DOI: 10.24412/2226-0757-2023-13042

Механизмы развития когнитивных расстройств и возможности их фармакологической коррекции с помощью препарата Миладеан на пути от преддементного этапа к деменции

А.Н. Боголепова, С.Н. Иллариошкин, М.Г. Полуэктов, К.К. Хачева

Когнитивные нарушения (КН) представляют актуальную проблему современной неврологии вследствие своей широкой распространенности. К настоящему времени вопрос изучения механизмов развития КН и патогенетической терапевтической коррекции является наиболее важным. В обзоре рассмотрены известные данные о патогенезе КН на молекулярном уровне и предложены подходы к терапии КН новым препаратом Миладеан (фиксированная комбинация мемантин + мелатонин 5 + 3 мг) с целью замедления у преддементных пациентов прогрессирования когнитивной дисфункции до степени деменции с учетом данных доклинических и клинических исследований препарата.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, преддементный этап, Миладеан, профилактика деменции, патогенетическая терапия.

Введение

Качество жизни и интеллектуальная активность людей в пожилом возрасте находятся в прямой зависимости от сохранности когнитивных доменов. В настоящее время от выраженных когнитивных нарушений (КН) страдает 50 млн. человек [1]. Частота конверсии умеренных КН в деменцию составляет 10% в год. К 2050 г. у 1/4 мирового населения снижение когнитивных функций достигнет уровня деменции [2, 3]. Несмотря на неутешительную динамику распространенности когнитивных расстройств (КР), до сих пор не существует единого мнения в отношении деталей механизмов их возникновения и факторов прогрессирования на молекулярно-биохимическом уровне. В экспериментальных исследованиях удалось установить влияние эксайтотоксичности, нейровоспаления, окислительного стресса (ОС), образования нейротоксичных агрегатов, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и даже нарушений метаболизма мелатонина с расстройством регуляции циркадных ритмов на развитие клинических признаков КР [4–8]. Известно, что все эти процессы начинают происходить в головном мозге за 10–30 лет до появления первых симптомов КР, что обусловливает актуальность разработки новых лечебных технологий для применения на преддементном этапе [9].

Анна Николаевна Боголепова – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Сергей Николаевич Иллариошкин – докт. мед. наук, профессор, акад. РАН, зам. директора по научной работе ФГБНУ “Научный центр неврологии”, директор Института мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”; зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава России.

Михаил Гурьевич Полуэктов – канд. мед. наук, доцент, зав. отделением медицины сна Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет).

Кристина Константиновна Хачева – мед. советник АО “Валента Фарм”, Москва.

Контактная информация: Хачева Кристина Константиновна, kristina.khacheva@valentapharm.com

Эксайтотоксичность

Глутаминовая кислота является возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС) и играет роль в процессах синаптической пластичности, формировании памяти и обучении [10]. Существуют ионотропные (NMDA-рецептор (NMDA – N-метил-D-аспартат), AMPA-рецептор (AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота)) и каинатные рецепторы, работа которых связана с ионами кальция, натрия и калия, и метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR 1–8), связанные с G-белком. Ионотропные рецепторы расположены на постсинаптической мембране и опосредуют быструю передачу возбуждения, тогда как метаботропные рецепторы присутствуют как в нейронах, так и в глиальных клетках [10]. Для поддержания нормальной когнитивной функции необходимо, чтобы глутамат в синаптической щели находился крайне короткое время, поэтому его эффективный клиренс имеет особое значение для предотвращения нейротоксического действия. В физиологических условиях после активации работы синапса астроциты поглощают избыток

