния на когнитивные процессы.

Научные исследования в этой области акцентируют внимание на глутаматергических механизмах. Подходы, основанные на изменении активности NMDA и AMPA рецепторов, демонстрируют обнадеживающие результаты в контексте лечения когнитивных нарушений [Qneibi M., 2022, Dong B., 2023]. На сегодняшний день более 1000 нейропротективных агентов показали многообещающие результаты в доклинических моделях. Однако применение этих нейропротективных агентов не увенчалось успехом в клинических условиях. Более 200 клинических испытаний нейропротекторов были завершены или продолжаются, но большинство из нейропротективных препаратов не достигли успеха [Surojit P. 2022]. Поиск новых нейропротекторов и когнитивных стимуляторов становится ключевым направлением в фармакологии и неврологии. Контроль и коррекция когнитивных нарушений помогают не только замедлить прогрессирование болезней, но и улучшить качество жизни пациентов, что делает эту область исследований одной из самых значимых и перспективных на сегодняшний день.

Степень разработанности

Проблема фармакологической коррекции когнитивных нарушений остается одним из приоритетных направлений современной нейрофармакологии, в рамках которого особый интерес представляет изучение класса ампакинов — позитивных аллостерических модуляторов AMPA-рецепторов. На сегодняшний день накоплен значительный массив экспериментальных данных, свидетельствующий о высоком терапевтическом потенциале этих соединений в лечении широкого спектра нейродегенеративных патологий.

Фундаментальные механизмы действия ампакинов реализуется через аллостерическую модуляцию AMPA-рецепторов, приводящую к замедлению десенситизации рецептора и усилению глутаматергической нейротрансмиссии [Kilonzo K., 2022]. Ключевым следствием этого процесса является облегчение индукции долговременной потенциации (LTP), играющей критическую роль в процессах синаптической пластичности, обучения и памяти [Chen Su, 2016].

Мировой опыт доклинических исследований демонстрирует высокую эффективность различных субстанций данной группы. В частности, на моделях приматов показано, что соединение CX717 способствует дозозависимому улучшению мнестических функций [Porrino L. J., 2005, Zheng Y., 2011]. Другой представитель класса, CX1837, продемонстрировал значимый потенциал в терапии болезни Альцгеймера [Radin D. P., 2024]. Установлено, что CX546 способен восстанавливать экспрессию субъединиц NMDA и AMPA-рецепторов, нарушенную вследствие неонатальной анестезии, а также стимулировать ремоделирование дендритных шипиков [Jourdi H., 2009]. Однако, клинические исследования соединений CX717 и Org 26576 показали неоднозначные результаты [Partin K. M., 2015].

Значительный вклад в разработку позитивных модуляторов AMPA-рецепторов внесен отечественными научными школами. Так, исследования, проведенные на химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова (Лавров М.И. и соавт.), позволили выявить особенности бивалентного связывания лигандов с рецептором. Были синтезированы 27 бивалентных и 14 моновалентных лигандов, проявивших высокую нейропротекторную и мнемотропную активность на животных моделях [Григорьев В. В., 2023, Matthews J., 2024, Golubeva E. A., 2025]. Тем не менее, данные соединения не прошли полного цикла доклинических исследований и не вышли на стадию клинических испытаний.

Существует взаимосвязь депрессии и нарушений сна с когнитивными нарушениями. Снижение когнитивных функций выявляется у 80-90% пациентов, страдающих депрессией [He JG., 2022]. Показано, что нарушения сна – независимый фактор риска (после исключения сосудистых факторов риска) развития как инсульта, так и когнитивных расстройств [Преображенская И.С., 2025]. Эти данные указывают на значимость комплексного воздействия на лимбическую систему в терапии когнитивных нарушений.

В этом контексте особый интерес представляют производные N-никотиноиламинокислот, а именно соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты. Предварительные данные указывают на наличие у них выраженной антиамнестической активности [Стовбун С.В., 2011, Мотин В. Г., 2018].

Таким образом, анализ литературы показывает, что, несмотря на доказанную перспективность ампакинов как класса, проблема создания эффективного и безопасного препарата остается нерешенной. В то время как производные диазабициклононана и классические бензамидные ампакины (серия СХ) изучены широко, фармакологический профиль производных N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты исследован фрагментарно. Существует явная потребность в детализации механизмов их действия, оценки безопасности при длительном применении, а также определении их преимуществ перед существующими аналогами, что и определяет научную новизну и практическую значимость настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Оценка терапевтического потенциала модуляторов AMPA-рецепторов в коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга.

Задачи исследования

1. В экспериментах *in vivo* исследовать специфическую фармакологическую активность гидроксиникотиноилглутамата кальция на модели ноотропной активности и модели антиамнестической активности.

2. В экспериментах *in vivo* изучить токсичность гидроксиникотиноилглутамата кальция на моделях: острой токсичности, хронической токсичности, мутагенности, эмбриотоксичности и тератогенности, иммунотоксичности, аллергизирующих свойств, влияния на репродуктивную функцию.

3. Исследовать фармакокинетику гидроксиникотиноилглутамата кальция у лабораторных животных при внутривенном и внутримышечном введении, оценить проникновение в орган мишень, время полувыведения и элиминацию.

4. Изучить фармакодинамику гидроксиникотиноилглутамат кальция на модели связывания лигандов с активными центрами нейрорецепторов, модели геморрагического инсульта, модели нейронной активности в срезах гиппокампа, модели амнезии условного рефлекса пассивного избегания, вызванного максимальным электрошоком.

5. Провести изучение фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамата кальция на здоровых добровольцах.

6. Оценить безопасность применения гидроксиникотиноилглутамата кальция у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и добровольцев.

7. Оценить эффективность терапии когнитивных нарушений, антидепрессивный эффект и влияние на сон гидроксиникотиноилглутамата кальция у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

8. На основании полученных данных разработать концепцию применения модуляторов AMPA-рецепторов для терапии когнитивных нарушений.

Научная новизна работы

Впервые продемонстрирована возможность применения нового класса препаратов – ампакинов для улучшения памяти у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Впервые произведен синтез оригинального соединения гидроксиникотиноилглутамата кальция. Полученное соединение отличается от предшественника достаточной растворимостью, позволяющей разработать готовую лекарственную форму в виде раствора для внутривенного введения. В процессе отработки технологии синтеза была разработана новая схема получения гидроксиникотиноилглутамата кальция позволившая значительно повысить качество итогового соединения и снизить возможные нежелательные реакции применения данного соединения, что описано в патенте № 2016110707 от 23.03.2016г.

Впервые изучен механизм действия представителя нового класса ампакинов гидроксиникотиноилглутамат кальция. Установлено связывание соединения с AMPA подтипом глутаматных рецепторов, за счет оценки уровня вытеснения радиоактивно

меченного лиганда. Подтверждено ускорение передачи нервного импульса в срезах CA1 области гиппокампа, связанное с воздействием на AMPA рецепторы. Установлено, что гидроксиникотиноилглутамат кальция (40 мг/кг, внутривенно) ослабляет вызванную электрошоком амнезию, и этот эффект ингибируется блокатором глутаматных рецепторов AMPA/каинатного подтипов соединением DNQX (10 мг/кг, внутривенно).

Впервые было установлено ноотропное действие гидроксиникотиноилглутамата кальция на модели условного рефлекса активного избегания. Показано, что гидроксиникотиноилглутамат кальция оптимизировал обучение крыс в условиях челночной камеры: под его влиянием время рефлекса на 5-й день обучения составило $37,0 \pm 6,1$, а в группе контрольных животных этот показатель был равен $47,0 \pm 5,2$ ($p \leq 0,05$). Данный тест позволил впервые показать наличие положительного действия у данного соединения на процесс обучения.

Впервые была изучена фармакокинетика гидроксиникотиноилглутамата кальция на крысах и кроликах, а также на здоровых добровольцах.

Впервые в полном объеме была изучена безопасность применения гидроксиникотиноилглутамата кальция в доклинических исследованиях. Впервые подтверждено, что препарат не обладает мутагенными, аллергизирующими и иммунотоксическими свойствами, а также эмбриотоксичностью и тератогенностью, не влияет на репродуктивную функцию животных. На основании полученного значения ЛД₅₀ – 1995 мг/кг соединение отнесено к 5 классу токсичности (малотоксичные вещества).

Впервые подтверждена безопасность применения у пациентов и добровольцев. Выявленные статистические различия по жизненно важным показателям и лабораторным данным не превышают таковые в группе плацебо. Частота возникновения НЯ у пациентов из основной и контрольной групп достоверно не различалась.

Впервые продемонстрированы антидепрессивный эффект и влияние на сон для гидроксиникотиноилглутамата кальция. Улучшение в оценке по Питтсбургскому индексу качества сна составило 47%. По шкале MADRS препарат достоверно снизил депрессию на 60%.

Впервые в рамках проведения клинического исследования подтверждена эффективность применения нового представителя класса ампакинов гидроксиникотиноилглутамата кальция в терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Продемонстрировано улучшение по шкале MoCA на 61,29% превышающее результат группы плацебо. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности использования данного соединения в качестве терапевтического агента в данной клинической области.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная работа имеет фундаментальное и прикладное значение как для фармакологии, так и для клинической медицины. Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в создании инновационного подхода к разработке нового класса лекарственных средств, механизм действия которых обусловлен модуляцией AMPA рецепторов и может быть использован для терапии ряда неврологических заболеваний. Впервые представлены данные масштабного исследования нового соединения включающие в себя полные данные по безопасности, специфической фармакологической активности, фармакокинетике, и клинической эффективности. Полученные данные существенно расширяют возможность терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Впервые была подтверждена эффективность и безопасность в улучшении когнитивных функций у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения препаратом гидроксиникотиноилглутамат кальция. Созданы теоретические и практические наработки для дальнейших исследований эффективности применения ампакинов в терапии различных неврологических заболеваний. Полученные данные проливают свет на механизм действия ампакинов и открывают возможности поиска и разработки новых перспективных препаратов, воздействующих на глутаматергическую систему.

Практическая значимость проведенного исследования для системы здравоохранения заключается в новом понимании значимости взаимосвязи ХНМК и когнитивной дисфункции и новых возможностях терапии когнитивных нарушений. Лекарственный препарат Ампассе, раствор для внутривенного введения 5мг/мл созданный на основе модулятора AMPA-рецепторов зарегистрирован и применяется на всей территории Российской Федерации. На основании данных, полученных в результате данного исследования, были разработаны и зарегистрированы:

- Патент «Способ получения N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты». Федеральная служба по интеллектуальной собственности №2612253 дата 03 марта 2017г;
- Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 006394 от 06.08.2020г. «Ампассе раствор для внутривенного введения 5мг/мл»;

Теоретические аспекты и практические результаты данного исследования используются в клинической практике на территории Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования основана на методических подходах научных разработок отечественных и зарубежных авторов, освещенных в литературе.

Расчет дозирования и режимы введения фармакологических агентов основаны на эффективности в экспериментальных исследованиях с последующим перерасчетом с использованием межвидовых коэффициентов или подобраны в ходе проведения эксперимента. Дизайн проведенных экспериментальных исследований планировался с учетом рекомендаций по проведению доклинических и клинических исследований и одобрен местными этическими комитетами. Исследование проводили на животных с использованием сертифицированного оборудования. Исследования на людях выполнены с соблюдением этических норм и требований надлежащей клинической практики.

Положения, выносимые на защиту

1. В экспериментальных моделях оригинальное соединение гидроксиникотиноилглутамат кальция демонстрирует выраженный антиамнестический эффект, превосходящий препарат сравнения пирацетам.
2. ГНГК представляет собой малотоксичное соединение класса ампакинов с линейной фармакокинетикой в терапевтическом диапазоне доз и обладающее способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.
3. Молекулярный механизм действия препарата опосредован его взаимодействием с АМРА глутаматными рецепторами, что обуславливает его антиамнестические свойства, подтвержденные на различных моделях.
4. Клинические исследования подтверждают высокую безопасность и хорошую переносимость гидроксиникотиноилглутамата кальция при внутривенном введении в диапазоне доз 10-50 мг.
5. Гидроксиникотиноилглутамат кальция продемонстрировал статистически значимую эффективность в улучшении когнитивных функций у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения в дозе 25мг, превосходя эффект плацебо на 61,29% ($p < 0,001$) по шкале MoCA. Препарат снижает симптомы депрессии и улучшает качество сна.
6. Выявленный комплекс фармакологических эффектов гидроксиникотиноилглутамата кальция позволил сформировать концепцию применения ампакинов для терапии когнитивных нарушений у пациентов.

Внедрение результатов в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, были использованы в подготовке документации, входящей в состав регистрационного досье на лекарственный препарат «Ампассе раствор для внутривенного введения 5мг/мл». Зарегистрированный лекарственный препарат применяется в лечебной практике на территории Российской Федерации.

Результаты работы внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ при изучении дисциплин - фармакология, клиническая фармакология, для обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия» 5-6 курса. Подготовлено и издано учебное пособие по фармакологии, клинической фармакологии для студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия»: «Ампакины — новые нейропротективные препараты».

