Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, с. 42-50
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, pp. 42-50
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142

Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий

© О.А. ГРОМОВА[1,2], И.Ю. ТОРШИН[1,2], М.В. ПУТИЛИНА[3], В.А. СЕМЕНОВ[4], К.В. РУДАКОВ[1,2]

[1]ФИЦ ИУ РАН «Институт фармакоинформатики», Москва, Россия;
[2]Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Оптимизация выбора схем нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий для возможности индивидуального, персонифицированного подхода, повышающего эффективность лечения.

Материал и методы. Дифференциальный хемореактомный анализ синергизма этилметилгидроксипиридин сукцината (ЭМГПС) и ряда монокомпонентных нейропротекторных средств (пирацетам, винпоцетин, цитиколин, холина альфосцерат); протеомный анализ полипептидных нейропротекторов (церебролизин и др.); экспертный анализ состава многокомпонентного нейропротектора (Цитофлавин).

Результаты. Пирацетам, цитиколин (Нейпилепт) и холина альфосцерат (Церетон) эффективно усиливают фармакологические свойства ЭМГПС. Представлены экспертные оценки синергизма между свойствами ЭМГПС, полипептидных нейропротекторов (церебролизин) и других многокомпонентных препаратов (цитофлавин), которые также используются в адъювантной терапии совместно с ЭМГПС.

Заключение. В реальной клинической практике особый интерес вызывает объективизация назначения комбинированных схем терапии. ЭМГПС может обеспечивать благоприятный фон для достижения максимальной эффективности терапии при использовании с другими препаратами.

Ключевые слова: *этилметилгидроксипиридина сукцинат, пирацетам, холина альфосцерат, цитиколин, пептидные препараты, цитофлавин, фармакоинформатика, интеллектуальный анализ данных, синергизм.*

Информация об авторах:
Громова О.А. — https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; unesco.gromova@gmail.com*
Торшин И.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-2659-7998
Путилина М.В. — https://orcid.org/0000-0002-8655-8501
Семенов В.А. — https://orcid.org/0000-0001-8968-7459
Рудаков К.В. — https://orcid.org/0000-0002-5939-4871
* — **автор, ответственный за переписку**

Как цитировать:
Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Семенов В.А., Рудаков К.В. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):42–50. https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142

Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions

© O.A. GROMOVA[1,2], I.YU. TORSHIN[1,2], M.V. PUTILINA[3], V.A.SEMENOV[4], K.V. RUDAKOV[1,2]

[1]Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russia;
[2]Center for Big Data Storage and Analysis, Moscow State University, Moscow, Russia;
[3]Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[4]Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Objective. Optimization of the choice of neuroprotective treatment regimens in patients with chronic cerebral ischemia that takes into account the synergy of drug interactions gives the doctor an opportunity for personalized approach that increases the effectiveness of treatment.

Material and methods. Differential chemoreactomic analysis of the synergism of ethyl methyl hydroxypyridine succinate (EMHPS) and a number of monocomponent neuroprotective agents (piracetam, vinpocetine, citicoline, choline alfoscerate); proteomic analysis of polypeptide neuroprotectors (cerebrolysin, etc.); an expert analysis of multicomponent neuroprotector Cytoflavin.
Results. Piracetam, citicoline (Neupilept) and choline alfoscerate (Cereton) effectively enhance the pharmacological properties of EMHPS and vice versa. Expert assessments of the synergism between the properties of EMHPS, polypeptide neuroprotectors (cerebrolysin) and other multicomponent drugs (cytoflavin), which are also used in adjuvant therapy with EMHPS, are presented.
Conclusion. In real clinical practice, of particular interest is the objectification of the appointment of combined therapy regimens. This study indicates that EMHPS can provide a favorable background for maximizing the effectiveness of therapy when used with other drugs.

Keywords: *ethylmethylhydroxypyridine succinate, piracetam, choline alfoscerate, citicoline, peptide preparations, cytoflavin, pharmacoinformatics, data mining, synergism.*

Information about authors:
Gromova O.A. — https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; unesco.gromova@gmail.com*
Torshin I.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-2659-7998
Putilina M. V — https://orcid.org/0000-0002-8655-8501
Semenov V.A. — https://orcid.org/0000-0001-8968-7459
Rudarov K.V. — https://orcid.org/0000-0002-5939-4871
* — **corresponding author**

To cite this article:
Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Semenov VA, Rudakov KV. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):42–50. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — самый распространенный диагноз у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Терапия ХИМ — сложный процесс, обусловленный наличием у пациентов коморбидных состояний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и т.д.), которые сами по себе требуют медикаментозной коррекции [1]. Больные получают препараты разных фармакологических групп, не всегда сочетающихся друг с другом, оказывающих различные побочные эффекты, при этом увеличивается риск полипрагмазии [2]. Правильный выбор препарата для начальной терапии всегда сложен для врача-интерниста. Обычно он основывается на личных предпочтениях, в то же время часто игнорируется патогенетический подбор лечения. Фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть комбинированным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических, нейровоспалительных реакций, определяющих развитие нейродегенеративных изменений в нейронах и в итоге формирование неврологического дефицита. Реализация такого подхода на практике означает необходимость подбора схемы лечения. Отсюда понятна вся сложность предстоящей задачи — не только отыскать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации. Наиболее патогенетически обоснованным для терапии ХИМ является сочетание антиоксидантов для нормализации энергетики клеток мозга и нейромедиаторов для коррекции рецепторной активности [3].

Антиоксиданты, например этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), традиционно используемый в терапии цереброваскулярной патологии, усиливает синтез АТФ, проявляет антигипоксантное, антиоксидантное и слабое антитромботическое действия [4]. Хемоинформационный анализ выявил дополнительные эффекты молекулы ЭМГПС (противовоспалительный, сахароснижающий, гиполипидемический) [5]. В хемотранскриптомном исследовании ЭМГПС было показано, что воздействие молекулы ЭМГПС на транскрипцию генома может повышать жизнеспособность нейронов. В частности, ЭМГПС повышает экспрессию генов, вовлеченных в синтез белка, активность нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов [6], тем самым создавая благоприятный фон для действия других препаратов [7].