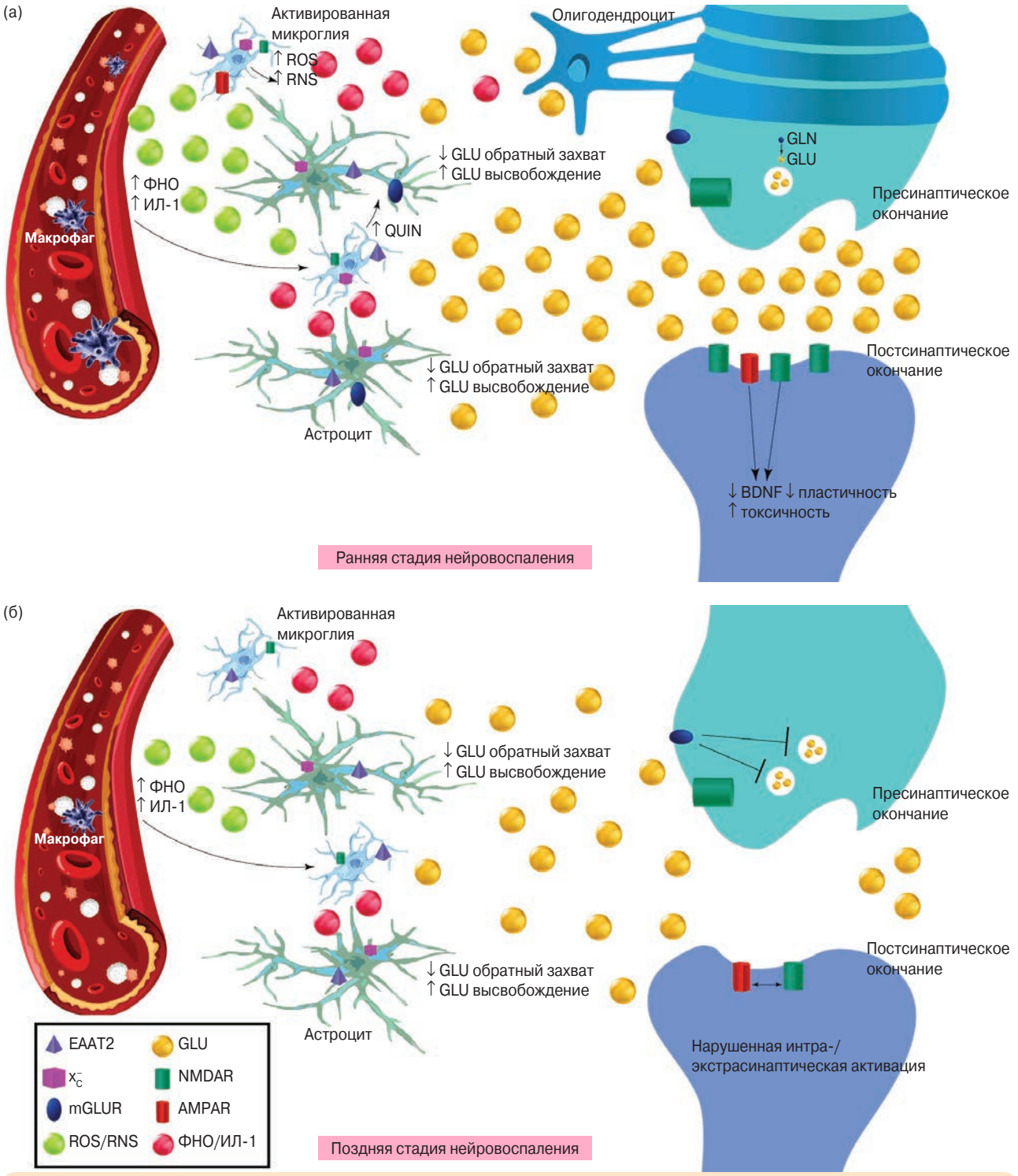

Рис. 1. Влияние эксайтотоксичности (а) и нейровоспаления (б) на функционирование нейрона и нейроглии. ИЛ-1 – интерлейкин-1, ФНО – фактор некроза опухоли, AMPAR – AMPA-рецептор, BDNF – brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор головного мозга), GLN – глутамин, GLU – глутамат, mGlUR – пресинаптический рецептор глутамата, NMDAR – NMDA-рецептор, RNS – СР азота, ROS – СР кислорода, QUIN – хинолиновая кислота, x_C^- – система x_C^- (аминокислотный антипортер).

глутамата посредством транспортеров возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid transporter, EAAT). В астроцитах глутамат превращается в глутамин, который транспортируется обратно к пресинаптическим окончаниям, где преобразуется ферментом глутаминазой в глутамат, который возвращается в везикулы благодаря активности VGLUT (vesicular glutamate transporter – везикулярный транспортер глутамата). Обратный захват глутамата из синаптической

щели и конечное возвращение его в везикулы – энергетически высокозатратный процесс. При нарушении энергетического обеспечения нейронов из-за ишемии, гипоксии, ЭД глутамат накапливается в синаптической щели, что становится триггером для возникновения эксайтотоксичности. При повышении уровня глутамата активируется микроглия, способствующая его дополнительному выбросу в синаптическое пространство и развитию нейровоспаления. Вследствие этого нарушается работа сигнальных путей мозга, ухудшается координация работы нейронов и астроцитов, нарушается высвобождение нейротрофических факторов. Эксайтотоксичность вызывает приток Ca^{2+} в клетки через NMDA-рецепторы, митохондриальную дисфункцию и усиливает энергетический дефицит. Следствием этого становится прогрессирующая гибель нейронов, которая поддерживает процессы эксайтотоксичности за счет высвобождения глутамата, ионов Ca^{2+} и свободных радикалов (СР) из разрушенных нейронов и астроцитов. Так формируется самоподдерживающийся порочный круг, в котором последствия эксайтотоксичности в виде нейровоспаления, ОС и энергетического дефицита становятся одновременно причиной запуска данного процесса, ведущего к появлению признаков КН (рис. 1) [10, 11].

Механизм развития эксайтотоксичности проиллюстрирован на рис. 1. На рис. 1а представлен глутаматергический синапс на ранней стадии нейровоспаления. Высокие уровни воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1)), высвобождаемых активированной глией и макрофагами, приводят к увеличению концентрации синаптического глутамата, хинолиновой кислоты и СР кислорода/азота. Влияние воспалительных молекул на морфологию астроцитов приводит к снижению их способности удерживать глутамат внутри синапса. Одновременное снижение количества EAAT2, вызванное воспалением, еще больше ограничивает способность астроцитов буферизовать и утилизировать глутамат. Дополнительное высвобождение глутамата за счет повышения активности системы x_c^- (аминокислотный антипортер) увеличивает количество внесинаптического глутамата. Повышение уровня глутамата в результате воспалительных изменений приводит к сверхактивации AMPA-рецепторов и NMDA-рецепторов. Избыточный глутамат связывается с экстрасинаптическими NMDA-рецепторами, что приводит к подавлению поддержки со стороны нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Также некоторая часть избытка глутамата связывается с пресинаптическим рецептором глутамата, что обеспечивает отрицательную обратную связь, блокируя дальнейшее его высвобождение.

На рис. 1б представлен глутаматный синапс на поздней стадии нейровоспаления. Прогрессирование глутаматергической дисфункции приводит к общей потере глутаматной нейротрансмиссии и гибели нейронов [11].

Нейровоспаление

Как отмечено выше, существует связь между эксайтотоксичностью и нейровоспалением. Появление в межклеточном пространстве СР и глутамата в результате гибели нейронов из-за эксайтотоксичности вызывает активацию нейроглии, которая начинает продуцировать провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота (NO), простаноиды и СР [12]. В глиальной активации также могут участвовать цитокины и β-амилоид [13]. В первую очередь в нейровоспаление вовлекается микроглия, которая активирует астроциты и олигодендроциты, формируя очаги реактивного глиоза (см. рис. 1). Развивающаяся в процессе активации дисфункция астроцитов приводит к нарушению захвата избытка глутамата из синаптической щели и поддерживает эксайтотоксичность. Так, эксайтотоксичность, способная запускать процессы нейровоспаления, непрерывно поддерживается очагами хронического воспалительного реактивного глиоза [13]. Показана также вовлеченность повышенного уровня циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в воспалительные процессы на модели болезни Альцгеймера (БА) в ранней стадии [14]. Нейровоспаление, так же как и остальные патогенетические механизмы, лежащие в основе КР, является самоподдерживающимся и прогрессирующим по степени выраженности процессом и длительное время не находит отражения в объективной клинической картине. Нейровоспаление можно выявить только в исследовании на животных или в материале головного мозга человека посмертно с определением маркеров воспалительной глиальной активации (Iba1, CD45, CD11, TMEM119, CX3CR1 и др.) [15]. Определить с достаточной точностью начало и локализацию нейровоспаления в головном мозге человека прижизненно невозможно; судить о наличии воспаления в ЦНС у пациента можно при появлении заметных клинических симптомов.