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов исследования обеспечивается соблюдением принципов доказательной медицины при планировании и проведении всех этапов работы. Дизайн доклинических и клинических исследований соответствует современным международным стандартам и нормативным требованиям. Репрезентативность полученных данных подтверждается значительным объемом выборки, включающей экспериментальных животных, 20 здоровых добровольцев и 124 пациента с целевой патологией, рандомизированных в группы сравнения.

Достоверность выводов базируется на использовании сертифицированного оборудования, валидированных методов инструментальной и лабораторной диагностики, корректном применении современных методов статистического анализа. Полученные результаты согласуются с данными независимых исследований в данной предметной области.

Основные положения диссертационной работы прошли широкую апробацию: результаты доложены и обсуждены на ряде профильных международных и всероссийских научных конференций. Материалы исследования в полном объеме отражены в публикациях в ведущих рецензируемых отечественных и зарубежных научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях:

32nd The European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 7–10 сентября 2019 года, Копенгаген, Дания.

34th The European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 2–5 октября 2021 года, Лиссабон, Португалия.

36th The European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 7–10 октября 2023 года, Барселона, Испания.

Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции «Современные проблемы науки, общества и образования», Пенза, 20 июня 2025 года.

XXVII Всероссийский конгресс с международным участием «Давиденковские чтения», 18–19 сентября 2025 года, Санкт-Петербург.

Результаты апробированы на расширенном заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ярославского Государственного Медицинского Университета, 16 сентября 2025 года, Ярославль.

Результаты апробированы на совместном заседании кафедр Ярославского Государственного Медицинского Университета, 16 октября 2025 года, Ярославль.

II Национальный Конгресс «Спортивная медицина, повышение двигательной активности - основа здоровья нации», 13-14 ноября 2025 года, Москва.

Публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 16 печатных работах, в том числе 2 работы в изданиях из перечня RSCI/BAK, 13 работ – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus. По теме диссертационного исследования получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад

Автором определена цель, сформулированы задачи и разработан общий дизайн исследования, проанализирован большой объем научной литературы по теме диссертационной работы. Автором обосновано применение экспериментальных моделей и методов изучения механизма фармакологического действия гидроксиникотиноилглутамата кальция. Автор непосредственно проводил экспериментальное изучение специфической фармакологической активности препарата. Автор принимал участие в разработке планов по изучению фармакокинетики и токсикологии и принимал участие в анализе их результатов и составлении отчетов. Автор провел визуализацию и обобщение экспериментальных данных для публикаций и рукописи диссертации.

Соответствие паспорту специальности

В работе проведено изучение механизма действия гидроксиникотиноилглутамата кальция на модели связывания лигандов с активными центрами нейрорецепторов, модели геморрагического инсульта, модели нейронной активности в срезах гиппокампа, модели амнезии условного рефлекса пассивного избегания, вызванного максимальным электрошоком. Проведено изучение фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамата кальция. Проведено доклиническое изучение безопасности фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамата кальция. Проведено изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие и иммунотоксичность). Проведено изучение клинической эффективности гидроксиникотиноилглутамата кальция у пациентов с хроническим

нарушением мозгового кровообращения в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании. Таким образом, диссертационная работа соответствует пунктам паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: п.5— Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; п.6 — Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п.7 — Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммуно-токсичность и канцерогенность); п.13 — Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях.

Структура и объём работы

Диссертация содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, приложение и список литературы. Работа изложена на 269 страницах машинописного текста, содержит 82 таблицы и 33 рисунка. Библиографический указатель включает 317 источников (43 отечественных и 274 зарубежных источников).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость результатов. Также изложены положения, выносимые на защиту, и представлен список публикаций и сведения об апробации работы.

Глава 1 представляет собой комплексный обзор нейрофизиологических основ памяти, включающий структурные, функциональные и молекулярные аспекты работы мозга в контексте памяти и возможностей нейропротекции. Освещается анатомия и функциональная организация лимбической системы, включающей гиппокамп, амигдалу, гипоталамус, таламус и другие структуры, участвующие в обработке эмоций и формировании памяти. Рассмотрена классическая модель нейронного контура эмоций, включающего гиппокамп, гипоталамус, передние ядра таламуса и поясную кору, и его роли в формировании и сохра-

нении памяти. Проведен анализ ключевого механизма синаптической пластичности, лежащего в основе обучения и памяти, включая молекулярные и клеточные процессы укрепления синаптических связей. Представлен обзор процессов образования новых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа во взрослом возрасте и их значения для памяти и когнитивных функций. Рассмотрены функции транскрипционного фактора CREB в регуляции генов, ответственных за синаптическую пластичность и возбудимость нейронов. Описаны морфология, динамика и функциональное значение дендритных шипиков как ключевых структур для синаптической передачи и пластичности. Представлен анализ основных ионотропных глутаматных рецепторов, их строения, функций и роли в синаптической передаче и пластичности. Обзор процессов формирования, созревания и элиминации синапсов в контексте развития мозга и синаптической пластичности. Описание соединений, усиливающих функцию AMPA-рецепторов и их нейропротективного потенциала. Описаны терапевтические подходы, направленные на стимуляцию нейропластичности при различных патологиях. Рассмотрены нейротрофические факторы и их применения для нейропротекции и восстановления, а также применения моноклональных антител в терапии нейродегенеративных заболеваний и методов стимуляции дофаминергической системы для улучшения когнитивных функций, а также методов неинвазивной и инвазивной стимуляции мозга для нейрореабилитации. Рассмотрение механизмов структурной реорганизации нейронных связей после повреждения и анализ потенциала эндогенных и экзогенных нейральных стволовых клеток в восстановлении мозга. Заключается глава обзором терапевтического потенциала ампакинов — модуляторов AMPA-рецепторов — для лечения когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний. Показано влияние депрессии и нарушений сна на когнитивные нарушения. Показано, что поиск новых нейропротекторов для защиты нейронов от глутаматной токсичности актуален. Отмечается, что гидроксиникотиноилглутамат кальция, модифицирующий активность AMPA-рецепторов, привлекает внимание своими нейропротективными свойствами. Исследования показали его ноотропное действие.

Глава 2 Материалы и методы исследования

Доклинические исследования

Материалы и объекты исследования

Исследуемое вещество — гидроксиникотиноилглутамат кальция (ГНГК). Препарат сравнения - пирацетам. Введение веществ осуществлялось парентерально в воде для инъекций или 0,9% растворе NaCl.

Лабораторные животные

В экспериментах использованы самцы белых крыс (180–220 г), крысы линии Wistar (200–230 г), белые мыши (18–22 г) и мыши линии C57Bl/6. Животные получены из питомника ГУ НЦ Биомедицинских технологий РАМН, содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с правилами GLP и Приказом МЗ РФ №267 от 2003 г. Протоколы исследований соответствовали «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 г.).

Ноотропная активность

Использовались крысы самцы линии Wistar весом 80-220 г. У животных вырабатывали навык двустороннего избегания в челночной камере в установке «Ugo Basile» (Италия). С целью выработки у животных условного рефлекса активного избегания (УРАИ) использовали методику «Shuttle-box» (или челночную камеру, оборудование фирмы Ugo Basile, Италия).

Антиамнестическая активность

Для оценки использованы тест «условная реакция пассивного избегания». Для получения экспериментальной амнезии крысам за 15 минут до обучения УРПИ вводили в/б блокатор М-холинэргических рецепторов - скополамин в дозе 2 мг/кг в/б, затем проводили процедуру обучения УРПИ и через 24 часа воспроизводили рефлекс.

Токсикологические исследования

Оценка острой и хронической токсичности ГНГК проводилась с анализом зависимостей «доза-ответ» и состояния плазмы крови методом ВЭЖХ. Мутагенный потенциал изучали в тесте Эймса на штаммах *Salmonella typhimurium* с метаболической активацией и без нее. Цитогенетическую активность оценивали методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. Доминантные летальные мутации исследовали на гибридах F1 (СВАхС57Bl/6), учитывая уровень постимплантационной гибели эмбрионов после введения самцам ГНГК в дозе 33,5 мг/кг.

Репродуктивную токсичность изучали на крысах Wistar при введении ГНГК (6,7 мг/кг) самкам (2 недели) и самцам (10 недель) с последующим спариванием в различных комбинациях групп и анализом показателей плодовитости и эмбриогенеза. Иммунотоксичность (аллергизирующие свойства) оценивали по рекомендациям ВОЗ и Методическим указаниям (2024) с использованием теста активной кожной анафилактики на морских свинках и реакции подколенного лимфоузла (PLNA) у мышей.

Электрофизиологические исследования

Исследования проводили на переживающих срезах гиппокампа крыс Wistar (350 мкм). Регистрировали популяционные спайки в поле CA1 (stratum pyramidale) при стимуляции

коллатералей Шаффера. Оценивали влияние ГНГК на исходную активность и эпилептиформные разряды.

Рецепторные исследования (in vitro)

Профиль связывания ГНГК с рецепторами изучали методом радиолигандного анализа по протоколам Eurofins. Рассчитывали IC₅₀/EC₅₀ и процент ингибирования связывания специфических лигандов. Значимым считалось ингибирование >50%.

Клинические исследования

Фармакокинетика

Фармакокинетика была изучена на 20 добровольцах. Количественное определение гидроксиникотиноилглутамат кальция проводили методом tandemной жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе «Perkin Elmer 2000» (Perkin Elmer, США) с масс-спектрометрическим детектором 3200 Q TRAP LC/MS/MS (AB SCIEX, США) в дозах 10 – 50 мг.

Оценка безопасности применения

В оценке безопасности участвовало 20 добровольцев и 124 пациента с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Оценка жизненно важных показателей осуществлялась измерением АД, ЧСС, ЧД и температуры тела на всех визитах. Результаты лабораторных показателей (общего и биохимического анализов крови, анализа мочи), оцениваются как нежелательные явления в том случае, если являются клинически значимыми. Инструментальная оценка: ЭКГ в 12 отведениях.

Оценка эффективности применения

Оценка эффективности гидроксиникотиноилглутамат кальция проводилась по нескольким критериям, а именно по степени изменения по сравнению с исходными значениями (до начала терапии) на 7 день после начала терапии, а также на 16, 30 и 90 дни после завершения терапии:

- оценка когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA),
- счет по опроснику здоровья SF-36,
- счет по оценочной шкале Монгомери-Асберга для депрессий (MADRS),
- оценка качества сна по Питтсбургскому индексу качества сна.
- оценка концентрации серотонина в крови в течение 24 часов.

Статистический анализ Обработка данных выполнялась в программе «Biostatistics III» с применением t-критерия Стьюдента, ANOVA, критериев Вилкоксона, Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доклинические исследования на лабораторных животных

1. Изучение специфической фармакологической активности.

Влияние гидроксиникотиноилглутамат кальция на процесс обучения в модели УРАИ и модели условного рефлекса в Т образном лабиринте

В модели условного рефлекса активного избегания в течение сеанса обучения крысы предъявляли по 20 сочетаний условного стимула с безусловным. Условным сигналом служил звук, после 10 с действия которого, через пол, предъявляли электроболовое раздражение, сила которого подбиралась индивидуально для каждого животного: при достаточной силе тока у крыс наблюдалась моторная активация. Переход животного в соседнее отделение приводил к выключению звука или комбинации звука и тока. Если в течение 10-ти секундного болевого раздражения крыса не перебежала в соседнее отделение, звук и ток выключались автоматически.

Гидроксиникотиноилглутамат кальция (20 мг/кг, в/б) вводили ежедневно за 30 минут до обучения УРАИ в течение 6 последовательных дней. Показано, что гидроксиникотиноилглутамат кальция оптимизировал обучение крыс в условиях челночной камеры: под его влиянием время рефлекса на 5-й день обучения составило $37,0 \pm 6,1$, а в группе контрольных животных этот показатель был равен $47,0 \pm 5,2$ ($p \leq 0,05$). Пирацетам в этих условиях не оказывал влияния на обучение УРАИ ($44,5 \pm 7,4$).

С целью изучения влияния гидроксиникотиноилглутамат кальция на обучение условному рефлексу с положительным подкреплением использовался Т-образный лабиринт с питьевым вознаграждением. В процессе обучения животных на фоне ГНГК установлено, что вещество практически не влияло на формирование памятного следа у животных в первую половину процесса обучения (с 1 по 3 сеанс). Однако, в дальнейшем с 10 по 20 сеанс крысы под влиянием ГНГК выполняли рефлекс значительно быстрее (в 1,5 раза) и различия с контролем были статистически достоверны (таблица 1). Это свидетельствует о способности ГНГК оптимизировать процесс обучения животных условному лабиринтному рефлексу с положительным подкреплением преимущественно на заключительных этапах формирования памятного следа. Пирацетам, в дозе 400 мг/кг оказывал влияние на процесс обучения условному питьевому рефлексу в Т-образном лабиринте но в меньшей степени (Таблица 1).

Таким образом, гидроксиникотиноилглутамат кальция способствовал оптимизации обучения крыс условным рефлексам с положительным и отрицательным подкреплением.