Получение объективных оценок перспективности комбинирования ЭМГПС с другими ноотропами и нейропротекторами — сложнейшая исследовательская задача. В современной фармакологии нет унифицированного способа установления так называемых спектров фармакологического действия препаратов, который позволял бы систематически исследовать эффекты комбинаций препаратов [8]. Хемореактомный анализ действующих веществ препаратов представляет собой инновационный подход для оценки перспектив комбинированного применения препаратов [9]. В реальной клинической практике особый интерес вызывает объективизация назначения комбинированных схем терапии ЭМГПС и наиболее часто применяемых препаратов (холина альфосцерат, цитиколин, винпоцетин, пирацетам, церебролизин). Отдельно стоит вопрос о целесообразности использования двух препаратов антиоксидантного действия ЭМГПС и многокомпонентного метаболического препарата (цитофлавин).

В настоящей работе представлены результаты хемореактомного анализа эффектов препарата Нейрокс (действующее вещество ЭМГПС) и некоторых других однокомпонентных нейропротективных средств (Церетон (холина альфосцерат), Винпоцетин, Нейпилепт (цитиколин), Пирацетам), экспертного анализа синергизма ЭМГПС, полипептидного нейропротектора церебролизина и многокомпонентного метаболического препарата (Цитофлавин). Исследование было проведено посредством вычислительной технологии дифференциального хемоинформационного анализа [5, 6], разрабатываемых в ФИЦ ИУ РАН: теории

топологического анализа разрешимости и теории метрического анализа признаковых описаний [10—13].

Цель исследования. Оптимизация выбора схем нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий для возможности индивидуального, персонифицированного подхода, повышающего эффективность лечения.

Материал и методы

Хемоинформатика — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» — «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Особый подраздел хемоинформатики, хемореактомный анализ, направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы. В настоящей работе был проведен сравнительный хемореактомный анализ молекулы ЭМГПС в сравнении с контрольными молекулами: пирацетамом (2-оксо-1-пирролидинацетамид), винпоцетином (этил-(3альфа,16альфа)-эбурнаменин-14-карбоксилат), цитиколином (цитидин- 5'-(тригидродифосфат) моно [2-(триэтиламмонио) этил](эфир) гидроксид) и холина альфосцератом (холина гидроксида (R)-2,3-дигидроксипропилгидрофосфат).

Для проведения хемореактомного анализа был разработан новый математический метод анализа структур молекул, основанный на теории комбинаторного и метрического анализа признаков [6, 8, 10]. Посредством данной теории определяется формула для вычисления «химического расстояния» dχ между двумя произвольными молекулами. На первом этапе анализа с использованием расстояния dχ устанавливается список молекул, наиболее близких к ЭМГПС по структуре. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы. На третьем этапе проводятся оценки биологических активностей и моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека. Представленные в **табл. 1—3** оценки значений различных констант были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения, которая использовалась после соответствующей фильтрации посредством i-спектров с образованием непрерывной повсюду дифференцируемой функции и анализа модальности (т.е. количества пиков) [7, 9].

Дополнительно, на основании данных хемореактомного анализа ЭМГПС и монокомпонентных нейропротекторов, а также с использованием результатов протеомного анализа состава полипептидного нейропротектора церебролизина [14—18], анализа состава метаболического нейропротектора Цитофлавина, проведен экспертный анализ синергизма ЭМГПС и церебролизина, ЭМГПС и Цитофлавина.

Результаты

В результате проведения оценок синергизма ЭМГПС (на примере препарата Нейрокс) с другими однокомпонентными препаратами методом хемореактомного анализа были получены оценки более 105 000 биологических активностей, 31 500 из которых осуществлялись в рамках реактома человека (4450 активностей на клетках в культуре, 27 050 — на отдельных белках и белок-белковых комплексах). Обратим внимание, что в ходе дифференциального хемореактомного анализа производился отбор именно синергид-

Таблица 1. **Оценки нейропротекторной активности ЭМГПС и молекул сравнения по результатам хемореактомного анализа**
Table 1. **Evaluations of the neuroprotective activity of EMHPS and reference molecules based on the results of chemoreactomic analysis**

Об.	Ош.	Ед.	Активность	ЭМГПС	ПР	ВНЦ	ЦТК	ХЛА
—	12,83	%	Выживаемость нейронов SH—SY5Y в присутствии избытка калия (0,3 мкМ)	24,1	42,3	36,0	39,2	42,3
—	19,93	%	Нейропротекторная активность (клетки линии SH—SY5Y) в условиях олигомицинового стресса (1 мкМ)	14,0	27,39	20,1	2,3	0,44
—	23,9	%	Нейропротекторная активность в условиях оксидативного стресса (SH—SY5Y, инкубация с веществом за 24 ч до добавления H_2O_2)	56,4	8,26	56,3	8,27	8,27
IC50	37,25	нМ	Ингибирование образования бета-амилоидного пептида (линия клеток HEK293)	10,05	21,0	31,5	16,9	16,4
IC50	1611	нМ	Ингибирование агрегации амилоида (тиофлавиновый тест)	1062	230	3343	230	230
—	16,34	%	Ингибирование агрегации амилоида (тиофлавиновый тест, %)	23,25	69	39,2	36,6	39,4
IC50	47,9	нМ	Ингибирование синтеза амилоида посредством ингибирования гамма-секретазы нейронов SH-SY5Y	39,18	67	667	НЭ	54,3
EC50	2743	нМ	Активация серотонинового рецептора 5HT2A как индукция выделения внутриклеточного Ca2+	2645	762	2645	760	2645
—	27	%	Активация серотонинового рецептора 5-HT1A (аденилилциклаза)	17,39	27,0	24,1	26,3	24,8
—	20,68	%	Активация каннабиноидного рецептора CB2 (связывание [35S]ГТФ-гамма-S)	30,19	57,5	30,2	30,3	57,5
—	17,58	%	Активация мю-рецептора опиоидов как увеличение уровня Ca^{2+}	7,527	34,4	26,2	29,9	11,2

Примечание. Здесь и в **табл. 2** и **3**: Об. — обозначение параметра биологической активности (константы) в соответствии с международной номенклатурой; Ош. — ошибка (погрешность) значения параметра; Ед. — единицы измерения параметра; ПР — пирацетам; ВНЦ — винпоцетин; ЦТК — цитиколин; ХЛА — холина альфосцерат; НЭ — нет эффекта.
Note. Des. — Designation of the biological activity parameter (constant) in accordance with the international nomenclature; Err. — error of the parameter value; Unit — parameter unit; PRC — piracetam; VNP — vinpocetine; CTC — citicoline; CHLA — choline alfoscerate; NE — no effect.