Окислительный стресс

Окислительный стресс является следствием неконтролируемого образования СР в результате ишемии, гипоксии, нейровоспаления, эксайтотоксичности, образования β-амилоида. Первичным источником СР в физиологических условиях является митохондрия [4]. При гипоксии разобщение дыхательной цепи митохондрий приводит к ацидозу и накоплению СР кислорода [16]. Свободные радикалы реагируют с находящимся внутри митохондрий NO с образованием пероксинитрита, вызывающего полное ингибирование I–III комплекса дыхательной цепи, подавление синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, изменение проницаемости мембран, а затем и разрушение митохондрий, в результате чего нейроны и нейроглия остаются без источников энергии для поддержания работы компонентов клетки, в том числе переносчиков глутамата [17]. Выброс СР в цитоплазму после разрушения митохондрий и остановка работы транспортеров поддерживают эксайтотоксичность и нейровоспаление с образованием описанного выше порочного круга. Итогом такого взаимо-

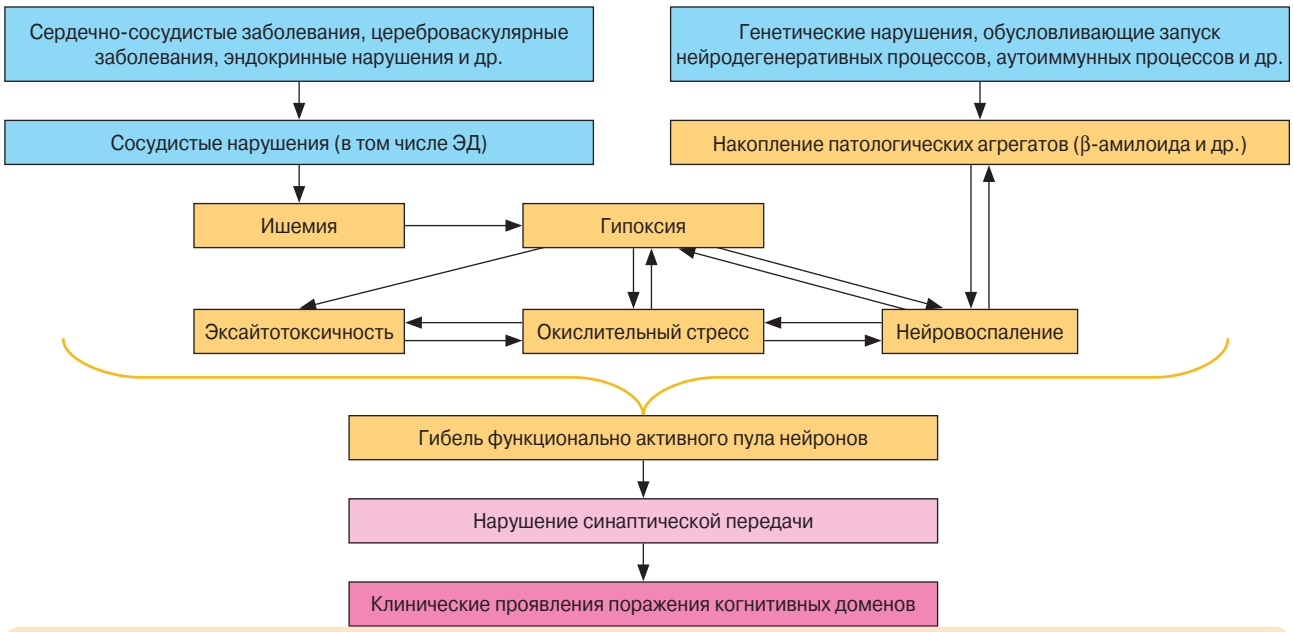

Рис. 2. Обобщающая схема взаимосвязи этиологических факторов и патогенетических процессов в развитии КН.

действия патогенетических механизмов является гибель нейронов (рис. 2) [15].

Образование нейротоксичных агрегатов

Известно, что формирование токсичных агрегатов внутри нейрона, например β-амилоида или α-синуклеина, начинается за 20–30 лет до появления клинических признаков КН [9]. Окислительный стресс способствует неправильному фолдингу белков и образованию агрегатов с нарушением их нормального клиренса через глимфатическую систему [18, 19]. Сформировавшись под влиянием ОС, β-амилоид активирует индуцибельную NO-синтазу (iNOS), вызывая образование NO, реагирующего в патологических условиях с радикалами кислорода с образованием активатора апоптоза пероксинитрита [10]. Известна способность β-амилоида провоцировать повреждение митохондрий, ОС и гибель нейронов [20]. β-амилоид способен самостоятельно запускать образование новых агрегатов путем увеличения концентрации Ca^{2+} внутри клетки, стимулирующего индуцированное фосфолипазой A_2 высвобождение жирных кислот, которые поддерживают полимеризацию. Доказано влияние переносчика холестерина и аполипопротеина Е (ApoE) на образование β-амилоида при наличии аллеля ε4 в гене *APOE*, в связи с чем в клинической практике проводится генотипирование для выявления предрасположенности к БА [18].

Образование агрегатов запускается и при нейровоспалении в результате синтеза ИЛ-1 глией. Образовавшись, β-амилоид, в свою очередь, также поддерживает нейровоспаление за счет влияния на синтез ФНО-α и NO [21]. Связь между нейровоспалением и β-амилоидом подтверждается обнаружением амилоидных бляшек в очагах реактивного глиоза [22]. В итоге процессы, поддерживаемые β-амилоидом, приводят к гибели нейронов с выходом агрегатов в межклеточное пространство и усилением воспаления. Агрегаты могут блокировать захват глутамата нейронами в синаптической щели, приводя к эксайтотоксичности [10]. Известно, что ЭД, вызывающая изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), также способствует образованию агрегатов за счет проникновения фибриногена, макрофагов, лейкоцитов, активирующих нейровоспаление, из просвета сосудов в ткань мозга [23]. Соответственно, образование β-амилоида является еще одним компонентом порочного круга, состоящего из эксайтотоксичности, нейровоспаления, ЭД и ОС, в механизме развития КР (см. рис. 2).