Таблица 1 – Влияние гидроксиникотиноилглутамат кальция на обучение крыс условному питьевому рефлексу в Т – образном лабиринте

	Время рефлекса (с)				
	Контроль (физ. р-р.)	ГНГК 10 мг/кг,	ГНГК 20 мг/кг,	ГНГК 30 мг/кг,	Пирацетам 400 мг/кг,
1	54,6	52,7	48,6	50,2	53,8
2	79,2	56,8	53,7	63,4	67,6
3	53,4	62,3	71,2	68,2	63,5
4	74,0	67,1	65,0	69,3	71,9
5	59,4	64,3	74,5	64,6	64,9
6	79,7	72,3	62,6	66,6	68,7
7	68,0	53,1	49,0	55,2	51,9
8	77,7	58,2	54,3	65,3	61,5
9	52,7	68,3	70,3	58,4	64,3
10	62,9	70,4	66,4	60,5	48,8
11	76,9	48,0	34,0 *	54,2	51,1
12	49,1	28,2 *	24,0 *	23,1 *	38,7
13	37,4	32,3	24,5 *	22,3 *	34,6
14	39,4	21,1 *	18,4 *	17,6 *	28,9
15	40,0	27,6	25,8	21,6 *	27,8
16	31,1	25,5	23,8	26,7	13,9 *
17	28,5	22,9	19,9	16,3	19,9
18	37,3	25,2 *	22,2 *	20,2 *	25,0
19	36,0	23,9	20,9	17,3 *	16,9 *
20	40,2	14,7*	16,7 *	17,7 *	19,8 *
21	25,9	15,6	10,8*	7,7 *	11,9
22	28,6	13,4 *	10,4 *	6,4 *	9,5 *

*Примечание - * - достоверность различий между группами животных при $P < 0,05$ (U Критерий Манна Уитни)*

Изучение антиамнестического действия гидроксиникотиноилглутамат кальция на модели амнезии УРПИ вызванной скополамином

Для получения экспериментальной амнезии крысам за 15 минут до обучения УРПИ вводили в/б блокатор М-холинэргических рецепторов - скополамин в дозе 2 мг/кг в/б, затем проводили процедуру обучения УРПИ и через 24 часа воспроизводили рефлекс.

В группе контрольных животных, получавших физиологический раствор, латентное время воспроизведения УРПИ составляло $112,6 \pm 23,0$ с, доля не зашедших в темную камеру

крыс - 90%. Скополамин вызывал амнезию навыка, что проявлялось уменьшением латентного периода рефлекса ($26,6 \pm 6,3$ с), а доля животных, не зашедших в темную камеру установки, – 10% (таблица 2). Гидроксиникотиноилглутамат кальция в исследованных дозах обладал выраженными антиамнестическими свойствами на данной модели и при воспроизведении рефлекса через сутки после обучения достоверно увеличивал латентное время и количество животных, не зашедших в темную камеру (таблица 2). Пирацетам, введенный в дозе 250 и 500 мг/кг, достоверно увеличивал латентное время, но оказывал меньший эффект чем ГНГК в дозе 50 мг/кг (Таблица 2).

Таким образом, гидроксиникотиноилглутамат кальция в дозах 10, 20, 50 мг/кг при в/б введении обладает мощным антиамнестическим эффектом, предупреждая амнезию УРПИ, вызванную МЭШ или скополамином. Пирацетам в этих условиях проявляет значительно меньшее действие (Таблица 2).

Таблица 2 – Антиамнестическое действие веществ на модели амнезии УРПИ, вызванной скополамином

Вещество	Доза мг/кг	Время, проведенное на освещенной площадке, (с)	Количество животных, не зашедших в темную камеру, %
Контроль (физ.р-р)	—	$112,6 \pm 23,0$	90
Контроль + скополамин	2	$26,6 \pm 6,3^{\#}$	10 ^{&}
ГНГК + скополамин	10	$80 \pm 14,6^*$	60 ^{\$}
ГНГК + скополамин	20	$114 \pm 20,9^*$	80 ^{\$}
ГНГК + скополамин	50	$120,4 \pm 12,7^*$	83 ^{\$}
Пирацетам+ скополамин	250	$75,3 \pm 12,6^*$	34
Пирацетам+ скополамин	500	$82,6 \pm 9,9^*$	57 ^{\$}

[#] - достоверность отличий от контроля без скополамина при $P < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни), [&] - достоверность отличий от контроля без скополамина при $P < 0,05$ (точный критерий Фишера), * - достоверность отличий от контроля со скополамином при $P < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни); ^{\$} - достоверность отличий от контроля со скополамином при $P < 0,05$ (точный критерий Фишера)

2. Исследование токсичности гидроксиникотиноилглутамат кальция на лабораторных животных

Исследования показали, что однократное введение препарата в дозах 120-180 мг/кг (внутрибрюшинно, внутримышечно или внутривенно) не вызывает интоксикации и

изменений в поведении животных. Увеличение доз до 240-420 мг/кг (внутрибрюшинно и внутримышечно) и более 520 мг/кг (внутрижелудочно) снижает двигательную активность, вызывает вялость и гибель животных.

Статистическая обработка результатов исследований токсичности гидроксиникотиноилглутамат кальция на мышах линии BALB/c при однократном введении показала следующие результаты (в соответствии с Таблицей 3).

Таблица 3 – Показатели токсичности гидроксиникотиноилглутамат кальция при однократном введении мышам линии BALB/c

Пол животных	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД _{50+m}	ЛД ₈₄
Внутрибрюшинно				
Самцы	960	1010	1240±111	1530
Самки	935	985	1210±92	1500
Внутримышечно				
Самцы	1305	1380	1670±66	2115
Самки	1272	1350	1635±92	2080
Внутрижелудочно				
Самцы	1442	1512	1760±137	2080
Самки	1390	1460	1700±124	2015

При изучении токсичности субстанции гидроксиникотиноилглутамат кальция в опытах на крысах Wistar было установлено, что картина интоксикации этого вида животных большими дозами препарата заметно не отличается от описанной выше картины отравления мышей линии BALB/c. Параметры токсикометрии субстанции гидроксиникотиноилглутамат кальция при однократном введении крысам Wistar (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели токсичности субстанции гидроксиникотиноилглутамат кальция при однократном введении крысам Wistar

Пол живот-	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД _{50+m}	ЛД ₈₄
Внутрибрюшинно				
Самцы	1240	1290	1526±131	1810
Самки	1185	1235	1460±154	1740
Внутримышечно				
Самцы	1470	1520	1755±118	2040
Самки	1395	1445	1670±124	1950
Внутрижелудочно				
Самцы	1685	1750	2050±134	2365
Самки	1580	1645	1940±115	2260

Представленные в Таблицах 3 и 4 данные свидетельствуют о низкой токсичности субстанции гидроксиникотиноилглутамат кальция при однократном введении мышам линии BALB/c и крысам Wistar и об отсутствии существенных видовых и половых различий в

чувствительности указанных видов животных к токсическому действию препарата [Фирсов, А.А., 2010].

Проведенное исследование показало отсутствие влияния на гематологические показатели кроликов (Таблица 5).

Таблица 5 – Гематологические показатели кроликов, получавших внутривенно гидроксиникотиноилглутамат кальция в дозе 13,4 мг/кг

Исследуемые показатели	Периоды наблюдения		
	До введения	Через 4 часа	Через 24 часа
Эритроциты, 10^{12} /л	6,45±0,27	6,57±0,31	6,63±0,29
Гемоглобин, г/л	126±8	124±7	131±6
Гематокрит, %	36,84±1,26	34,71±0,94	34,92±1,11
Объем эритроцитов, фл	56±2	57±1	58±2
Содержание гемоглобина в эритроците, ПГ	19,5±0,5	19,7±0,6	19,7±1,4
Лейкоциты, 10^9 /л	11,73±0,59	11,56±0,63	11,42±0,74
Лимфоциты, 10^9 /л	6,23±0,42	6,39±0,51	6,53±0,37
Моноциты-эозинофилы, 10^9 /л	0,54±0,08	0,51±0,06	0,52±0,05
Гранулоциты, 10^9 /л	4,36±0,13	4,59±0,18	4,43±0,12
Лимфоциты, %	61,4±6,3	59,7±5,4	58,9±6,1
Соотношение моноциты/эозинофилы, %	5,3±0,3	5,5±0,4	5,1±0,6
Гранулоциты, %	35,4±3,7	38,8±4,1	36,9±3,5
Тромбоциты, 10^9 /л	471±29	496±32	483±26
Объем тромбоцитов, фл	6,1±0,3	6,2±0,3	6,3±0,2

Проведённые исследования показали, что гидроксиникотиноилглутамат кальция в испытанной дозе 13,4 мг/кг не оказывает влияния на общее состояние и поведение кроликов. В условиях эксперимента при внутривенном введении кроликам препарата в дозе 13,4 мг/кг, не наблюдалось изменений гематологических показателей.

Изучение мутагенных свойств гидроксиникотиноилглутамат кальция на микроорганизмах в тесте Эймса

Проведена оценка действия гидроксиникотиноилглутамат кальция на индикаторные штаммы бактерий ТА 98 и ТА 100 в тесте Эймса. По результатам полученных данных, бактериальные штаммы увеличивали число ревертантов под действием веществ, взятых в качестве положительных контролей (Азид натрия), т.е. экспериментальные данные объективны. В то же время исследуемый препарат не вызывал достоверного увеличения числа ревертантов.

Изучение влияния гидроксиникотиноилглутамат кальция на индукцию доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей

В исследовании изучены мутагенные свойства кальция гидроксиникотиноилглутамата на гибридных мышах F1 (СВА x С57В16) для оценки его способности индуцировать

летальные мутации в половых клетках самцов на разных стадиях сперматогенеза. Доминантные летальные мутации приводят к гибели эмбрионов на ранних стадиях развития из-за хромосомных aberrаций и генных мутаций. Мутагенный эффект проявляется в повышенной смертности эмбрионов до или после имплантации. Оценка мутагенности включала постимплантационную смертность.

По результатам полученных данных на разных стадиях сперматогенеза уровень постимплантационных потерь у животных, подвергавшихся воздействию гидроксиникотиноилглутамат кальция, однократно, внутрибрюшинно, в дозе 33,5 мг/кг, равной 50-кратной высшей терапевтической для человека (0,67 мг/кг), ни в одном случае статистически достоверно не превышает показателей у контрольных животных, χ^2 в связи с этим не определяли.

Исследование цитогенетической активности гидроксиникотиноилглутамат кальция методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей

Цитогенетические исследования играют важную роль в оценке генотоксичности химических веществ и лекарственных препаратов. Одним из методов, используемых для оценки цитогенетической активности, является анализ хромосомных aberrаций. В данном исследовании был проведен анализ хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей под действием определенного гидроксиникотиноилглутамат кальция. Проведено исследование по действию гидроксиникотиноилглутамат кальция на хромосомы костного мозга мышей линии F₁(CBA x C₅₇Bl₆).

По результатам экспериментальных данных, статистически достоверных различий в уровне хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей, подвергавшихся воздействию изучаемого препарата в испытанных дозах по сравнению с контролем, не установлено.

Следовательно, по примененному тесту учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих гидроксиникотиноилглутамат кальция не обладает мутагенной активностью.

Исследование эмбриотоксических и тератогенных свойств гидроксиникотиноилглутамат кальция

Эмбриотоксичность и тератогенность препаратов могут существенно влиять на развитие плода, что в свою очередь может вызвать серьезные патологии и пороки развития. Эмбриотоксичность определяется как способность химического вещества или препарата оказывать отрицательное воздействие на развивающийся эмбрион и зародыш.

Исследования показали, что прибавка массы тела беременных крыс подопытной группы не отличалась от показателей контрольной группы (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика массы тела беременных крыс (% от исходной)

Группы животных	1 неделя	2 неделя	3 неделя
Контроль	109,5±0,8	116,7±1,5	129,4±2,5
Гидроксиникотиноилглутамат кальция 6,7 мг/кг	111,3±1,2	118,3±1,6	131,7±3,5

Такие критерии оценки эмбриотоксичности, как продолжительность беременности, количество живых плодов, мест имплантации и желтых тел, массы тела эмбрионов и их кранио-каудальный размер у беременных крыс, получавших препарат в исследуемой дозе 6,7 мг/кг, статистически достоверно не отличались от соответствующих показателей у животных контрольной группы. Показатели пред- и постимплантационной гибели в опытной группе также не превышали показателей в контроле.

Исследование влияния гидроксиникотиноилглутамат кальция на число антителообразующих клеток и ядросодержащих клеток в селезенке

Результаты опытов показывают что в использованных дозах (6,7мг/кг и 13,4мг/кг) и схеме иммунизации гидроксиникотиноилглутамат кальция не оказывает существенного влияния на число АОК в селезенке мышей, иммунизированных эритроцитами барана, и, следовательно, не влияет на первичный иммунный ответ. Результаты опытов показывают, что в использованных дозах (6,7мг/кг и 13,4мг/кг) и схеме иммунизации гидроксиникотиноилглутамат кальция не оказывает существенного влияния на число АОК и ядросодержащих клеток в селезенке мышей, иммунизированных эритроцитами барана, и, следовательно, не влияет на первичный иммунный ответ.