***Таблица 2*. Оценки противовоспалительной активности ЭМГПС и молекул сравнения в соответствии с результатами хемореактомного анализа**

***Table 2*. Estimates of anti-inflammatory activities of EMHPS and reference molecules in accordance with the results of chemoreactomic analysis**

Об.	Ош.	Ед.	Активность	ЭМГПС	ПР	ВНЦ	ЦТК	ХЛА
IC50	39,7	нМ	Ингибирование высвобождения ФНО-α, индуцированного липополисахаридами (ЛПС) в мононуклеарных клетках	25,03	НЭ	25,0	18,1	69,7
IC50	791	нМ	Ингибирование высвобождения ФНО-α в цельной крови, стимулированной ЛПС	1151	414	1080	517	415
IC50	423	нМ	Ингибирование синтеза ФНО-α в мононуклеарных клетках периферической крови	337,5	115	798	115,7	116
—	17,92	%	Ингибирование синтеза ФНО-α, стимулированного ЛПС	8,9	24,5	28	29,73	42
IC50	481,9	нМ	Ингибирование синтеза ФНО-α в моноцитарных клетках THP-1, стимулированных ЛПС	197	401	197,	195,5	НЭ
IC50	711	нМ	Ингибирование синтеза ФНО-α в цельной крови, стимулированной ЛПС	754	238	754	238,6	239
IC50	105,8	нМ	Ингибирование синтеза ФНО-α, индуцированного ЛПС	210	80	214	207,9	80,4
EC50	515	нМ	Ингибирование синтеза ФНО-α в клетках PBMC, стимулированных ЛПС	436	173	488	441	174
IC50	6545	нМ	Ингибирование активации NF-kB Т-клеточным рецептором (линия клеток 697B)	1391	577	764	824	609
EC50	137,6	нМ	Ингибирование NF-kB в клетках A549	286	459	485	299	444
IC50	1193	нМ	Ингибирование синтеза ИЛ-1 в клетках HL-60, стимуляция ЛПС	679	199	887	2020	199
IC50	650	нМ	Ингибирование синтеза ИЛ-1-бета в моноцитах периферической крови, стимулированных ЛПС	828	564	1924	0	564
IC50	131,8	нМ	Ингибирование высвобождения ИЛ-1-β из мононуклеарных клеток периферической крови	302,8	140	301	176	141
IC50	122,6	нМ	Ингибирование синтеза ИЛ-6 в клетках SW1353, стимулированных ИЛ-1 и ФНО-α	30,58	58,7	35,79	72,29	58,7
—	55,47	%	Ингибирование синтеза ИЛ-6 в клетках THP1, стимулированных ЛПС	42,07	15,38	21,48	15,38	15,4
Imax	10,79	%	Ингибирование синтеза ИЛ-8, индуцированного ФНО-α	13,06	56,5	8,98	49,79	55,2
IC50	631,6	нМ	Ингибирование агрегации нейтрофилов, вызванной лейкотриеном B4 (LTB4)	793	97	НЭ	6372	97,9
IC50	340,3	нМ	Ингибирование дегрануляции, вызванной лейкотриеном B4	188	87,2	173	98,5	87,2
IC50	111,5	нМ	Ингибирование синтеза лейкотриена B4 в крови	145,4	165	НЭ	2613	165
IC50	160,3	нМ	50% ингибирование LTB4-вызванного повышения Ca2+ в полиморфно-ядерных лейкоцитах	188,5	292	103	252	293
IC50	80,3	нМ	Ингибирование высвобождения лейкотриена B4 в полиморфно-ядерных лейкоцитах	50,9	217	50,89	51,39	217
IC50	110,8	нМ	Ингибирование синтеза арахидоновой кислоты в клетках THP-1, стимулированных A-23187	200,4	227	352	637	228
—	24,17	%	Ингибирование высвобождения гистамина из базофилов	37,4	33,3	58,3	0	33,4
IC50	335	нМ	Ингибирование хемотаксиса нейтрофилов, активируемого GRO-α	341	48,3	261	208,8	48,4
IC50	2,108	мкг/мл	Ингибирование синтеза супероксид-аниона в нейтрофилах	0,41	5,517	5,58	0,2474	0,20
IC50	471,4	нМ	50% ингибирование перекисного окисления липидов, индуцированного медью	652	524	136	1683	794

ных эффектов ЭМГПС и молекул сравнения на различные биологические функции Изученные активности систематизированы в 3 разделах: 1) нейропротективная активность и модуляция нейротрансмиссии, 2) противовоспалительная активность, 3) антитромботическая активность.

1. Нейропротективная активность и модуляция нейротрансмиссии

В соответствии с результатами хемореактомного анализа нейропротективный синергизм между ЭМГПС и исследованными молекулами сравнения может проявляться в повышении выживаемости нейронов в условиях химического стресса, снижении синтеза бета-амилоидного белка и активации рецепторов ряда нейротрансмиттеров **(см. табл. 1)**. Моделирование выживаемости нейронов линии SH-SY5Y в условиях избытка калия, олигомицинового стресса, оксидативного стресса (H2O2) показало, что в этих условиях молекулы сравнения могут проявлять сравнимый с ЭМГПС нейропротективный эффект.