Эндотелиальная дисфункция

Сохранность функции эндотелия важна для работы головного мозга, поскольку эндотелиальные клетки входят в состав ГЭБ [6]. К развитию патологии эндотелия напрямую приводят гипергомоцистеинемия, ОС и нарушение метаболизма регулятора тонуса и величины просвета сосудов NO [24–27]. Гипергомоцистеинемия повышает активность СР и активирует провоспалительные молекулы ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, С-реактивный белок, молекулы адгезии (Р-селектин, Е-селектин, молекулу межклеточной адгезии 1 (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM-1)) и металлопротеиназы [16, 28]. При запуске ОС снижается экспрессия белков, ответственных за тесные межклеточные взаимодействия в микроциркуляторном русле мозга. Нарушение межклеточной адгезии приводит к разрушению ГЭБ и глимфатической системы [24]. В периваскулярном пространстве (часть глимфатической системы) тучные клетки высво-

бождают гистамин и протеазы, способствуя разрушению базальной мембраны со стороны ткани головного мозга. Активированные макрофаги в периваскулярном пространстве продуцируют провоспалительные медиаторы, которые способствуют дальнейшей экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что приводит к большей адгезии лейкоцитов, высвобождению протеаз и последующей инфильтрации воспалительных клеток через ставший гиперпроницаемым ГЭБ. Воспалительные клетки активируют систему комплемента и продуцируют ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, которые способствуют активации глии и запуску нейровоспаления. Активированная глия также способствует развитию эксайтотоксичности. Таким образом, ЭД тесно сопряжена с развитием и поддержанием порочных кругов в ткани головного мозга, приводящих в итоге к гибели нейронов и клинической манифестации КР (см. рис. 2) [24, 25]. Показано, что эндотелиальные клетки также самостоятельно экспрессируют NMDA-рецепторы, активация которых в присутствии гомоцистеина приводит к клеточной пролиферации, гиперплазии интимы, снижению концентрации NO и повышению уровня ингибитора NO-синтазы асимметричного диметиларгинина. Эти наблюдения могут свидетельствовать в пользу наличия еще одного, глутаматопосредованного пути запуска ЭД гомоцистеином [26, 27].

Роль нарушений сна в патогенезе КР

Нарушения сна служат ранними клиническими проявлениями начавшейся гибели нейронов в областях мозга, связанных с когнитивными функциями [29–32]. Существует связь между нарушениями сна и патогенетическими механизмами КН. Фрагментация сна вызывает дисфункцию внутриклеточного распада белков и активацию микроглии в гиппокампе. Также снижение экспрессии гена *BMAL1*, или гена часов (clock gene), который кодирует один из белков-регуляторов циркадных ритмов, способствует активации микроглии [33]. Фрагментация сна приводит к изменению проницаемости ГЭБ, нарушению выведения β-амилоида и ускоряет превращение растворимого β-амилоида в его нерастворимую форму, вызывая нейровоспаление [34].

Связь нарушений сна с другими механизмами КР может осуществляться через нарушение секреции мелатонина [29]. В норме мелатонин участвует в регуляции циркадных ритмов, подавлении фосфорилирования тау-белка, выведении β-амилоида, нейтрализации СР, поддерживает функции эндотелия, а также ингибирует активность ядерного фактора κB (NF-κB), влияющего на активность генов иммунного ответа и апоптоза. Снижение активности мелатонинергической системы в условиях ишемии, ОС, воспаления и нейродегенерации приводит к истощению защитной активности мелатонина и может сопровождаться нарушениями сна [35].

Таким образом, становится очевидной связь между всеми патогенетическими процессами с образованием единого механизма, в котором каждый компонент – эксайтотоксичность, нейровоспаление, ЭД, ОС, β-амилоид, нарушение метаболизма мелатонина – вносит равнозначный вклад в потерю пула нейронов. Все эти процессы реализуются в головном мозге одновременно и усиливают влияние друг друга на гибель нейронов, которая начинает проявляться клинически только при достижении определенного, критичного для реализации функции головного мозга порога. Другими словами, первые симптомы КР у пациента появляются только тогда, когда все патогенетические процессы уже длительно оказывают свое влияние на функцию нейронов и нейроглии. Неуклонное прогрессирование клинических признаков когнитивного регресса является следствием отсутствия прерывания всё более усиливающегося влияния порочного цикла на жизнеспособность нейронов. В связи с этим необходимость использования эффективной патогенетической терапии, способной воздействовать одновременно на несколько связанных и параллельно происходящих механизмов для разобщения порочного круга и снижения скорости прогрессирования КН, не вызывает сомнений. Таким препаратом патогенетического действия является Миладеан, представляющий собой синергию эффектов мемантина и мелатонина в одном препарате, действия которых направлены на все звенья патологического механизма КН, в том числе на нарушение циркадных ритмов [36].

Механизм действия и доклинические исследования препарата Миладеан

В составе препарата **Миладеан** содержится фиксированная комбинация мемантина и мелатонина в специально подобранном соотношении доз, которые действуют в синергии [36, 37].

Мемантин является неконкурентным антагонистом с умеренной аффинностью к NMDA-рецепторам [10, 38]. На глутаматергическую систему мемантин оказывает двунаправленное действие: с одной стороны, мемантин ингибирует патологическую тоническую активацию NMDA, индуцируемую микромолярными концентрациями глутамата, и небольшую деполяризацию мембраны, происходящую при нейродегенеративных процессах, с другой стороны, мемантин быстро прекращает ингибирование NMDA после высвобождения миллимолярных концентраций глутамата из окончания постсинаптического нейрона, позволяя реализовать физиологическую активацию рецептора с развитием преходящей выраженной деполяризации, которая позволяет реализоваться синаптической пластичности [39, 40]. Неконкурентная блокада рецептора также позволяет снижать поток Ca^{2+} в клетку и оказывает нейропротективное действие против эксайтотоксичности. *In vivo* мемантин предотвращал вызванную эксайтотоксичностью гибель холинергических нейронов ядра Мейнерта в переднем мозге, связанных с функцией внимания [41]. Также мемантин уменьшал гибель глутаматергических нейронов в отделах, связанных с формированием памяти (гиппокамп, энторинальная кора). Мемантин снижал уровень β-амилоида и предотвращал запуск апоптоза [42]. *In vitro* мемантин пре-