3. Исследование фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамат кальция на лабораторных животных

Исследование фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамат кальция предполагало оценку его концентрации в крови, периферических тканях и моче при различных дозах препарата, а также проверку линейности фармакокинетических процессов. Как можно наблюдать, по мере повышения дозы гидроксиникотиноилглутамат кальция величина AUC_{2ч} систематически возрастает, почти пропорционально в диапазоне от 20 до 100 мг/кг. Это отчетливо проявляется на графике зависимости AUC_{2ч} от дозы гидроксиникотиноилглутамат кальция. В диапазоне, ограниченном 100 мг/кг, фармакокинетику гидроксиникотиноилглутамат кальция можно считать линейной (Рисунок 1).

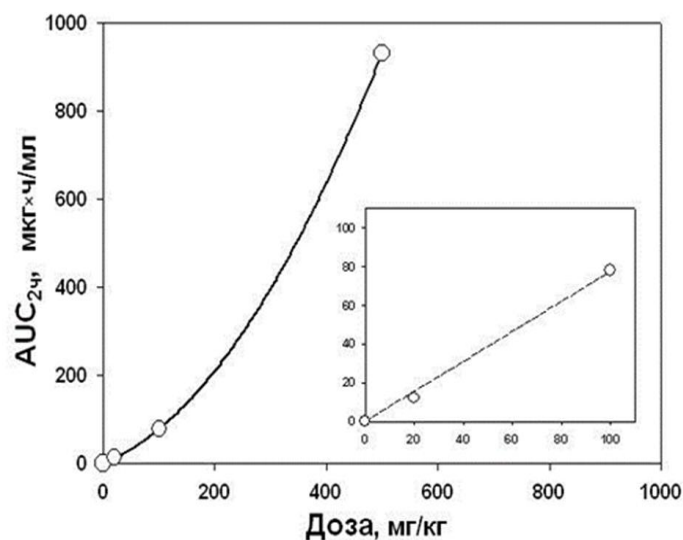


Рисунок 1 – Проверка гипотезы линейности фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамат кальция после его в/в крысам

Препарат быстро проникает в периферические ткани животных (Рисунок 2). Максимальные уровни гидроксиникотиноилглутамат кальция наблюдаются через 15 мин после инъекции, причем в тканях почек они выше, чем в других тканях и сыворотке крови. Концентрация препарата в тканях снижается медленнее, чем в крови, и через 4 ч уровни в мозге и печени равны уровням в сыворотке. В почках уровни препарата остаются выше на протяжении всего периода наблюдения.

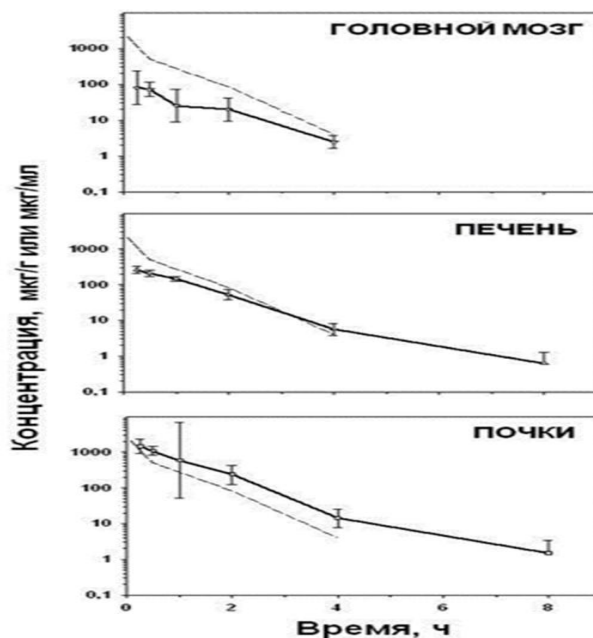


Рисунок 2 – Фармакокинетические профили гидроксиникотиноилглутамат кальция в тканях крыс после в/в введения препарата в дозе 500 мг/кг. Пунктир – профиль гидроксиникотиноилглутамат кальция в сыворотке крови

Для оценки влияния дозы на проникновение препарата сравнили его уровни через 1 ч после введения в дозах 500 и 100 мг/кг.

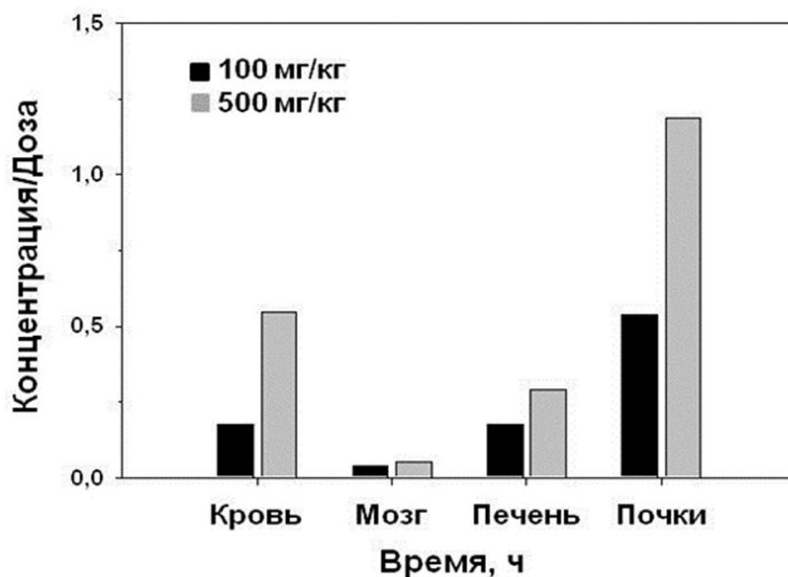


Рисунок 3 – Концентрация гидроксиникотиноилглутамат кальция в сыворотке крови и тканях крыс через 1 час после в/в введения препарата, отнесенная к дозе препарата

Фармакокинетика гидроксиникотиноилглутамата кальция нелинейна: при увеличении дозы от 100 мг/кг до 500 мг/кг концентрация препарата в крови и почках (в меньшей степени – в печени) растет непропорционально (Рисунок 1). Например, концентрация в печени увеличивается в 8 раз, а в почках – в 11 раз при 5-кратном увеличении дозы. Однако в тканях головного мозга концентрация пропорциональна дозе, что обеспечивает предсказуемость эффектов препарата. [Фирсов, А.А., 2010].

Для оценки межвидовой экстраполяции данных усредненные концентрации гидроксиникотиноилглутамат кальция у крыс и кроликов после в/в введения в эквивалентных дозах были представлены в координатах Дедрика, используя фармакокинетическое время. Это позволило описать данные одним набором параметров уравнения 1,

$$c T_{1/2, pk} = 1,35 \text{ ч} \times \text{кг}^{-0,25}.$$

Прогнозируемый период полувыведения у человека составил 4 ч (70 кг), (Рисунок 4). Результаты полезны для планирования отбора проб при клинических испытаниях.

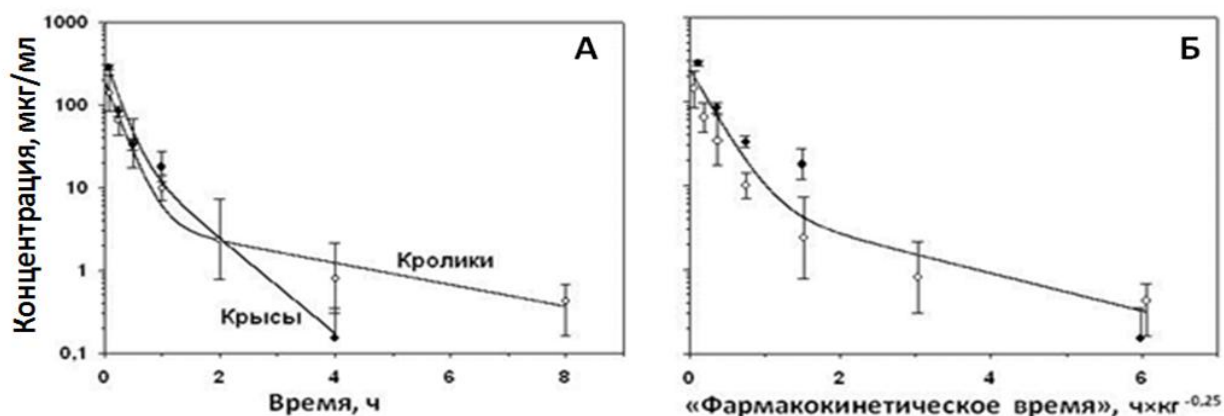


Рисунок 4 – Средние значения концентрации гидроксиникотиноилглутамат кальция в сыворотке крови животных после в/в введения препарата в дозе 100 мг/кг (крысы) и 50 мг/кг (кролики) и соответствующие фармакокинетические профили в А. - обычных координатах; Б. – в координатах Дедрика

В зависимости от дозировки, эффективность данного соединения варьируется. При дозах до 100 мг/кг наблюдается линейный характер действия, что облегчает прогнозирование результатов лечения. Однако при увеличении дозы выше 100 мг/кг это поведение становится нелинейным.

4. Изучение фармакодинамики гидроксиникотиноилглутамата кальция

Изучение нейропротективного эффекта гидроксиникотиноилглутамат кальция

Во время эксперимента мониторили состояние животных, их выживаемость и влияние фармакологического средства. У всех животных отмечалось снижение двигательной активности, потребления воды и пищи. Летальных исходов не зафиксировано.

Введение ГНГК в дозах 3,0 и 30,0 мг/кг повысило выживаемость кортикальных нейронов. На 14 сутки плотность нейронов была выше на 8-10% и 30% в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях соответственно. На 28 сутки значения увеличились до 35-45% и 40-45% (Рисунки 5,6).

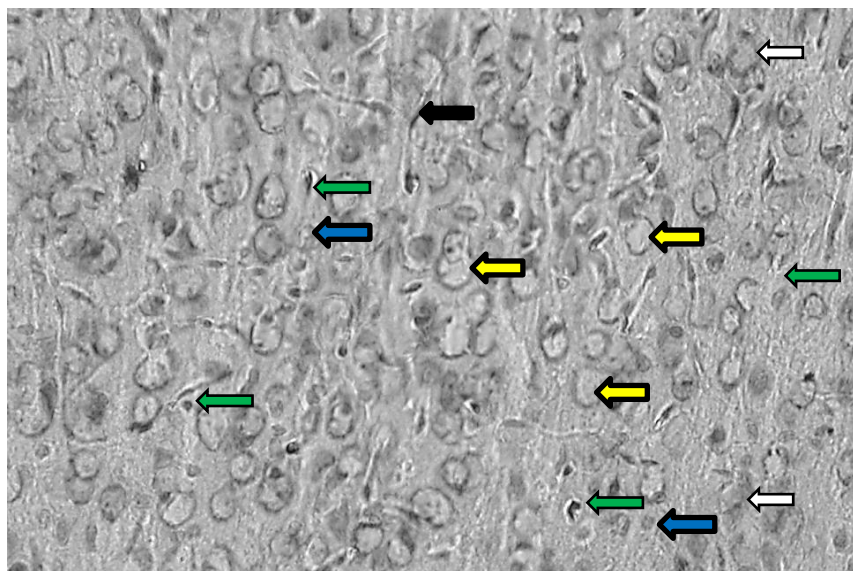







Рисунок 5 – Кора головного мозга после инсульта (28 сутки). Острый отек ткани мозга, гидропическая дистрофия нейронов, пикноз глиальных клеток, периваскулярный и перичеселюлярный отек. Условные обозначения:  нейрон;  гидропическая дистрофия нейрона;  глиоцит;  апоптоз глиоцита;  гемокапилляр. Метиленовый синий. Об. 20, ок. 10

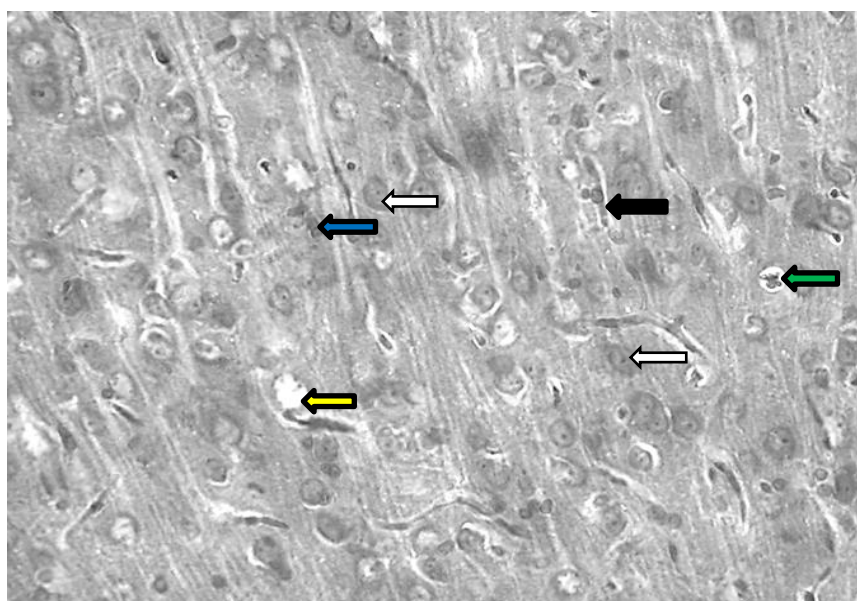







Рисунок 6 – Кора головного мозга при инсульте и введении гидроксиникотиноилглутамат кальция в дозе 0,1 мг/кг (14 сутки). Отек ткани мозга, гидропическая дистрофия нейронов, пикноз глиальных клеток, периваскулярный и перичеселюлярный отек. Условные обозначения:  нейрон;  гидропическая дистрофия нейрона;  глиоцит;  апоптоз глиоцита;  гемокапилляр. Метиленовый синий. Об. 20, ок. 10

Исследование вытеснения гидросиникотиноил глутаматом кальция высокоаффинных лигандов из активных центров нейрорецепторов *in vitro*

Данное исследование оценивает способность гидросиникотиноилглутамата кальция конкурировать с другими молекулами за связывание с целевыми рецепторами или ферментами, влияя на их функции. Используются радиоактивные лиганды для маркировки связывающих участков. Добавление соединения изменяет вытеснение радиоактивного лиганда, что указывает на его конкурентную способность (Рисунок 7).