Отметим, что экспериментальные исследования нейропротективного действия ЭМГПС и других веществ на культурах зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматного стресса указали на выраженный защитный эффект ЭМГПС [11] и намного более слабый эффект для ци-

Таблица 3. **Оценки антитромботических активностей ЭМГПС и молекул сравнения по результатам хемореактомного анализа**
Table 3. **Estimates of the antithrombotic activities of EMHPS and reference molecules based on the results of chemoreactomic analysis**

Об.	Ош.	Ед.	Активность	ЭМГПС	ПР	ВНЦ	ЦТК	ХЛА
IC50	680	нМ	Ингибирование агрегации тромбоцитов плазмы, индуцированной арахидоновой кислотой	945	181	231	218.9	182
IC50	1009	нМ	50% ингибирование агрегации тромбоцитов плазмы, индуцированной PAF	604	620	7772	1060	1538
IC50	47	нМ	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной 4 мкМ АДФ	178	74,5	41,1	82,09	75
IC50	229	нМ	Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации богатой тромбоцитами плазмы	503	1711	1918	711	711
Kd	1808	нМ	Антагонист тромбоксана А2 как ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной U44619	1693	1693	556	568	1693

тиколина. Хемореактомный анализ показывает, что в условиях избытка калия эффекты ЭМГПС могут, наоборот, быть усилены цитиколином **(см. табл. 1)**.

Полученные оценки констант ингибирования синтеза и агрегации бета-амилоидного белка показывают, что молекулы сравнения (прежде всего пирацетам) могут усиливать более слабые анти-амилоидные эффекты ЭМГПС. Например, в тиофлавиновом тесте ингибирование агрегации амилоида ЭМГПС составило 23,25%, а пирацетамом — 69% (другими молекулами сравнения — 36—39%).

Дифференциальный хемореактомный анализ ЭМГПС указал на возможность того, что некоторые из молекул сравнения активируют серотониновые, каннабиноидные и мюопиоидные рецепторы в большей степени, чем ЭМГПС. Активация серотонинового рецептора 5-HT1A в среднем составила 17% для ЭМГПС, 27% для пирацетама, 25—26% для цитиколина и холина альфосцерата. Пирацетам и холина альфосцерат также могут активировать каннабиноидный рецептор CB2 на 57,5% (ЭМГПС — на 30,2%). Активация упоминаемых рецепторов соответствует снижению реакции стресса [12].

2. Противовоспалительные эффекты исследуемых молекул

Хемореактомное моделирование ЭМГПС указало на выраженное противовоспалительное действие молекулы, осуществляемое посредством частичного ингибирования ферментов ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы, осуществляющих биосинтез провоспалительных простагландинов. В условиях ишемии происходит интенсивный распад фосфолипидов нейрональных мембран и вырабатываются провоспалительные эйкозаноиды простагландин Е2, тромбоксаны и др., стимулирующие усиление не только воспалительного фона, но и тромбообразования. Проведенный анализ показал, что противовоспалительные эффекты ЭМГПС могут усиливаться молекулами сравнения вследствие ингибирования эффектов провоспалительных факторов: фактора некроза опухолей (ФНО)-α, интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6 и лейкотриена В4 **(см. табл. 2)**.

Ингибирование биологических эффектов ФНО-α посредством ЭМГПС или молекул сравнения осуществляется по трем механизмам: 1) ингибирование внутриклеточного синтеза ФНО-α, 2) ингибирование высвобождения ФНО-α и 3) ингибирование активации транскрипционного фактора NF-kB, посредством которого осуществляется внутриклеточная передача сигнала от рецептора ФНО-α.

Несмотря на очевидные различия в оценках для разных типов клеток **(см. табл. 2)**, полученные данные позволяют утверждать, что ингибирование синтеза ФНО-α посредством ЭМГПС (IC50=197...754 нМ) в наибольшей степени дополняется пирацетамом (IC50=80...401 нМ) и холина альфосцератом (IC50=80...239 нМ). Также именно эти два соединения в большей степени, чем ЭМГПС, могут ингибировать синтез ИЛ-1 (IC50=140...199 нМ), ИЛ-8 (на 55%...56%).

Помимо торможения эффектов ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ЭМГПС может снижать высвобождение гистамина из базофилов (ЭМГПС — на 37,4%, винпоцетин — на 58,3%), хемотаксис нейтрофилов (ЭМГПС — IC50=335 нМ, винпоцетин или холина альфосцерат — IC50=48 нМ) и синтез супероксид-аниона в нейтрофилах. Таким образом, молекулы сравнения могут дополнять противовоспалительные эффекты ЭМГПС.

3. Антитромботические эффекты ЭМГПС и молекул сравнения

Дифференциальный хемореактомный анализ указал на возможность дополнения антиагрегантных эффектов ЭМГПС антиагрегантными эффектами молекул сравнения **(см. табл. 3)**. Например, в случае ингибирования агрегации тромбоцитов плазмы, индуцированной арахидоновой кислотой, все молекулы сравнения показали намного более низкие значения констант ингибирования (IC50=181...231 нМ) по сравнению с (IC50=945 нМ). Напомним, что более низкие значения констант ингибирования соответствуют более высокой эффективности ингибирования. Аналогичные оценки были получены при анализе ингибирования агрегации тромбоцитов, индуцированной 4мкМ АДФ (IC50 ЭМГПС 178 нМ, молекул сравнения — 41...82 нМ).

Таким образом, результаты дифференциального хемореактомного анализа показывают, что фармакологические эффекты ЭМГПС и молекул сравнения могут существенно дополнять друг друга. Для выбора молекул сравнения, которые в наибольшей степени «синергидны» ЭМГПС, мы разработали шкалу, которая включает балльные оценки каждой из фармакологических активностей, перечисленных выше. Шкала состоит из трех разделов: 1) нейропротективная активность и модуляция нейротрансмиссии, 2) противовоспалительные эффекты, 3) антитромботические эффекты ЭМГПС и молекул сравнения.