пятствовал образованию VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1 – молекула адгезии клеток сосудов 1), ICAM-1 и E-селектина, препятствуя развитию ЭД [43]. Введение мемантина *in vivo* уменьшало церебральный вазоспазм, восстанавливая функционирование эндотелиальной NO-синтазы [44]. При оценке влияния мемантина на экспрессию BDNF было установлено, что препарат увеличивал уровень матричной РНК BDNF в лимбической коре и индуцировал изоформы рецептора BDNF, это свидетельствует о нейропротективных и нейротрофических эффектах мемантина посредством повышения продукции BDNF в головном мозге [45]. В эксперименте на мышах линии C57BL/6 в модели нарушения проницаемости ГЭБ и эксайтотоксичности противовоспалительные эффекты мемантина были связаны с ингибированием апоптоза и нейровоспаления, со снижением уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α [46]. Мемантин снижал накопление β-амилоида за счет ингибирования его агрегации и ускорения его выведения и разрушения [47].

Фармакокинетика мемантина позволяет длительно поддерживать действие препарата, обусловливая стабильность его эффекта [38]. Прием мемантина не зависит от времени суток, вопреки встречающемуся мнению о необходимости строго утреннего приема препарата во избежание избыточной активации пациента. В плацебоконтролируемом клиническом исследовании (КИ), включавшем пациентов с нейродегенеративными заболеваниями с КН, прием мемантина на ночь в дозировке 10 мг не только не ухудшал состояние пациентов и не провоцировал возникновение избыточной психической и двигательной активности, но и приводил к значимому в сравнении с плацебо снижению выраженности нарушений REM-фазы сна (REM – rapid eye movement (быстрое движение глаз)) и нормализации сна в целом [48]. Отсутствие значимого влияния мемантина на изменение психического статуса описано в инструкции: в КИ галлюцинации и спутанность сознания при его приеме наблюдались всего на 1% чаще, чем в группе плацебо [38].

Мелатонин играет ключевую роль в контроле циркадных ритмов, а также выступает в роли нейропротектора, напрямую связывая СР и предотвращая апоптоз [14]. Действуя через рецепторы MT_1 и MT_2 в мозге, мелатонин активирует сигнальные пути для модуляции активности основных белков, участвующих в образовании β-амилоида (ADAM10, BACE1, GSK-3), что приводит к снижению его продукции и повышению клиренса. Подтверждено влияние мелатонина на снижение выраженности нарушений памяти и уменьшение накопления β-амилоида в гиппокампе и лобной коре [49]. На модели БА у мышей было выявлено увеличение содержания β-амилоида в шейных и подмышечных лимфатических узлах на 60–150% и снижение уровня олигомерных форм β-амилоида в головном мозге на 30–55% после введения мелатонина через 15,5 мес, что свидетельствовало об активном “очищении” нервной ткани от β-амилоидных отложений [50]. Аналогичное действие мелатонина проявлялось в отношении снижения образования α-синуклеина в нейронах черной субстанции [51]. Мелатонин проявил ингибирующую активность в отношении агрегации и гиперфосфорилирования β-амилоида, действуя через рецепторы MT_1 и MT_2 [50, 52]. Мелатонин оказывает противовоспалительный эффект, снижая активацию микроглии и астроцитов и подавляя выброс медиаторов воспаления, таких как NF-κB, ИЛ-1β, ФНО-α. Введение мелатонина на модели нейровоспаления снижало глиальную активацию, уменьшало распространенность апоптоза и улучшало синаптическую функцию [53]. На модели арсенитиндуцированного апоптоза мелатонин снижал уровни проапоптотических факторов, а также уменьшал активность ферментов ЦОГ-2 и iNOS, способных продуцировать СР [51]. Защитная функция мелатонина в отношении эндотелия реализуется как за счет способности выступать в роли ловушки СР, так и за счет возможности компенсировать последствия гипергомоцистеинемии. Удаление шишковидной железы как основного источника мелатонина способствует повышению уровня гомоцистеина в крови *in vivo*. Действие гомоцистеина на эндотелий приводит к апоптозу путем повышения экспрессии каспаз, белков Bax и Bcl2. Мелатонин же, наоборот, способствует снижению выработки этих белков, останавливая запуск апоптоза [54]. Также мелатонин оказывает защитный эффект в отношении эндотелия при гиперхолестеринемии путем регуляции активности диметиларгининдиметиламиногидролазы, разрушающей асимметричный диметиларгинин, который, так же как и гомоцистеин, негативно влияет на сердечно-сосудистую систему [55]. В длительных нейропсихологических исследованиях было отмечено, что применение мелатонина приводило к более выраженным положительным результатам при лечении пациентов с умеренными КН [50]. Мелатонин также способствует активации нейрогенеза и синаптогенеза в мозге, особенно в гиппокампе [52].

Исходя из наличия сходных по направлению действий у каждого компонента препарата Миладеан, справедливо ожидать эффективности их комбинации, однако в доклинических исследованиях (ДКИ) продемонстрирована не простая комбинация действий, а их синергия, позволяющая говорить о двойном противовоспалительном, нейропротективном, эндотелиопротективном эффекте, а также о наличии у препарата нейротрофического и сомногенного действий [36, 37].

Собственные ДКИ Миладеана, проведенные в биомедицинском центре Института фармакологии Тартуского университета (Эстония), продемонстрировали бóльшую эффективность сочетания мемантина и мелатонина в одной таблетке в специально подобранном соотношении доз по сравнению с отдельными препаратами мемантина и мелатонина, обусловленную именно синергией действий двух компонентов.