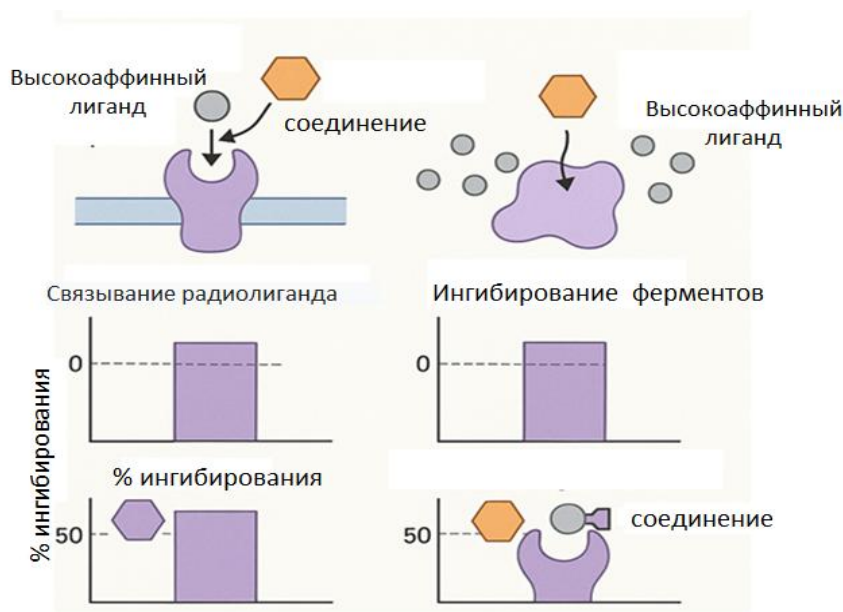


Рисунок 7 – Оценка связывания с рецепторами

Анализ связывания 27 различными типами рецепторов показал ингибирование или стимуляцию от 30,1% до 52,1% для различных рецепторов/транспортеров: AMPA (43,6%), NMDA (44,9%), каинат (30,9%), PCP (49,8%), сигма (44,5%), Ca²⁺ канал (30,1%), переносчик норэпинефрина (52,1%).

Результаты указывают на глутаматную систему, преимущественно AMPA-рецепторы, как основную мишень гидросиникотиноилглутамата кальция. Высокие концентрации предполагают неконкурентное модуляторное взаимодействие с этим подтипом рецепторов.

Изучение влияния субстанции гидросиникотиноилглутамат кальция на синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа на переживающих срезах гиппокампа крыс *in vitro*

В ходе I серии экспериментов было выявлено, что перфузия переживающих срезов раствором, содержащим гидросиникотиноилглутамат кальция в концентрации 500 мкМ (n=5) увеличивал амплитуду (ПС) (1-й стимул – на 3.46±1%, p<0,05 30-й стимул – достоверно не изменял), а латентный период (ПС) уменьшал (1-й стимул – на 1.1±0.1мсек, 30-й

стимул – на $1 \pm 0.1\%$; $p < 0,05$). (Рисунок 8а и б) В концентрации 1мМ ($n = 5$) увеличивал амплитуду (ПС) (1-й стимул – на $27.8 \pm 2.6\%$, 30-й стимул – на $9.46 \pm 1.9\%$; $p < 0,05$), а латентный период (ПС) уменьшал (1-й стимул – на 2.96 ± 0.85 мсек, 30-й стимул – на 1.96 ± 0.52 мсек; $p < 0,05$).

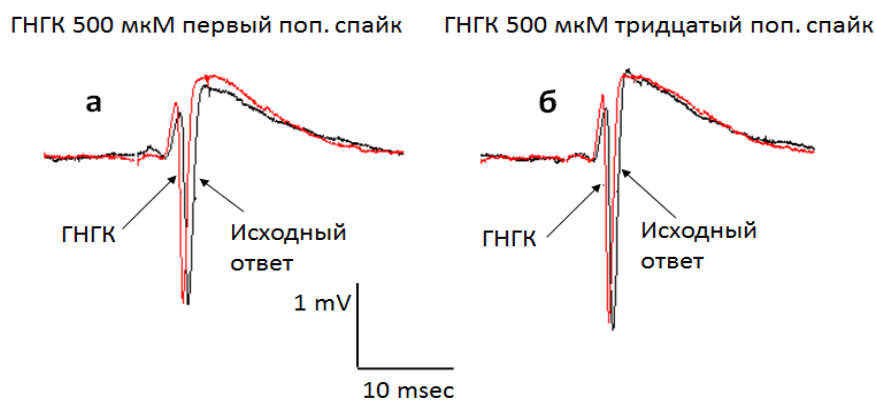


Рисунок 8 – Влияние добавления в перфузионную среду гидроксиникотиноилглутамата кальция (ГНГК) в концентрации 500 мкМ на ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. Калибровка по оси абсцисс – время, 10 мс; по оси ординат – амплитуда, 1 мВ

В концентрации 2мМ ($n = 5$) увеличивал амплитуду (ПС) (1-й стимул – на $28.9 \pm 2.6\%$, 30-й стимул – на $15.6 \pm 9.6\%$; $p < 0,05$), а латентный период (ПС) уменьшал (1-й стимул – на 1.9 ± 0.3 мсек , 30-й стимул – на 1.56 ± 0.15 мсек; $p < 0,05$) (Рисунок 9 а и б).

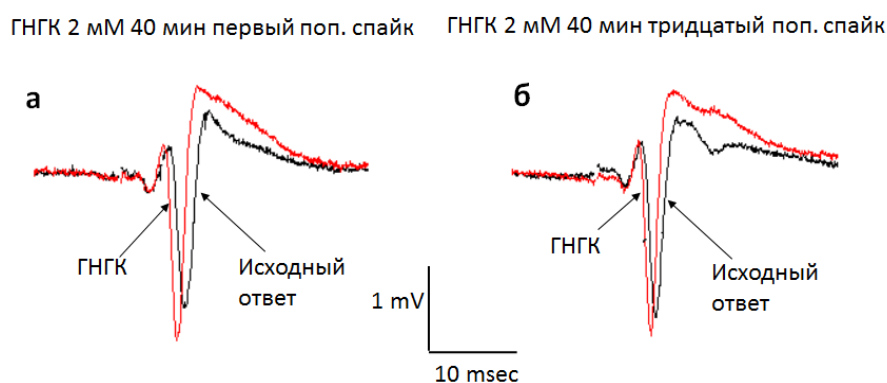


Рисунок 9 – Влияние добавления в перфузионную среду гидроксиникотиноилглутамата кальция (ГНГК) в концентрации 2 мМ на ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. Калибровка по оси абсцисс – время, 10 мс; по оси ординат – амплитуда, 1 мВ

Данный эксперимент демонстрирует, что гидроксиникотиноилглутамат кальция способен увеличивать эффективность синаптической передачи внутригиппокампальной системы, которая, согласно многим литературным данным ответственна за перевод кратковременной памяти в долговременную.

Исследование механизма действия гидроксиникотиноилглутамата кальция: роль глутаматергической системы в антиамнестическом эффекте

Исследование действия антагониста AMPA-рецепторов глутаматергической системы DNQX на антиамнестические свойства гидроксиникотиноилглутамат кальция в модели амнезии УРПИ, вызванной МЭШ, показало следующее. В контрольных группах крыс после МЭШ только 25–27,3 % животных помнили об ударе током и избегали темного отсека камеры при воспроизведении рефлекса через 24 часа. В контрольных группах без МЭШ этот показатель составлял от 100 до 72,8 %. DNQX не вызывал дефицита обучения и воспроизведения памятного следа, а также не влиял на амнезию УРПИ, вызванную МЭШ (Таблица 7). Гидроксиникотиноилглутамат кальция в дозе 40 мг/кг, введенный за 30 минут до обучения, устранял амнезию МЭШ, статистически достоверно увеличивая процент обучавшихся животных до 63,6 %. В группе крыс, получивших гидроксиникотиноилглутамат кальция и DNQX, антиамнестический эффект гидроксиникотиноилглутамат кальция был полностью устранен DNQX, и количество обучавшихся животных составило всего 18,2 % (Таблица 7). Эти результаты свидетельствуют об участии AMPA подтипа глутаматных рецепторов в реализации антиамнестических свойств препаратов.

Таблица 7 – Влияние антагониста AMPA рецепторов DNQX на антиамнестический эффект ГНГК на модели амнезии УРПИ, вызванной МЭШ

Группа животных	Доза, мг/кг	Воспроизведение через 24 часа	
		Латентное время рефлекса, с	Доля животных, не зашедших в темную камеру, %
Контроль	-	143,36 ± 19,06	72,7
МЭШ	-	75,64 ± 21,18	27,3 [#]
ГНГК + МЭШ	40	151,64 ± 15,72 [*]	63,6 ^{\$}
DNQX	10	161,25 ± 17,54	87,5
DNQX+МЭШ	10	77,00 ± 26,82	20
ГНГК + DNQX	40+10	147,83 ± 30,24	66,7
ГНГК + DNQX + МЭШ	40+10	49,00 ± 18,95 ^{**}	18,2 ^{&}

Примечание - # - достоверность отличий от интактных крыс (контроля), при $P \leq 0,05$ (χ^2). * - достоверность отличий от группы крыс с МЭШ, при $P \leq 0,05$ (t-критерий Стьюдента); \$ - при $P \leq 0,05$ (χ^2). ** - достоверность отличий от группы крыс ГНГК + МЭШ, при $P \leq 0,05$ (t-критерий Стьюдента); & - при $P \leq 0,05$ (χ^2)

Фармакокинетика гидроксиникотиноилглутамат кальция зависит от дозы: до 100 мг/кг действует линейно, выше — нелинейно. Доклинические исследования показали отсутствие мутагенности, аллергенности, иммунотоксичности и других негативных эффектов. Соединение связывается с AMPA и NMDA рецепторами, обладает нейропротективными свойствами, улучшая нейроархитектонику после геморрагического инсульта и облегчая нейротрансмиттерную передачу в системе Шаффера.

Клинические исследования на здоровых добровольцах и пациентах

5. Изучение фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамат кальция на здоровых добровольцах

В исследовании приняли участие 20 здоровых мужчин, средний возраст $30,10 \pm 8,12$ лет, рост $1,81 \pm 0,08$ м, масса тела $80,94 \pm 12,46$ кг. Каждый доброволец был госпитализирован в исследовательский центр для проведения первого этапа исследования не позднее чем за 10 часов до момента внутривенного введения исследуемого препарата. Госпитализация на первом этапе исследования длилась не более 35 часов, после чего, каждый доброволец был отпущен домой. Фармакокинетическая кривая представлена (Рисунок 10).