В каждом разделе шкалы сравнение эффектов ЭМГПС и других молекул проводилось по каждой из исследованных активностей с использованием 3-балльной системы: 0 — ЭМГПС проявляет активность, значительно более высокую или не найденную у молекулы сравнения; 1 — эффект ЭМГПС сравним с эффектом молекулы

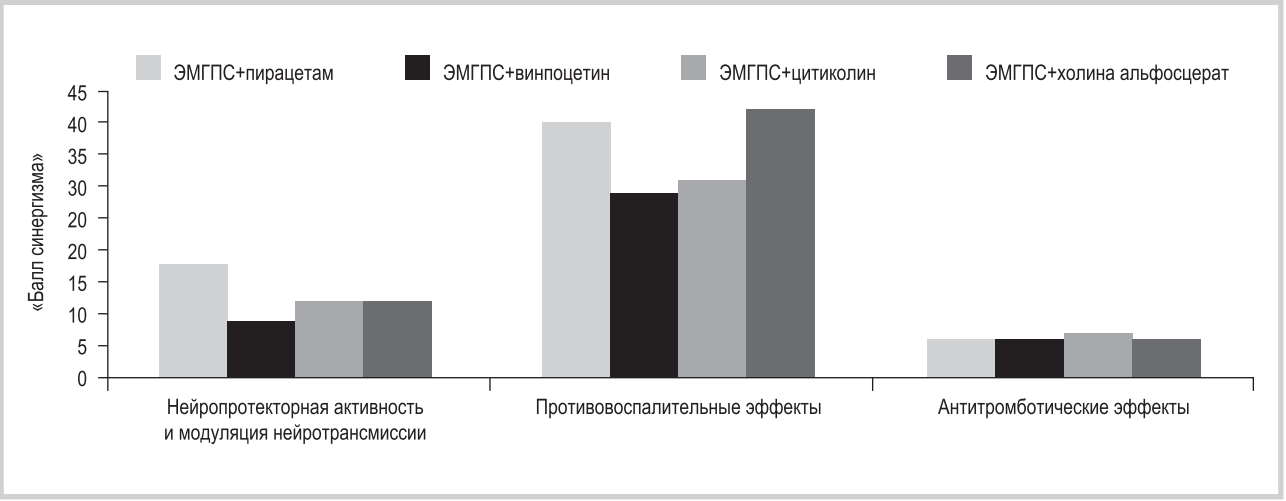


***Рис. 2*. Суммы «баллов синергизма» между ЭМГПС и молекулами сравнения по разделам шкалы.**

***Fig. 2*. The amount of «points of synergy» between AMPS and molecules the comparison of the sections of the scale.**

сравнения; 2 — молекула сравнения существенно дополняет эффекты ЭМГПС; 3 — молекула сравнения проявляет активность, которая значительно ниже или не найдена у ЭМГПС. Вычисление «баллов синергизма» для каждой из активностей из 3 разделов основывалось на статистических различиях в значениях констант, полученных в результате проведения дифференциального хемореактомного анализа.

В целом анализ полученных результатов с использованием разработанной балльной шкалы показал, что наиболее подходящими синергистами ЭМГПС являются пирацетам, цитиколин и холина альфосцерат. Анализ распределений значений «балла синергизма» между ЭМГПС и различными молекулами сравнения **(рис. 1, а, на цв. вклейке)** указывает, что наиболее частым значением балла синергизма для пирацетама, цитиколина и холина альфосцерата являлось «2 — молекула сравнения существенно дополняет эффекты ЭМГПС», а для винпоцетина типичное значение балла составило «1 — эффект ЭМГПС сравним с эффектом молекулы сравнения». Суммарные значения «балла синергизма» были наиболее высокими для пирацетама и холина альфосцерата **(см. рис. 1, б, на цв. вклейке)**.

Анализ оценок синергизма ЭМГПС и молекулам сравнени по 3 разделам балльной шкалы показал, что суммарные значения баллов по двум разделам из трех были максимальны для пирацетама. В случае раздела «3 — антитромботические эффекты» сумм баллов были практически равны для всех молекул сравнения **(рис. 2)**.

Из данных, представленных на **рис. 2**, следует, что синергизм ЭМГПС с каждой из исследованных молекул сравнения был наиболее выражен по отношению к противовоспалительному действию. Вклад молекул сравнения в противовоспалительный синергизм с ЭМГПС весьма различен. Пирацетам в максимальной степени ингибирует синтез ФНО-α и ИЛ-8, а также высвобождение гистамина из базофилов. Винпоцетин в наибольшей степени воздействует на ингибирование высвобождения гистамина из базофилов. Цитиколин в большей степени ингибирует синтез ФНО-α и высвобождение гистамина из базофилов. Холина альфосцерат в большей степени ингибирует синтез ФНО-α и ИЛ-8.

При хемореактомной оценке дозозависимых эффектов исследованных молекул на модели электрошоковой амнезии у мышей **(рис. 3, на цв. вклейке))** пирацетам показал максимальный эффект на малых дозах (2...3 мг/кг, ~33%). ЭМГПС, винпоцетин, цитиколин и холина альфосцерат развивали максимальный антиамнестический эффект в дозе ~5 мг/кг (~17%). Таким образом, комбинация «ЭМГПС+пирацетам» может быть наиболее эффективной для поддержки функции памяти.

4. Анализ синергизма ЭМГПС и пептидных препаратов

Пептидные препараты (церебролизин, актовегин) отличаются крайне сложным молекулярным составом, что не позволяет применить рассмотренный выше метод дифференциального хемореактомного анализа. Для оценки синергизма нейропротекторов принципиально важно знать пептидный состав этих препаратов, чтобы выделить молекулярные маршруты, в рамках которых и осуществляется синергизм с ЭМГПС.

Информация о пептидном составе актовегина отсутствует в опубликованной литературе (159 статей в базе данных PUBMED, 522 статьи в базе данных ELIBRARY). Исследования состава церебролизина были проведены ранее [13—18] и указали на наличие в препарате активных пептидных фрагментов фактора роста нервов (ФРН) [16], энкефалинов, орексина, галанина [17, 18].

ФРН необходим для развития и восстановления сетей нейронов [19]. Энкефалины — эндогенные опиоидные пептидные нейротрансмиттеры, поддерживающие реакцию на стресс, восприятие боли, эмоции. Орексин-А воздействует на энергетический метаболизм, баланс гормонов, регуляцию уровня жидкости в организме, увеличивает уровни экспрессии нейротрофина-3, стимулируя образование новых нейронов и синаптогенез [20]. Галанин участвует в синтезе АТФ, регулировании секреции ацетилхолина, серотонина и норадреналина, проявляет противоэпилептическое антидепрессантное и седативное действие [21], необходим для спраутинга аксонов [22].