На модели гибели гранулярных нейронов мозжечка крыс в первичной культуре клеток, вызванной L-глутаматом (модель эксайтотоксичности), после 60-минутной инкуба-

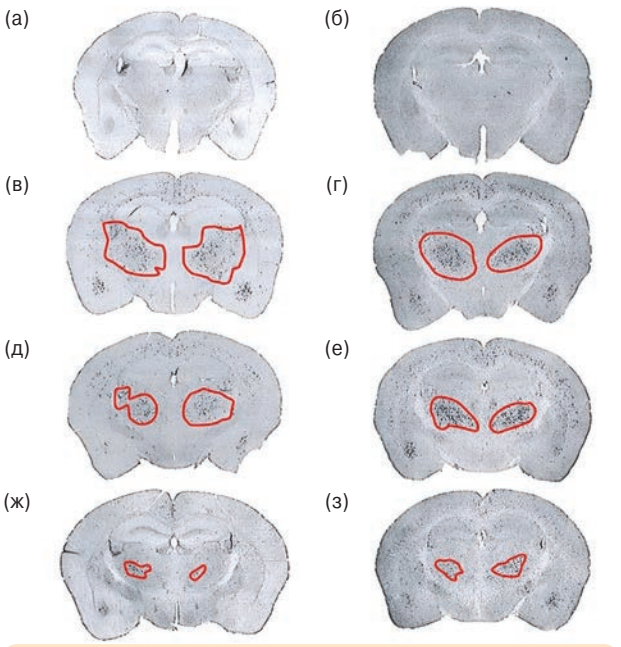

Рис. 3. Изменения площади активного нейровоспаления и распространенности воспалительных маркеров CD45 (а, в, д, ж) и Iba1 (б, г, е, з) в головном мозге крыс в результате терапии комбинацией мемантин + мелатонин и мемантином: а, б – животные "дикого типа"; в, г – контроль (мыши 5xFAD); д, е – мемантин 10 мг/кг; ж, з – мемантин + мелатонин 10 + 6 мг/кг.

ции нейронов, поврежденных L-глутаматом, с комбинацией мемантин + мелатонин в концентрациях 1 + 0,6; 10 + 6 или 100 + 60 мкмоль/л (соотношение доз компонентов 1,67 : 1) наблюдалось концентрационно зависимое снижение количества погибших нейронов. При инкубации нейронов с комбинацией мемантин + мелатонин доля погибших клеток была в 1,5 раза меньше, чем при инкубации с мемантином или мелатонином по отдельности ($p < 0,0001$) [56].

В качестве модели нейровоспаления при БА использовали трансгенных мышей линии 5xFAD с мутациями в генах *APP/PS1*, которые способствуют повышенному накоплению β-амилоида. При внедрении мутаций у мышей развивается врожденная патология, при которой в головном мозге постепенно формируется нейровоспаление, связанное с накоплением β-амилоида во внеклеточном пространстве и деструкцией ткани мозга. В результате у трансгенных мышей наблюдается утрата синаптических связей, а также прогрессирующая гибель нейронов и нейроглии, что сопровождается нарушением когнитивных функций и изменением поведения. Когнитивные способности мышей оценивали в тесте распознавания нового объекта, в котором животные с признаками БА уделяли значительно меньше времени изучению незнакомого объекта, чем здоровые особи. В эксперименте при введении комбинации мемантин + мелатонин в дозе 10 + 6 мг/кг/сут (1,67 : 1) у трансгенных мышей с признаками БА устранялись нарушения эпизодической памяти в тесте распознавания нового объекта на 32-й день ДКИ, при этом у мышей, получавших только мемантин, улучшения памяти не наблюдалось. При введении комбинации мемантин + + мелатонин снижалось количество агрегатов β-амилоида в ретроспленальной коре (отвечает за связь между восприятием и формированием памяти) и миндалевидном теле (отвечает за формирование долговременной памяти) по сравнению с показателем у мышей группы контроля ($p < 0,05$). Помимо когнитивных способностей и распространенности β-амилоида также оценивали изменение уровня маркера глиальной активации Iba1, который представляет собой поверхностный маркер клеток, участвующих в фагоцитозе и экспрессирующихся в активированной глии и макрофагах, и CD45, который является мембранной тирозинфосфатазой на поверхности лейкоцитов и глии. В результате было выявлено, что комбинация мемантин + мелатонин в дозе 10 + 6 мг/кг/сут значимо (в 1,5 раза) снижала количество клеток, несущих поверхностные белки-маркеры Iba1 и CD45 ($p < 0,05$), что коррелировало со снижением интенсивности нейровоспаления в гиппокампе мышей согласно иммуногистохимической оценке (рис. 3). Уникальность этого эксперимента состоит в доказательстве наличия связи между нейровоспалением, снижением памяти и накоплением β-амилоида. Применение комбинации мемантин + мелатонин снижало количество агрегатов β-амилоида, уменьшало площадь нейровоспаления в 2 раза в отличие от мемантина, не оказывавшего эффекта на количество агрегатов, а также приводило к улучшению когнитивных способностей. Таким образом, при длительном применении комбинация мемантин + мелатонин способна замедлять прогрессирование патологического процесса у мышей с моделью БА [57].

Введение комбинации мемантин + мелатонин 20 + + 12 мг/кг интраперитонеально (соотношение доз 1,67 : 1) у крыс линии Wistar при острой ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий (модель ишемического, гипоксического и окислительного поражения нервной ткани), приводило к увеличению локомоторной и поисковой активности, устранению дефицита двигательной координации на 7-й и 14-й дни эксперимента в тесте проваливания лап, в котором крысы лучше передвигались по тестовой сетке из металлической проволоки и меньше проваливались лапами в отверстия сетки. Также в исследовании изучали активность когнитивных функций животных после острой ишемии с помощью теста условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). На 3-й, 7-й и 14-й дни эксперимента в тесте УРПИ наблюдалось значимое уменьшение времени, проведенного в темной камере. Применение препарата оказало действие в отношении когнитивных функций и приводило к "запоминанию" ассоциации темной камеры с электроболевым раздражением. У 40% крыс, получавших мемантин + мелатонин, на 14-й день отмечено сохранение "памяти" в УРПИ, что свидетельствовало об улучшении обучаемости. Применение комбинации мемантин + мелатонин приводило к снижению выраженности перекисного окисления липидов, которое

оценивали по снижению концентрации малонового диальдегида, что свидетельствовало о наличии антиоксидантной активности комбинации [58].