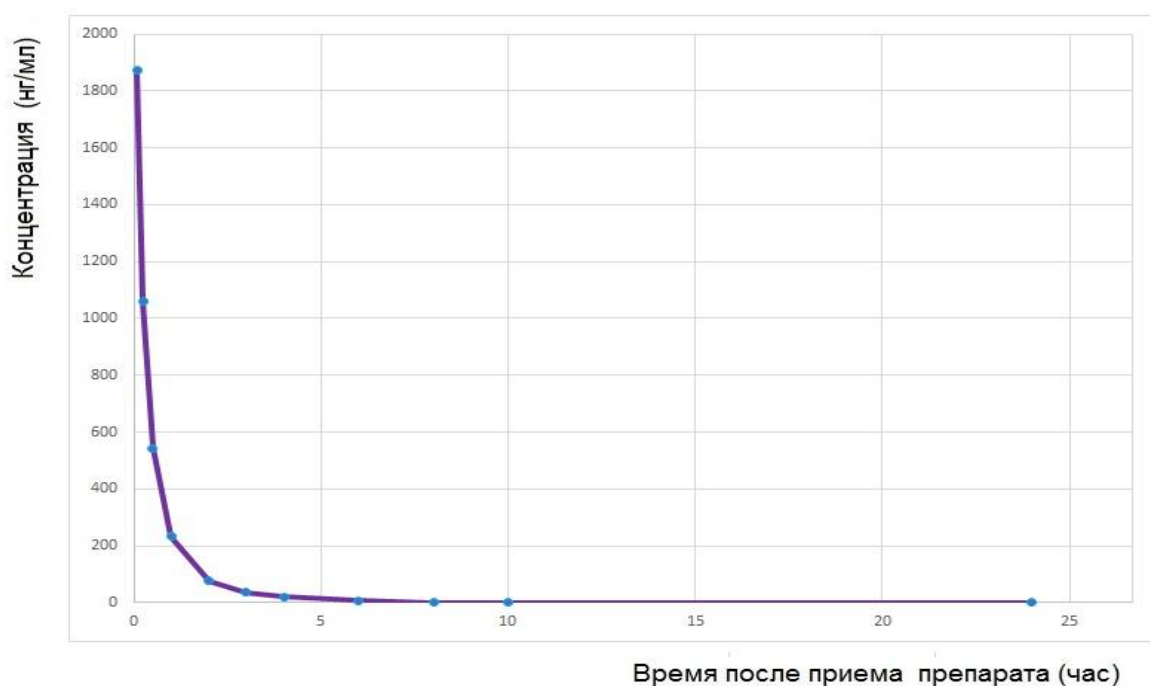


Рисунок 10 – Усреднённый фармакокинетический профиль концентрации гидроксиникотиноилглутамат кальция в сыворотке крови добровольцев после однократного введения внутривенно в дозе 25 мг в линейных координатах

Полученные результаты свидетельствуют о двукратной межиндивидуальной вариабельности ряда фармакокинетических параметров гидроксиникотиноилглутамата кальция при внутривенном введении. Значения оценки средних фармакокинетических

параметров для внутривенного введения составили: $T_{1/2}$ период полувыведения – 1,13 часа, V_d объем распределения (параметр, отражающий кажущийся объем жидкости, необходимый для равномерного распределения введенной дозы препарата в концентрации, соответствующей его уровню в плазме крови) - 44,84 литра, константа элиминации k_{el} (показывает, какая часть ЛС элиминируется из организма в единицу времени) - 0,63375 ч⁻¹. Высокий V_d показывает, что лекарство активно распределяется в тканях и проникает через гистогематические барьеры.

6. Изучение безопасности применения гидроксиникотиноилглутамат кальция на добровольцах и пациентах

Проведена комплексная оценка безопасности применения гидроксиникотиноилглутамат кальция. В оценке безопасности участвовало 20 добровольцев и 124 пациента с хроническим нарушением мозгового кровообращения. На фоне однократного внутривенного введения гидроксиникотиноилглутамат кальция клинически значимых изменений в общем анализе мочи ни у одного добровольца на протяжении всего исследования не наблюдалось; отмечалось клинически не значимые изменения некоторых биохимических и гематологических показателей. Изменения были незначительными, в границах нормальных значений. Динамика средних значений лабораторных показателей (Таблицы 8, 9).

Таблица 8 – Динамика гематологических показателей (общий анализ крови) у здоровых добровольцев после однократного внутривенного введения препарата гидроксиникотиноилглутамат кальция

Показатель	Скрининг		Через 24 час		6 день		28 день	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
гемоглобин	147,5	8,9	148,0	15,8	146,0	8,6	149,6	8,5
эритроциты	4,8	0,3	4,8	0,5	4,7	0,3	4,7	0,4
MCV	90,5	4,1	90,2	3,9	86,6	16,7	89,9	4,5
MCH	30,8	1,5	30,8	1,6	30,9	1,5	31,1	1,7
MCHC	345,2	6,0	375,9	8,8	344,5	6,8	345,5	7,6
гематокрит	43,4	2,3	44,2	6,9	41,4	6,4	42,3	2,1
цв.показатель	0,9	0,0	0,9	0,0	0,9	0,0	1,0	0,2
тромбоциты	251,8	51,8	237,7	68,1	259,4	66,7	253,6	65,3
лейкоциты	5,9	1,4	5,9	1,6	6,2	1,7	5,7	1,3

н.палочкоядерные	2,1	1,0	2,2	1,5	1,8	1,1	2,3	1,3
н.сегментоядерные	57,6	7,8	60,8	7,0	59,2	7,6	57,6	7,7
эозинофилы	3,0	1,9	2,5	2,0	2,8	2,0	2,7	1,7
лимфоциты	28,8	6,8	27,4	6,7	29,5	7,6	41,8	7,2
моноциты	8,4	3,3	7,0	3,2	6,7	2,7	8,9	3,0
СОЭ	3,6	0,9	3,5	1,7	3,8	3,4	3,3	2,4

Примечание: * - $p < 0.05$; – в сравнении с исходным значением на Скрининге

Таблица 9 – Динамика биохимических показателей у здоровых добровольцев после однократного внутривенного введения препарата гидроксиникотиноилглутамат кальция

Показатель	Скрининг		Через 24 час		6 день		28 день	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
глюкоза	4,94	0,50	4,74	0,44	4,96	0,44	5,01	0,51
билирубин	13,47	5,55	14,27	5,28	11,93	4,29	11,80	5,15
общ.белок	74,10	3,78	71,37	3,60	73,68	3,29	73,57	3,68
креатинин	88,80	12,30	88,67	12,05	122,55	168,78	90,70	12,53
ЩФ	184,47	45,99	188,30	56,46	194,70	46,90	191,93	54,23
АСТ	23,37	8,41	21,97	10,46	24,47	12,06	23,03	7,01
АЛТ	25,80	13,54	28,07	25,00	27,37	14,36	26,40	12,66

Примечание - * - $p < 0.05$; – в сравнении с исходным значением на Скрининге

Статистически значимых достоверных отклонений лабораторных показателей на протяжении всего исследования не наблюдалось. Различия по сравнению с исходным значением параметров перед введением препарата в некоторых временных точках, вероятно, можно объяснить ранним подъемом перед исследованием и волнением в связи с установкой катетера и введением неизвестного препарата.

В клиническом исследовании у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения была проведена оценка безопасности применения по сравнению с группой плацебо. Клинически значимых отклонений от нормы результатов общего анализа крови,

результатов биохимического анализа крови и результатов общего анализа мочи не зарегистрировали ни у одного пациента из группы исследуемого препарата или из группы плацебо.

В соответствии с результатами статистического анализа, статистически значимых изменений показателей в динамике наблюдения жизненно важных показателей, данных объективных исследований и других наблюдениях, затрагивающих безопасность или статистически значимых межгрупповых различий, не отметили.

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы были диагностированы у всех пациентов из обеих групп; сопутствующие неврологические заболевания – у 50 (80,65%) и 49 (79,03%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно; сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта – у 24 (38,71%) и 21 (33,87%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно; сопутствующие заболевания мочеполовой системы – у 13 (20,97%) и 13 (20,97%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно; сопутствующие заболевания органов дыхания – у 8 (12,90%) и 5 (8,06%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно; сопутствующие гинекологические заболевания – у 6 (12,24%) и 4 (8,00%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно; сопутствующие заболевания эндокринной системы – у 4 (6,45%) и 2 (3,23%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно; сопутствующие психические, инфекционные и дерматологические заболевания отсутствовали.

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов из основной группы были гипертензия (71,0%), церебральная ишемия (38,7%), гипертоническая болезнь сердца (29,0%), нарушение мозгового кровообращения (27,4%), хронический гастрит (22,6%), патология спины (21,0%), ишемия миокарда (14,5%), хронический пиелонефрит (14,5%), сосудистая энцефалопатия (12,9%) и хронический бронхит (11,3%). У пациентов из контрольной группы наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия (66,1%), церебральная ишемия (40,3%), гипертоническая болезнь сердца (33,9%), нарушение мозгового кровообращения (25,8%), хронический гастрит (22,6%), патология спины (16,1%), ишемия миокарда (14,5%), хронический пиелонефрит (12,9%), сосудистая энцефалопатия (12,9%) и хронический холецистит (11,3%).

В качестве сопутствующей терапии наиболее распространенными препаратами у пациентов из основной группы были ингибиторы агрегации тромбоцитов в комбинации (45,2%), эналаприл (30,6%), аторвастатин (27,4%), амлодипин (24,2%), лозартан (21,0%), розувастатин (17,7%), бисопролол (17,7%), индапамид (11,3%), периндоприл (11,3%) и эналаприл в комбинации с диуретиками (11,3%). У пациентов из контрольной группы наиболее распространенными средствами сопутствующей терапии были эналаприл

(50,0%), ингибиторы агрегации тромбоцитов в комбинации (37,1%), бисопролол (33,9%), аторвастатин (32,3%), индапамид (29,0%), лозартан в комбинации с диуретиками (29,0%), лозартан (19,4%) и розувастатин (17,7%).

В популяцию безопасности вошло 124 пациента. За весь период наблюдения в основной группе было зарегистрировано 9 НЯ (у 9 пациентов [14,52%, 95% ДИ: 6,86–25,78%]), в контрольной группе – 5 НЯ (у 5 пациентов [8,06%, 95% ДИ: 2,67–17,83%]). У пациентов из основной группы регистрировали следующие НЯ: инфекция верхних дыхательных путей (3 случая, 4,8% пациентов), хронический бронхит (2 случая, 3,2% пациентов), а также по 1 случаю (у 1,6% пациентов) возникновения пирексии, головокружения во время процедуры, патологии спины и состояния сонливости. У пациентов из контрольной группы регистрировали 4 случая (6,5% пациентов) инфекции верхних дыхательных путей и 1 случай (1,6% пациентов) возникновения состояния сонливости. Частота возникновения НЯ у пациентов из основной и контрольной групп не различалась. Все НЯ были легкой степени тяжести и не требовали отмены или изменения параметров терапии, случаев возникновения СНЯ не регистрировали (Таблица 10,11).

Таблица 10 – Количество пациентов с зарегистрированными нежелательными явлениями (популяция безопасности)

Группа	Результат	Количество пациентов с НЯ
Основная группа (N =62)	Есть НЯ	9 (14,52%), 95% ДИ: 6,86% - 25,78%
	Нет НЯ	53 (85,48%), 95% ДИ: 74,22% - 93,14%
Контрольная группа (N =62)	Есть НЯ	5 (8,06%), 95% ДИ: 2,67% - 17,83%
	Нет НЯ	57 (91,94%), 95% ДИ: 82,17% - 97,33%
p (между группами)		0,395

Таблица 11 – Нежелательные явления по нозологиям (популяция безопасности)

Система органов	Нежелательная реакция	Основная группа (N = 62)	Контрольная группа (N = 62)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия	1 (1,6%)	0 (0,0%)
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей	3 (4,8%)	4 (6,5%)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Головокружение во время процедуры	1 (1,6%)	0 (0,0%)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Патология спины	1 (1,6%)	0 (0,0%)
Нарушения со стороны нервной системы	Состояние сонливости	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхит, хронический	2 (3,2%)	0 (0,0%)

Внутривенное введение гидроксиникотиноилглутамат кальция обладает хорошей переносимостью и безопасностью. По частоте встречаемости нежелательных явлений, а также отклонений от норм лабораторных показателей достоверно не отличается от группы плацебо.

7. Оценка эффективности применения гидроксиникотиноилглутамата кальция

Оценка эффективности проводилась в рамках двойного слепого рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного Информированного согласия на участие в исследовании от пациента.
2. Пациенты обоего пола в возрасте от 50 до 75 лет.
3. Отрицательный результат анализа мочи на беременность у женщин репродуктивного возраста.
4. Артериальная гипертензия (с градацией на степени) и (или) атеросклероз магистральных артерий головы:
 - диагноз АГ соответствует общепринятым критериям и градациям на степени;
 - подтверждение атеросклероза магистральных артерий головы 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.
5. Наличие признаков поражения вещества головного по данным нейровизуализации (МРТ головного мозга): «немые» лакунарные инфаркты без указания на острое развитие какой-либо очаговой неврологической симптоматики в анамнезе, лейкоарез.

Оценка антидепрессивного действия

Оценка депрессии проводилась по шкале MADRS, учитывающей основные симптомы и более точно регистрирующей динамику состояния, чем HDRS, что позволяет фиксировать значимые различия на меньших выборках, что является этическим преимуществом (Таблица 12).

Таблица 12 – Абсолютные показатели счета по шкале Монтгомери-Асберга для депрессий (MADRS)

Доза, мг	Скрининг	2 Визит	3 Визит	4 Визит	5 Визит
Плацебо	12 5÷19	9 6÷18	10 5÷17	11 6÷12	11 7÷14

	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20
25	10 5÷17 n=20	9 6÷18 n=16	8 5÷12 n=20	7 4÷13 n=20	6 3÷13 n=20 p1=0,0006
H _{K-W}	1,1228 p=0,7730	1,4826 p=0,6874	0,4099 p=0,9386	12,2372 p=0,0069	9,3444 p=0,0258

Примечание - данные представлены в виде медианы (нижний ÷ верхний квартили). H_{K-W} - показатель критерия Крускала-Уоллиса; n – число пациентов в группе (объем выборки, p – уровень значимости при множественном сравнении независимых выборок, p1 – уровень значимости при сравнении двух независимых выборок (отличие от группы плацебо (1))

Препарат гидроксиникотиноилглутамат кальция в дозе 25 мг снизил проявление симптомов депрессии на 40% по шкале MADRS через 90 дней после курса (15 инъекций) у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Оценка влияния на психическое здоровье по шкале SF-36

Шкала позволяет оценить наличие/отсутствие депрессии, тревоги, эмоциональное благополучие пациента. Установлена тенденция к увеличению параметра при приеме препарата в дозе 25 мг по характеристике «психическое здоровье» на визите 5 (на 11% по сравнению с плацебо), что так же свидетельствует о возможности препарата снижать проявления депрессии (Таблица 13).