Нейропротективные свойства Церебролизина связаны с: 1) активацией сигнального каскада Shh, 2) активацией сигнального пути PI3K/Akt и 3) модуляцией системы

К статье *О.А. Громовой и соавт.* «Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий»

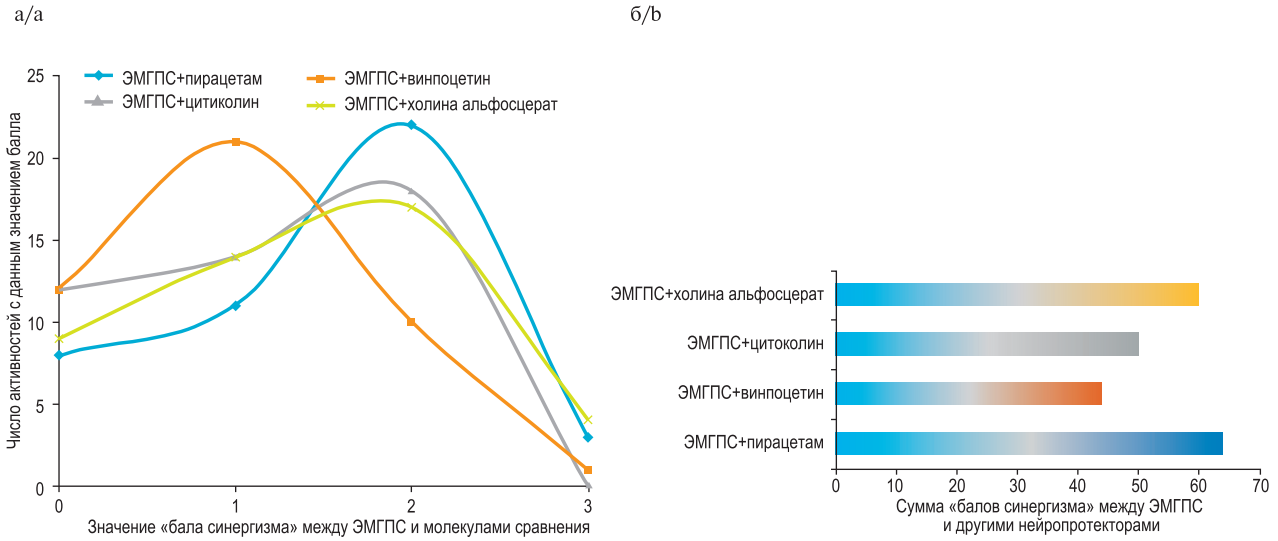


Рис. 1. **Оценки «балла синергизма» между ЭМГПС и молекулами сравнения. а — распределение значений «балла синергизма» (по всем разделам шкалы). б — суммарные значения.**

Fig. 1. **Evaluation of the «points of synergy» between AMPS and molecules compare. A-distribution of the «synergy score» values (by all sections of the scale). B-total values..**

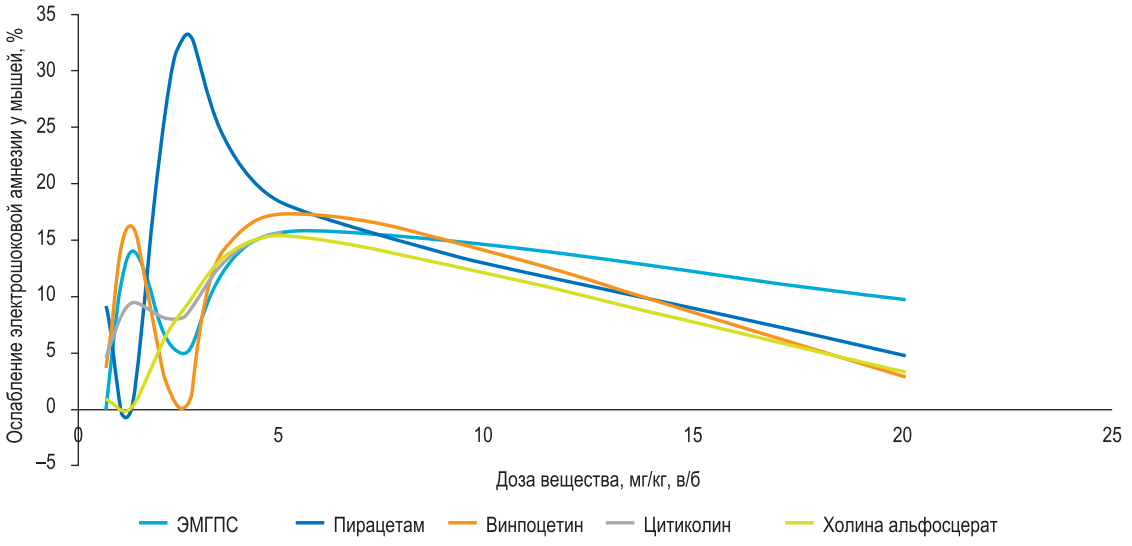


Рис. 3. **Хемореактомные оценки дозозависимых эффектов исследуемых молекул на модели электрошоковой амнезии у мышей.**

Fig. 3. **Chemoresistance evaluation of dose-dependent effects of the investigated molecules in the model of electroconvulsive amnesia in mice.**

Таблица 4. **Качественный анализ фармакологического синергизма ЭМГПС и Церебролизина**
Table 4. **Qualitative analysis of the pharmacological synergism of EMHPS and Cerebrolysin**