У крыс с амнезией, вызванной интраперитонеальным введением М-холиноблокатора скополамина (модель нарушения обучения и памяти), имитирующего потерю наиболее чувствительных к нейровоспалительным процессам и эксайтотоксичности холинергических нейронов при БА, внутрижелудочное введение комбинации мемантин + мелатонин в дозе 10 + 6 мг/кг/сут (1,67 : 1) оказывало антианамнестическое действие, увеличивая продолжительность латентного периода в фазе сохранения памяти в тесте УРПИ и улучшало обучаемость [59].

В серии экспериментов по изучению механизма действия препарата Миладеан при развитии гибели нейронов после введения фрагмента пептида β-амилоида в латеральный желудочек головного мозга у мышей линии C57BL/6 введение комбинации мемантин + мелатонин 10 + 6 мг/кг/сут (1,67 : 1) в течение 8 дней нормализовало повышенную моторную активность животных. Введение мемантина не влияло на двигательную активность мышей. Также комбинация мемантин + мелатонин через 8 дней восстанавливала эпизодическую память у мышей в тесте распознавания нового объекта. Антиамнестическое действие комбинации было существенно более выраженным, чем отдельно вводимого мемантина. После применения комбинации мемантин + + мелатонин отмечалось нейропротективное действие при нейродегенерации, вызванной введением β-амилоида, что проявлялось в статистически значимом ($p < 0,0001$) снижении плотности пикнотических клеток в областях гиппокампа CA1 и CA3, связанных с формированием памяти и обучением, и в сенсорно-моторной области коры головного мозга по сравнению с показателем у животных группы контроля [60]. Использование гиппокампа в качестве объекта изучения в доклиническом эксперименте обусловлено высоким морфофункциональным сходством этой структуры головного мозга у человека и мышей, а также близкой организацией "трехнейронной сети с тремя синапсами" с участием области subiculum гиппокампа, который содержит большое количество глутаматергических нейронов, являющихся морфологическим субстратом эксайтотоксичности и поражающихся при деменции в первую очередь [61]. Повреждение гиппокампальных синаптических путей у животных и человека приводит к нарушению консолидации памяти.

Доклинические исследования с использованием моделей *in vitro* и *in vivo* позволяют заключить, что комбинация мемантин + мелатонин в фиксированной дозе с соотношением 1,67 : 1 (10 + 6 мг в дозировке для человека) характеризуется признаками фармакологической синергии. Так, синергия доказана для 2 молекулярных маркеров нейровоспаления (CD45 и Iba1) и наблюдается в отношении замедления отложений β-амилоида, что является свидетельством модифицирующего эффекта комбинации на прогрессирующую деструкцию нервной ткани. Синергия на тканевом уровне сопрягается с фармакологической синергией при прижизненной оценке когнитивных функций – мемантин потенцировал эффект мелатонина в отношении эпизодической памяти при комбинированном применении у животных.

Таким образом, ДКИ препарата Миладеан продемонстрировали его действие в отношении эксайтотоксичности, нейровоспаления, накопления β-амилоида, защиты от ишемии, гипоксии и ОС, что выражалось в уменьшении выраженности гибели нейронов, улучшении памяти и повышении двигательной активности у животных. Положительные изменения когнитивных способностей у животных могут соответствовать улучшению когнитивных доменов у человека.

Клинические исследования препарата Миладеан

В ряде КИ были подтверждены наблюдавшиеся в ДКИ эффекты препарата Миладеан в терапии пациентов с КН. Так, в 2019 г. было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое КИ II фазы в параллельных группах по оценке эффективности препарата Миладеан при его применении в течение 12 нед в различных дозировках (1–3 таблетки в сутки) у пациентов с преддементными КН на фоне хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Оценка динамики когнитивных функций проводилась по шкале ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale – шкала оценки болезни Альцгеймера–когнитивная субшкала), которая включает в себя задания на запоминание слов, называние предметов, праксис, ориентацию, гнозис, проверку способности следовать командам и оценку речевых навыков. По окончании 12 нед терапии общий балл по ADAS-Cog снизился во всех группах препарата Миладеан, однако динамика его изменения относительно исходного значения была различной: –4,2 балла в группе пациентов, принимавших Миладеан в дозе 5 + 3 мг, –6,2 балла в группе пациентов, принимавших Миладеан по 2 таблетки в сутки 10 + 6 мг, и –5 баллов в группе пациентов, принимавших Миладеан в дозе 15 + 9 мг. Это позволило сделать вывод о наибольшей терапевтической эффективности дозировки 10 + 6 мг/сут (соотношение компонентов 1,67 : 1). Доли пациентов с улучшением когнитивных функций по шкале ADAS-Cog и улучшением качества сна по Питтсбургскому опроснику также были наибольшими в группе, принимавшей суточную дозу 10 + 6 мг, и значимыми по сравнению с группой плацебо. Поскольку дозировка 10 + 6 мг/сут оказалась наиболее оптимальной по соотношению эффективности и безопасности, она была выбрана в качестве рекомендуемой для дальнейшего применения у пациентов. Наличие одного доказанно эффективного режима дозирования, который сопровождался наилучшей переносимостью у преддементных пациентов, позволяет избежать необходимости обычного для препаратов мемантина процесса титрования доз [62].

В многоцентровом проспективном рандомизированном, в параллельных группах, с контролем плацебо (двой-

ное слепое) и активным контролем в виде оригинального препарата мемантина КИ III фазы по изучению препарата Миладеан у пациентов с синдромом легких и умеренных КН (преддементная стадия) на фоне ХИМ по окончании 8 нед терапии показатели когнитивного функционирования по ADAS-Cog значимо улучшились в сравнении с пациентами групп плацебо и активного контроля, причем это улучшение по сравнению с группой мемантина было больше на 23%. Доля пациентов с улучшением качества сна в группе препарата Миладеан была также значимо больше, чем в группе плацебо, и на 20% больше, чем в группе мемантина. Улучшение когнитивных функций у пациентов, принимавших Миладеан, было не только статистически, но и клинически значимым по шкале ADAS-Cog: примерно у 97% пациентов наблюдалось улучшение результата на ⩾1 балл. В тесте зрительной памяти Бентона, демонстрирующем динамику когнитивного домена зрительно-пространственной ориентации, отмечалось улучшение узнавания объектов на 16% по сравнению с исходным [36].