Таблица 13 – Оценка психического здоровья по шкале SF-36

Психическое здоровье					
Плацебо	64 58÷69 n=20	63 52÷73 n=20	65 56÷69 n=20	64 60÷72 n=20	65 60÷70 n=20
25	65 50÷80 n=20	66 58÷77 n=20	68 55÷76 n=20	68 59÷76 n=20	72 62÷80 n=20
H _{K-W}	2,0485 p=0,5624	0,8205 p=0,8445	1,300 p=0,7291	6,3765 p=0,0947	11,2020 p=0,0707

Примечание - данные представлены в виде медианы (нижний ÷ верхний квартили). H_{K-W} - показатель критерия Крускала-Уоллиса; n – число пациентов в группе (объем выборки); p – уровень значимости при множественном сравнении независимых выборок, p1 – уровень значимости при сравнении двух независимых выборок (отличие от группы плацебо (1))

Оценка влияния на концентрацию серотонина в крови добровольцев

Анализ уровня серотонина в крови на группе из 20 добровольцев с подтвержденным отсутствием карциномы показал, что до введения только 85% испытуемых имели нормальные показатели (70–170 нг/мл). Наблюдалась явная положительная динамика: уровень серотонина повысился с исходного среднего значения 125,31 нг/мл, через 1 час после внутривенного введения уровень серотонина вырос до 135,21 нг/мл и достиг максимума 138,88

нг/мл к 24 часам, достоверное увеличение составило +10,8%, нормализовав значения у 15% участников с исходно низким уровнем (Таблица 14). Статистический анализ подтвердил статистическую значимость изменений уровня серотонина во времени ($p = 0,038$), что указывает на системный, а не случайный характер наблюдаемых изменений.

Таблица 14 – Динамика концентрации серотонина нг/мл после внутривенного введения препарата гидроксиникотиноилглутамат кальция

№	До	Через 30 мин	Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч	Через 4 ч	Через 8 ч	Через 24 ч	Динамика	
									Абс.	%
01	96,2	104,0	104,8	107,2	100,5	105,4	105,4	102,1	5,9	6,1
02	123,3	126,3	150,2	149,8	146,0	144,1	152,2	158,7	35,4	28,7
03	133,8	135,5	139,3	139,6	132,6	138,2	137,9	137,9	4,1	3,1
05	108,1	105,6	110,7	96,9	112,4	96,5	106,6	119,0	10,9	10,1
04	53,1*	61,4*	73,3	80,7	78,3	66,2*	68,5*	71,6	18,5	34,8
06	136,6	127,8	124,3	127,9	137,5	131,9	146,8	134,9	-1,7	-1,2
07	97,9	90,0	108,9	116,5	115,3	101,0	106,7	104,6	6,7	6,8
08	157,1	163,0	163,8	144,7	154,2	177,4	183,7	169,5	12,4	7,9
09	198,2	206,9	234,0	205,3	232,6	201,9	215,1	226,2	28,0	14,1
10	32,1*	95,1	101,0	100,0	111,8	88,6	115,0	77,6	45,5	141,7
11	159,9	177,9	166,6	130,8	137,2	142,8	163,0	149,1	-10,8	-6,8
12	119,0	125,3	142,2	138,6	130,6	148,7	142,2	132,6	13,6	11,4
13	172,4	118,7	155,0	166,0	151,0	157,1	162,0	166,6	-5,8	-3,4
14	71,0	72,1	99,0	91,6	75,3	94,7	74,3	88,2	17,2	24,2
15	96,3	135,0	129,9	120,8	105,6	128,9	107,7	118,5	22,2	23,1
16	169,1	156,8	159,9	141,9	157,5	156,2	134,7	170,6	1,5	0,9
17	130,5	88,0	102,2	87,4	100,1	101,3	86,1	125,9	-4,6	-3,5
18	65,0*	72,1	74,7	67,0*	67,0*	59,8*	79,0	71,7	6,7	10,3
19	246,1	265,6	233,5	249,1	221,7	258,7	237,4	263,5	17,4	7,1
20	140,5	52,4*	130,9	152,9	158,7	158,2	165,6	188,7	48,2	34,3
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	125,31	123,98	135,21	130,74	131,30	132,88	134,50	138,88	13,57	17,49
Median	126,90	122,00	130,40	129,35	131,60	135,05	136,30	133,75	11,65	8,99
Min	32,10	52,40	73,30	67,00	67,00	59,80	68,50	71,60	-10,80	-6,75
Max	246,10	265,60	234,00	249,10	232,60	258,70	237,40	263,50	48,20	141,74
Q1	96,25	89,00	103,50	98,45	103,05	98,75	106,00	103,35	2,80	1,98
Q3	158,50	146,15	157,45	147,25	152,60	156,65	162,50	168,05	20,35	23,64
SD	51,28	51,90	43,51	42,95	42,75	47,11	45,58	50,14	16,16	31,72

Примечание - * Отклонение ниже нормы

Оценка влияния на сон

Исследование качества сна по Питтсбургскому индексу показало, что оценка 5 и менее баллов указывает на хорошее качество сна, более 5 - на плохое.

С учетом указанной градации баллов шкалы, результаты распределились следующим образом (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты оценки абсолютных показателей Питтсбургскому индексу качества сна

Группа Доза, мг	Скрининг	2 Визит	3 Визит	4 Визит	5 Визит
Группа 1 Плацебо	8 5÷8,5 n=20	7,5 5÷8,25 n=20	7,5 5,75÷10 n=20	7 5÷9 n=20	7,5 5,75÷9,25 n=20
Группа 4 25мг	8 5÷12 n=20	7,5 5÷11 n=20	5,5 4÷8,25 n=20	5 4÷9 n=20	4 2,75÷5,00 n=20 p1= 0,006
H_{K-W}	0,756 p=0,86	2,955 p=0,402	7,285 p=0,063	4,862 p=0,188	16,5068 p=0,001

Примечание - данные представлены в виде медианы (нижний ÷ верхний квартили). H_{K-W} - показатель критерия Крускала-Уоллиса; n – число пациентов в группе (объем выборки); p – уровень значимости при множественном сравнении независимых выборок, p1 – уровень значимости при сравнении двух независимых выборок (отличие от группы плацебо (1))

Согласно полученным результатам, препарат гидроксиникотиноилглутамат кальция в дозе 25 мг достоверно уменьшает проявления нарушений качества сна у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Разница показателей Питтсбургского индекса качества сна в группе плацебо и группе пациентов с назначением препарата в дозе 25 мг составила 47%.

Оценка эффективности по влиянию на когнитивные функции

Основной переменной эффективности является «доля пациентов, для которых лечение признано эффективным по шкале MoCA через 4 недели после начала терапии». Эффективность терапии определяется, как изменения счета по шкале MoCA, по сравнению с исходными значениями (до начала терапии), на 2 балла на день оценки эффективности (Рисунок 11).

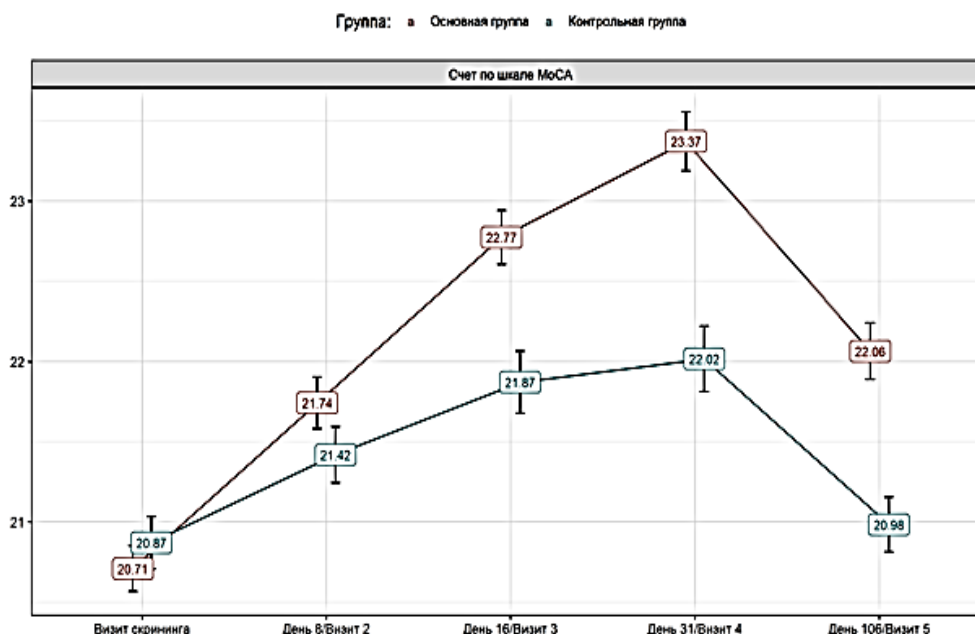


Рисунок 11 – Динамика счета по шкале MoCA (популяция PP)

На 30 день после начала терапии изменение счета по шкале MoCA у пациентов из основной группы составило $2,66 \pm 0,99$, а у пациентов из контрольной группы – $1,15 \pm 1,05$ ($p < 0,001$ при межгрупповом сравнении (Таблица 16).

Таблица 16 – Изменение счета по шкале MoCA на 30 день после начала терапии

Группа	Параметр	Изменение MoCA
Основная группа	n	62
	M	2,66
	CO	0,99
	95% ДИ	2,41-2,91
	мин.	1,00
	макс.	5,00
	Me	3,00
	МКД	2,00-3,00
Контрольная группа	n	62
	M	1,15
	CO	1,05
	95% ДИ	0,88-1,41
	мин.	-1,00
	макс.	4,00
	Me	1,00
	МКД	1,00-1,00
p (между группами)		< 0,001 (w) *

На 30-й день терапии доля пациентов с успешным лечением (повышение счета MoCA на 2 балла и более) в основной группе составила 83,87% (95% ДИ: 72,33–91,98%), а в контрольной — 22,58% (95% ДИ: 12,93–34,97%), что на 61,29% эффективнее (95% ДИ для разницы: 45,09–72,48%) ($p < 0,001$). Гидроксиникотиноилглутамат кальция достоверно улучшил когнитивные функции у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Концепция применения ампакинов

Данные, полученные в исследовании, продемонстрировали, что новый представитель класса ампакинов – гидроксиникотиноилглутамат кальция обладает хорошим профилем безопасности и эффективностью в коррекции когнитивных нарушений. В результате изменения активности AMPA рецепторов происходит увеличение скорости передачи импульсов в гиппокампе, увеличение нейрональной пластичности и снижение проявлений эксайтотоксичности. Следствием этого является улучшение процессов обучения и снижение нарушений памяти у животных и пациентов. Увеличение концентрации серотонина в крови, в качестве вторичного маркера, свидетельствует о влиянии AMPA глутаматергических нейронов на серотонинергические нейроны лимбической системы. Данная положительная регуляция позволяет снизить выраженность симптомов депрессии и нарушений сна у пациентов. Полученные данные позволяют сделать заключение о наличии комплексного воздействия ампакина на лимбическую систему. Подтверждение клинической эффективности применения ампакина в коррекции когнитивных нарушений позволяет предположить возможную эффективность в терапии ряда неврологических нарушений в основе патогенеза которых лежит механизм эксайтотоксичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования создана концепция применения модуляторов AMPA-рецепторов для терапии когнитивных нарушений. Впервые создано новое оригинальное соединение – гидроксиникотиноилглутамат кальция, представитель класса ампакинов. Изучены фармакология, фармакокинетика, фармакодинамика и токсикология гидроксиникотиноилглутамата кальция. Одной из ключевых особенностей гидроксиникотиноилглутамата кальция является его высокая способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в периферические ткани. Проведенные исследования демонстрируют благоприятный токсикологический профиль гидроксиникотиноилглутамата кальция,

При экспериментальном моделировании локального монополушарного геморрагического инсульта гидроксиникотиноилглутамат кальция продемонстрировал значительное

положительное воздействие на выживаемость нейронов и глиальных клеток в коре головного мозга.

Принципиальным отличием гидроксиникотиноилглутамата кальция от других ампакинов является отсутствие седативных и миорелаксантных эффектов даже при высоких дозах. Модуляторы AMPA-рецепторов могут вызывать нежелательные побочные эффекты, включая судороги при превышении терапевтических доз, что не наблюдается у исследуемого соединения.

Препарат продемонстрировал высокую антиамнестическую активность на модели условного рефлекса пассивного избегания, модели условного рефлекса в Т образном лабиринте и модели амнезии УРПИ вызванной скополамином.