Эффекты ЭМГПС (хемореактомный анализ и экспериментальные исследования)	Эффекты церебролизина (исследования состава и экспериментальные исследования)
Торможение апоптоза, формирование структур нейронов (аксон, дендрит, нейрит)	Восстановление сетей нейронов, спраутинг ФРН,орексина, галанина)
Синаптическая передача сигнала	Синаптогенез (ФРН и орексина)
Энергетический метаболизм и клеточное дыхание, ответ на гипоксию, митохондрии	Снижение стресса, энергетический метаболизм (энкефалины)
Активация ацетилхолиновых и ГАМК-рецепторов	Регулирование секреции ацетилхолина, серотонина и норадреналина (галанин)
—	Активация сигнального каскада Shh
—	Активация каскада PI3K/Akt
Активация синтеза оксида азота	Модуляция синтеза/секреции NO
Ингибирование каскада Iκb/NFκb	Снижение уровней ФНО-α
Активация рецепторов PPARα, ответ на инсулин, метаболизм глюкозы и липидов	Повышение уровней инсулиноподобного гормона роста IGF-1
Антиоксидантное действие	Антиоксидантное действие

синтеза/секреции оксида азота. На моделях диабета церебролизин снижает уровни ФНО-α, повышает уровни инсулиноподобного гормона роста IGF-1 и серотонина. Заметим, что актовегин также проявляет отчасти схожую активность, снижая уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-lβ и ФНО-α [23].

Таким образом, имеющаяся информация о пептидном составе Церебролизина указывает на комплекс механизмов нейропротекторного действия этого препарата, что позволяет провести качественные оценки синергизма Церебролизина и ЭМГПС **(табл. 4)**. И церебролизин, и ЭМГПС способствуют торможению апоптоза, восстановлению сетей нейронов, синаптической передаче сигнала, поддержке энергетического метаболизма, модуляции нейротрансмиссии (прежде всего ацетилхолиновой), вазодилатации (биосинтез NO), угнетению процессов воспаления (ослабление эффектов ФНО-α через каскад Iκb/NFκb), улучшению метаболизма глюкозы и антиоксидантному действию. Церебролизин в наибольшей степени дополняет ЭМГПС с точки зрения активации регенераторных сигнальных каскадов Shh и PI3K/Akt. Очевидно, что ЭМГПС может создавать существенно лучшие условия для осуществления нейротрофических эффектов пептидов Церебролизина, тем самым расширяя «терапевтическое окно».

5. Синергизм ЭМГПС и многокомпонентного метаболического препарата

Цитофлавин способствует поддержке энергетического метаболизма нейронов в условиях гипоксии.

Механизмы фармакологической активности Цитофлавина достаточно сложны и обусловлены тем, что действующие вещества либо проявляют анаболическое действие (янтарная кислота — субстрат цикла Кребса, рибоксин — своего рода молекула-предшественник АТФ), либо необходимы для синтеза кофакторов белков энергетического метаболизма (никотинамид — для синтеза НАДФ, рибофлавин — для синтеза ФАД). Подтверждены антиоксидантный, антигипоксантный, репаративный и нейропротекторный эффекты Цитофлавина [24—26].

Метаболические эффекты Цитофлавина существенным образом дополняют молекулярные эффекты ЭМГПС. Хемореактомные анализы показали, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых и ГАМК-А рецепторов, проявлять противовоспалительное, нейропротекторное, нейротрофическое, антиагрегантное, сахароснижающее и гиполипидемическое действие [5, 6, 14, 27]. Количественный анализ синергизма между ЭМГПС и молекулярными компонентами Цитофлавина не представляется возможным.

Заключение

Уникальность действия ЭМГПС (Нейрокс) позволяет стабилизировать нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах, патологические процессы в клеточных мембранах, корригировать нейромедиаторный дисбаланс. Геронтоинформационный анализ подтвердил низкую частоту побочных эффектов этой молекулы (зуд, запоры, парестезии, тошнота и др.) [27], что позволяет рекомендовать его различным группам пациентов. Хемореактомный анализ показал, что ЭМГПС может обеспечивать благоприятный фон для достижения максимальной эффективности терапии при использовании с другими препаратами. Важные для клинической практики оценки синергизма ЭМГПС и таких препаратов, как пирацетам, винпоцетин, цитиколин, холина альфосцерат, делают возможным оптимальный выбор комбинаций лекарственных препаратов. Особенно это значимо для пациентов пожилого возраста, принимающих одновременно более двух лекарственных средств.

Выбор оптимальной схемы терапии пациентов с ХИМ зависит от нескольких факторов: возраста пациентов; наличия или отсутствия выраженных когнитивных нарушений.

Возраст пациентов играет важную роль в выборе лекарственных препаратов. Согласно результатам хемореактомного анализа, у пожилых пациентов более высокий балл синергизма комбинаций «ЭМГПС+цитиколин» и «ЭМГПС+холина альфосцерат». В условиях возрастзависимого избытка калия эффекты ЭМГПС могут быть более усилены цитиколином. У молодых пациентов без выраженной клинической симптоматики возможна монотерапия ЭМГПС.

Как правило, с возрастом связаны и когнитивные нарушения. Экспертные оценки указывают на синергизм эффектов ЭМГПС и Церебролизина, пирацетама, цитиколина, хо-

лина альфосцерата. Все молекулы сравнения могут усиливать более слабые антиамилоидные и противовоспалительные эффекты ЭМГПС. У пациентов с длительной артериальной гипертензией возможна комбинация ЭМГПС+винпоцетин, однако она не имеет преимуществ по сравнению с другими. Целесообразно начинать терапию с комбинации препаратов (например, Нейрокс+Церебролизин) с последующим переходом на:

— ЭМГПС+Цитиколин при наличии выраженных двигательных нарушений, соматической патологии (в том числе при хронических болевых синдромах, болях в суставах), так как данная комбинация обладает максимально выраженным противовоспалительным эффектом.

— При выраженных нарушениях памяти предпочтительно использование ЭМГПС+пирацетам, ЭМГПС+холина альфосцерат.

Таким образом, выбор схем нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга на основе анализа синергизма лекарственных взаимодействий дает врачу возможность индивидуального, персонифицированного подхода, повышающего эффективность лечения [3].