По результатам исследования подтверждена безопасность и эффективность улучшения когнитивных функций у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения представителем нового класса ампакинов. Продемонстрирована способность препарата снижать симптомы депрессии и улучшать качества сна, что опосредованным образом влияет на улучшение когнитивных функций. Таким образом, созданное оригинальное соединение - гидроксиникотиноилглутамат кальция является многообещающим представителем нового класса ампакинов, впервые в данном классе подтвердив клиническую эффективность в терапии когнитивных нарушений у пациентов. Данное исследование открывает возможности разработки новых препаратов в классе ампакинов для терапии целого ряда неврологических заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Представитель нового класса ампакинов - гидроксиникотиноилглутамат кальция оказывает антиамнестическую активность в доклинических исследованиях. В эксперименте ноотропной активности препарат оказывает положительное влияние на время обучения условному рефлексу активного избегания, снижая его на 21,3%. В эксперименте Т-образный лабиринт с питьевым вознаграждением препарат ускоряет время обучения рефлексу в 1,5 раза. В эксперименте амнезии условного рефлекса вызванного скополамином препарат обладает выраженными антиамнестическими свойствами и увеличивает латентное время в 4,5 раза и количество животных, не зашедших в темную камеру в 8,3 раза.

2. По результатам доклинических исследований безопасности ГНГК относится к малотоксичным соединениям, ЛД₅₀ – 1995 мг/кг. При однократном и 3-месячном хроническом внутривенном введении кроликам препарат хорошо переносился животными и не вызывал токсических повреждений и нарушений функционального состояния внутренних органов животных. Установлено отсутствие мутагенных, аллергизирующих,

иммунотоксических свойств, эмбриотоксичности, тератогенности и влияния на репродуктивную функцию.

3. ГНГК имеет линейную фармакокинетику у крыс и кроликов в диапазоне до 100 мг/кг, что облегчает прогнозирование доз для лечения неврологических заболеваний. Быстро проникает в ткани головного мозга, где концентрация препарата пропорциональна его дозе. Основным путем элиминации препарата является его почечная экскреция. По результатам межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных период полувыведения препарата у человека может составлять около 1 ч. Абсолютная биодоступность препарата при его в/м введении кроликам близка к 100%.

4. Механизм действия гидросиникотиноилглутамата кальция основан на его модуляции AMPA-рецепторов. При анализе с радиоактивно меченым лигандом установлено связывание с AMPA-рецептором на уровне 43,6%. В эксперименте УРПИ вызванной МЭШ, не оказывает антиамнестического действия при совместном применении с DNQX (блокатором AMPA-рецептора). Облегчает синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс, что связано с воздействием на AMPA рецепторы.

5. При внутривенном введении добровольцам ГНГК хорошо распределяется в организме и обладает двухкратной межиндивидуальной вариабельностью ряда фармакокинетических параметров. Период полувыведения составляет - 1,13 часа, что указывает на быстрый процесс элиминации. Объем распределения - 44,84 литра, показывает, что вещество активно распределяется в тканях и проникает через гистогематические барьеры. Полученные данные позволили разработать дозовый режим: 25 мг внутривенно струйно медленно один раз в сутки.

6. Гидросиникотиноилглутамат кальция обладает хорошим профилем безопасности при внутривенном введении у пациентов и добровольцев. Выявленные статистические различия по жизненно важным показателям и лабораторным данным не являются клинически значимыми, не выходят за рамки норм и не превышают таковые в группе плацебо. Частота возникновения НЯ у пациентов из основной и контрольной групп не различается. Все возникающие НЯ являются легкой степени тяжести и не требуют отмены или изменения параметров терапии, СНЯ не выявляются.

7. ГНГК обладает эффективностью в улучшении когнитивных функций у пациентов. Оценка улучшения памяти показывает, что эффективность по шкале MoCA препарата на 30-й день выше на 61,29% чем в группе плацебо. Препарат демонстрирует улучшение качества сна, измеряемое по шкале PSQI на 47%, снижает симптомы депрессии на 40% по общему баллу шкалы MADRS, снижает симптомы тревоги и депрессии по шкале

«психическое здоровье» SF-36 на 11%. Препарат снижает выраженность симптомов депрессии и улучшает качество сна, что оказывает влияние на улучшение когнитивных функций.

8. Разработана концепция применения нового класса препаратов, механизм действия которых основан на модуляции активности AMPA-рецепторов. В клинических исследованиях оригинальный представитель данного класса - гидроксиникотиноилглутамат кальция убедительно продемонстрировал преимущество по соотношению польза-риск и эффективность в улучшении когнитивных нарушений у пациентов. Данные результаты открывают возможность по дальнейшему изучению применения ампакинов для терапии целого ряда неврологических нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании результатов проведенного исследования можно сформулировать следующие практические рекомендации:

1. Гидроксиникотиноилглутамат кальция рекомендуется для лечения когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения вследствие артериальной гипертензии и/или атеросклероза магистральных артерий головы.

2. Наличие депрессии и нарушений сна может служить дополнительным основанием для назначения гидроксиникотиноилглутамата кальция для терапии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения вследствие артериальной гипертензии и/или атеросклероза магистральных артерий головы.

3. Рекомендуемая доза применения у человека для гидроксиникотиноилглутамат кальция составляет 25 мг/сут внутривенно струйно медленно 1 раз в день.

4. Целесообразно включить результаты изучения механизма действия, доклинических исследований об антиамнестических и ноотропных эффектах и результаты клинического применения у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения гидроксиникотиноилглутамата кальция в программу преподавания общей и клинической фармакологии в медицинских и фармацевтических вузах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Киселев, А.В.** Кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты изменяет реакцию пирамидных нейронов CA1 области гиппокампа при ортодромной стимуляции у крыс / В.Г. Мотин, А.В. Киселев, И.С. Стовбун [и др.] //

- Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 1. – С. 27-30. [Scopus].
2. **Киселев, А.В.** Новый способ получения кальциевой соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты и изучение ее строения методом РСА / А.В. Киселев, А.А. Мачула, С.И. Ефимов [и др.] // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, № 5. – С. 615-619. [Scopus].
 3. **Киселев, А.В.** Кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты ослабляет депрессивно-подобное поведение и паркинсонический синдром в эксперименте на грызунах / А.В. Киселев, А.С. Веденкин, И.С. Стовбун [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 7. – С. 48-51. [Scopus].
 4. **Киселев, А.В.** Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Ампасе в терапии хронической ишемии мозга / А.В. Киселев, Е.В. Вострикова, Т.С. Калинина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 4. – С. 21-25. [Scopus].
 5. **Киселев, А.В.** Эффективность и безопасность терапии препаратом Ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения / А.А. Скоромец, С.В. Котов, А.В. Киселев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – С. 26-32. [Scopus].
 6. **Киселев, А.В.** Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / С.В. Котов, В.А. Борисова, А.В. Киселев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 11. – С. 26-32. [Scopus].
 7. **Киселев, А.В.** Ампакины – новый подход к нейропротекции / А.В. Киселев, А.С. Котов, М.Г. Михалева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 9. – С. 54-62. [Scopus].
 8. **Киселев, А.В.** Изучение антиалкогольного действия Ампасе на моделях неврологического и когнитивного дефицитов, вызываемых этанолом / А.В. Киселев, С.В. Стовбун // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 2. – С. 43-48. [Scopus].
 9. **Киселев, А.В.** Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампасе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга / Ю.В. Житкова, А.А. Гаспарян, А.В.

- Киселев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 10. – С. 75-80. [Scopus].
10. **Киселев, А.В.** Влияние срока начала когнитивной реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на уровень восстановления / А.В. Киселев, С.В. Котов, Е.В. Исакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 8, вып. 2. – С. 77-83. [Scopus].
 11. **Киселев, А.В.** Новое поколение глутаматергических модуляторов в лечении цереброваскулярной патологии / А.В. Киселев, Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина [и др.] // Нервные болезни. – 2023. – № 2. – С. 44-52. [RSCI].
 12. **Киселев, А.В.** Клинико-экономические аспекты лечения хронической ишемии головного мозга / А.В. Киселев, А.Л. Хохлов, С.В. Стывбун [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2024. – № 4. – С. 57-65. [ВАК К-2].
 13. **Киселев, А.В.** Возможности нейропротекторной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга / Г.Н. Бельская, Е.В. Сахарова, А.В. Киселев [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 175-182. [Scopus].
 14. **Kiselev, A.V.** Effect of the start time of cognitive rehabilitation after ischemic stroke on the level of recovery / A.V. Kiselev, S.V. Kotov, E.V. Isakova, et al. // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2024. – Vol. 54, № 1. – P. 46-51. [Scopus].
 15. **Киселев, А.В.** Кальциевая соль N-(5-гидроксииникотиноил)-L-глутаминовой кислоты ослабляет тревожные реакции и нарушения условнорефлекторного обучения у крыс, обусловленные холинергическим дефицитом / А.В. Киселев, С.А. Литвинова, О.Ю. Арсенкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2025. – Т. 88, № 5. – С. 4-10. [Scopus].
 16. Пат. RU 2612253 С1 Российская Федерация, МПК С07D 213/82 (2006.01). Способ получения N-(5-гидроксииникотиноил)-L-глутаминовой кислоты / С.В. Стывбун, А.В. Киселев, Е.Б. Пашкова [и др.]; заявитель и патентообладатель ООО «Тавита». – Заявл. 23.03.2016; опубл. 03.03.2017, Бюл. № 7. – 6 с.

Список сокращений и условных обозначений

- АОК – антителообразующие клетки
- АД – артериальное давление
- ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГАМК – Гамма-аминомасляная кислота
- ГНГК – гидроксиникотиноилглутамат кальция
- ДИ – доверительный интервал
- НЯ – нежелательное явление
- ЛД – полулетальная доза
- МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
- МЭШ – максимальный электрошок
- ПС – популяционный спайк
- СНЯ – серьезное нежелательное явление
- ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения
- УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания
- УРАИ – условный рефлекс активного избегания
- ЧД – частота дыхания
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиограмма
- АМРА – α -амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота
- СА1 – Собственно гиппокамп (cornu Ammonis), участок 1
- CREB – цАМФ-зависимый белок, транскрипционный фактор
- DNQX – селективный антагонист АМРА рецепторов
- IC50 – концентрация ингибитора, при которой ответ (или связывание) снижается вдвое
- F1 (CBA/C57Bl 6) – первое поколение потомства, полученное от скрещивания инбредных линий мышей CBA и C57BL/6.
- LTP – долговременная потенция
- MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
- MADRS – Шкала Монтомери-Асберг для оценки депрессии
- NMDA – N-метил-D-аспарагиновая кислота
- PLNA – реакция подколенного лимфоузла
- PSQI – Питтсбургский индекс качества сна
- SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

Киселев Алексей Витальевич (Российская Федерация)
Модуляция AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений

В данном исследовании представлены результаты разработки нового класса лекарственных средств, механизм действия которых обусловлен модуляцией AMPA рецепторов.

Представлены результаты изучения механизма действия гидроксиникотиноилглутамата кальция, подтверждающие его связывание с AMPA рецепторами. Изучена специфическая фармакологическая активность данного препарата, подтвердившая его антиамнестическую эффективность. Были проведены комплексные исследования фармакокинетических характеристик препарата, позволившие оценить его период полувыведения, распределение по организму и элиминацию. Изучена безопасность гидроксиникотиноилглутамата кальция на доклинических моделях. Проведено изучение острой и хронической токсичности, а также возможного наличия мутагенных, аллергизирующих, иммунотоксических свойств, эмбриотоксичности, тератогенности и влияния на репродуктивную функцию. Проведено изучение безопасности и эффективности гидроксиникотиноилглутамата кальция при лечении когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в рамках клинических исследований. Препарат продемонстрировал эффективность в дозе 25 мг по шкале MoCA на 30-й день выше на 61,29% чем в группе плацебо.

Разработана концепция применения нового класса препаратов механизм действия которых основан на модуляции активности AMPA-рецепторов. В клинических исследованиях оригинальный представитель данного класса - гидроксиникотиноилглутамата кальция убедительно продемонстрировал преимущество по соотношению польза-риск и эффективность в улучшении когнитивных нарушений у пациентов.

Kiselev Aleksei Vitalievich (Russian Federation)
Modulation of AMPA-receptors in the treatment of cognitive impairment

This study presents the results of the development of a new class of drugs whose mechanism of action is due to the modulation of AMPA receptors.

The results of a study of the mechanism of action of calcium hydroxynicotinoylglutamate are presented, confirming its binding to AMPA receptors. The specific pharmacological activity of this drug was studied, confirming its nootropic effectiveness. Comprehensive studies of the pharmacokinetic characteristics of the drug were conducted, which made it possible to evaluate its half-life, distribution throughout the body, and elimination. The safety of calcium hydroxynicotinoylglutamate was studied in preclinical models. A study was conducted of acute and chronic toxicity, as well as the possible presence of mutagenic, allergenic, immunotoxic properties, embryotoxicity, teratogenicity and effects on reproductive function. A study of the safety and efficacy of calcium hydroxynicotinoyl glutamate in the treatment of cognitive impairment was conducted in patients with chronic cerebrovascular accident were studied in clinical trials. The drug demonstrated efficacy at a dose of 25 mg on the MoCA scale on the 30th day, 61.29% higher than in the placebo group.

A concept has been developed for the use of a new class of drugs whose mechanism of action is based on the modulation of AMPA receptor activity. In clinical trials, the original representative of this class, calcium hydroxynicotinoyl glutamate, convincingly demonstrated an advantage in terms of benefit-risk ratio and efficacy in improving cognitive impairment in patients.