Работа выполнена по гранту РФФИ № 19-07-00356

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М: Медицина 2001;326.
Gusev EI, Skvorcova VI. *Ishemija golovnogo mozga*. M: Medicina 2001;326. (In Russ.).
2. *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»*.
Prikaz Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii ot 29 dekabrja 2012 g. № 1740n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri infarkte mozga». (In Russ.).
3. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной фармакотерапии хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;1:11-16.
Putilina MV, Teplova NV. Algorithms for rational pharmacotherapy of chronic brain ischemia. *Nervous disease*. 2019;1:11-16. (In Russ.).
4. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5):8-17.
Voronina TA. Rol' oksidativnogo stressa i antioksidantov pri dezadaptacii razlichnogo geneza. *Farmacija i farmakologija*. 2015;3(5):8-17. (In Russ.).
https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5s.
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53-60.
Gromova OA, Torshin IY, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):53-60. (In Russ.)
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сорокин А.И., Семенов В.А., Стаховская Л.В. Хемотранскриптомный анализ молекулы этилметилгидроксипиридина сукцината в контексте постгеномной фармакологии. *Неврология, психиатрия, психосоматика*. 2020;2 (в печати).
Torshin IJu, Gromova OA, Sorokin AI, Semenov VA, Stahovskaja LV. Hemotranskriptomnyj analiz molekuly jetilmetilgidroksipiridina sukcinata v kontekste postgenomnoj farmakologii. *Nevrologija, psihiatrija, psihosomatika*. 2020;2 (v pechati). (In Russ.).
7. Иванов И.В. Внутренний контроль лекарственной безопасности в медицинской организации. *Ремедиум*. 2018;5:64-67.
Ivanov I.V. Internal control of drug safety in the health facilities. *Remedium*. 2018;5:64-67. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-5-64-67.
8. Torshin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. Nova Biomedical Books, NY, USA. 2007. ISBN 1-60021-752-4.
9. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27:1:16-28.
https://doi.org/10.1134/S1054661817010151
10. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs. Part 1: Fundamentals of Modern Chemical Bonding Theory and the Concept of the Chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
https://doi.org/10.1134/S1054661814010209
11. Torshin IY., Rudakov, K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. Pattern Recognit. *Image Anal*. 2016;26:483-496.
https://doi.org/10.1134/S1054661816030202
12. Torshin IY. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. Pattern Recognit. *Image Anal*. 2010;20:386-395.
https://doi.org/10.1134/S1054661810030156
13. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2011;21:652-662.
https://doi.org/10.1134/S1054661811040171
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Пронин А.В., Гоголева И.В., Хаспеков Л.Г. Изучение нейропротективного действия ЭМГПС на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрия им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):71-77.
Gromova OA, Torshin IY, Stelmashuk EV, Alexandrova O. P., Pronin, A. V., Gogoleva I. V., Khaspekov L. G. A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(12):71-77. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77]
15. Wang DP, Lv QL, Lin Q, Kang K, Jin KY, Hai J. The Cannabinoid Receptor Agonist WIN55,212-2 Ameliorates Hippocampal Neuronal Damage After Chronic Cerebral Hypoperfusion Possibly Through Inhibiting Oxidative Stress and ASK1-p38 Signaling. *Neurotox Res*. 2020 Apr;37(4):847-856.
https://doi.org/10.1007/s12640-019-00141-8. PMID:31808139
16. Громова О.А., Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Богачева Т.Е., Демидов В.И., Торшин И.Ю. Нейротрофические пептиды церебролизина как основа противосудорожного потенциала препарата. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):55-62.
Gromova OA, Kalacheva AG, Grishina TR, Bogacheva TE, Demidov VI, Torshin IY. Neurotrophic peptides of cerebrolysin as a basis for anticonvulsant effect of the drug. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2016;116(3):55-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161163155-62
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Пронин А.В., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Демидов В.И., Волков А.Ю., Хаспеков Г.Л., Александрова О.П. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):65-72.
Gromova OA, Torshin IY, Gogoleva IV, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Synergism Between Neuropeptides and Lithium in the Neurotrophic and Neuroprotective Action of Cerebrolysin. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2015;115(3):65-72. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3-2):43-50.

Gromova OA, Torshin IIu, Gogoleva IV. Mechanisms of neurotrophic and neuroprotective effects of cerebrolysin in cerebral ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014;114(3 Pt 2):43-50. PMID: 24781241. (In Russ.).

19. Bradshaw RA, Murray-Rust J, Ibáñez CF, McDonald NQ, Lapatto R, Blundell TL. Nerve growth factor: structure/function relationships. *Protein Sci*. 1994 Nov;3(11):1901-1913.
20. Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, Kawahara S, Ebihara K, Saito Y, Nakao K. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett*. 2009 Jan 30;450(2):132-135. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.028
21. Vrontakis ME. Galanin: a biologically active peptide. Curr Drug Targets CNS. *Neurol Disord*. 2002 Dec;1(6):531-541. https://doi.org/10.2174/1568007023338914
22. Suarez V, Guntinas-Lichius O, Streppel M, Ingorokva S, Grosheva M, Neiss WF, Angelov DN, Klimaschewski L. The axotomy-induced neuropeptides galanin and pituitary adenylate cyclase-activating peptide promote axonal sprouting of primary afferent and cranial motor neurones. *Eur J Neurosci*. 2006 Sep;24(6):1555-1564. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05029.x
23. Georgy GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin Ameloriates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS One*. 2013 Jun 19;8(6):e64847. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064847
24. Шабанов П.Д. *Цитофлавин в лечении астенических состояний. Методическое пособие для врачей*. СПб: ВМедА 2012.

Shabanov P.D. *Cytoflavin in the treatment of asthenic conditions. Toolkit for doctors*. SPb: VMEDA 2012. (In Russ.).

25. Сазонов И.Э., Кудинов А.А., Федотова Е.П. Изучение дозозависимого эффекта цитофлавина в терапии острого периода ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):64-67.
Sazonov IE, Kudinov AA, Fedotova EP. Study cytoflavin dose-dependent effect in the treatment of acute ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(2):64-67. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171172164-67
26. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности Цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):28-39.
Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(3):28-39. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171173128-39
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы ЭМГПС. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):46-54.
Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):46-54. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54

Поступила 01.06.20
Received 01.06.20
Принята в печать 08.06.20
Accepted 08.06.20