Наблюдавшиеся в двух КИ снижение выраженности КН и улучшение качества сна коррелируют с данными ДКИ препарата Миладеан и известными фактами по поводу механизма развития КР. Результаты в отношении клинического состояния когнитивных функций объясняются доказанным в ДКИ действием препарата Миладеан на нейровоспаление, эксайтотоксичность, распространенность и количество β-амилоида, сохранение пула жизнеспособных нейронов, предотвращение негативного влияния ишемии и гипоксии [36, 62]. Связь между влиянием препарата Миладеан на перечисленные клеточные процессы, клиническим улучшением когнитивных функций и нормализацией сна подтверждается известными данными о влиянии измененной секреции мелатонина на КН. Более значимое влияние препарата Миладеан на КН в КИ и на эксайтотоксичность и нейровоспаление в ДКИ в сравнении с мемантином объясняется наличием синергии действия двух компонентов – мемантина и мелатонина, каждый из которых принимает участие в ограничении выраженности одновременно нескольких патогенетических процессов, лежащих в основе КН.

Заключение

Продемонстрированные в обзоре разносторонние связи между патогенетическими процессами, лежащими в основе КН, такими как эксайтотоксичность, нейровоспаление, ЭД, ишемия, гипоксия и ОС, образование β-амилоида, а также между факторами, влияющими на усиление этих процессов (нарушения циркадного ритма и REM-фазы сна), предполагают необходимость комплексного подхода к терапии для одновременного воздействия на все компоненты внутри единого самоподдерживающегося патологического механизма, так как к настоящему времени не представляется возможным выделить какое-либо единственное наиболее важное звено для терапевтической компенсации в патогенетической цепи инициации данного патологического процесса. Дополнительный вклад вносит раннее начало патологических изменений внутри нейронов и нейроглии с постепенным их развитием в течение десятилетий до появления первых клинических признаков КН у пациентов. Так, разнообразие патогенетических процессов на молекулярно-биохимическом уровне, лежащих в основе развития КН, и условий для их будущего прогрессирования определило идею создания препарата Миладеан с синергией действия двух компонентов в одной таблетке, доказанной в ДКИ и КИ у пациентов с КН на преддементном этапе, когда в наибольшей степени оправданна возможность применения комплексной медикаментозной коррекции. Синергия мемантина и мелатонина в оригинальном, специально подобранном соотношении доз 10 + 6 мг/сут заключается в более выраженном действии препарата Миладеан в отношении как эксайтотоксичности, так и нейровоспаления, процессов накопления β-амилоида в областях, ответственных за реализацию когнитивных функций, ОС, гипоксии и ишемии по сравнению с применением мемантина или мелатонина как монокомпонентных препаратов [56–60]. Снижение активности патологических процессов под действием комбинации мемантин + мелатонин в ДКИ приводило к логичному (исходя из известных данных о взаимосвязи патогенетических этапов) улучшению различных когнитивных доменов – долговременной памяти, исполнительных функций, а также к возрастанию поисковой активности, что наглядно продемонстрировано в экспериментах. В КИ также наблюдались результаты действия синергии компонентов препарата Миладеан: у пациентов отмечалась значимо более выраженная динамика улучшения когнитивных функций, домена зрительно-пространственной ориентации, а также улучшение сна, что свидетельствовало о наличии у препарата Миладеан свойства восстанавливать нарушенные у пациентов с преддементными КН циркадные ритмы [36, 62].

Таким образом, наличие у препарата Миладеан действия одновременно на все ключевые патогенетические процессы – нейровоспаление, эксайтотоксичность, ЭД, ОС – может позволить замедлить прогрессирование КН на клеточном и молекулярно-биохимическом уровне, что будет проявляться, как было показано в фундаментальных исследованиях, улучшением различных когнитивных доменов у пациентов на преддементном этапе.

Список литературы

1. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю., Залуцкая Н.М., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Левин О.С., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Мартынов М.Ю., Мхитарян Э.А., Незнанов Н.Г., Пальчикова Е.И., Ткачева О.Н., Чердак М.А., Чимагомедова А.Ш., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации "Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста". Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(10-3):6-137.
2. Табеева Г.Р. Умеренные когнитивные расстройства: что дальше? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(10):103-10.
3. Всемирная организация здравоохранения. Пресс-релиз от 07.12.2017. Деменция: в ближайшие 30 лет число затронутых

людей возрастет втрое. Доступно по: https://www.who.int/ru/news/item/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years Ссылка активна на 07.12.2023.
4. Lejri I, Agapouda A, Grimm A, Eckert A. Mitochondria- and oxidative stress-targeting substances in cognitive decline-related disorders: from molecular mechanisms to clinical evidence. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2019 May;2019:9695412.
5. Lecca D, Jung YJ, Scerba MT, Hwang I, Kim YK, Kim S, Modrow S, Tweedie D, Hsueh SC, Liu D, Luo W, Glotfelty E, Li Y, Wang JY, Luo Y, Hoffer BJ, Kim DS, McDevitt RA, Greig NH. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: a hypothesis. Alzheimer's & Dementia 2022 Nov;18(11):2327-40.
6. Graves SI, Baker DJ. Implicating endothelial cell senescence to dysfunction in the ageing and diseased brain. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2020 Aug;127(2):102-10.
7. Vemuri P, Lesnick TG, Knopman DS, Przybelski SA, Reid RI, Mielke MM, Graff-Radford J, Lowe VJ, Machulda MM, Petersen RC, Jack CR Jr. Amyloid, vascular, and resilience pathways associated with cognitive aging. Annals of Neurology 2019 Dec;86(6):866-77.
8. Zhai Z, Xie D, Qin T, Zhong Y, Xu Y, Sun T. Effect and mechanism of exogenous melatonin on cognitive deficits in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroscience 2022 Nov;505:91-110.
9. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group; Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Bibeau K, Blennow K, Brooks DJ, van Buchem MA, Camus V, Cavedo E, Chen K, Chetelat G, Cohen AD, Drzezga A, Engelborghs S, Fagan AM, Fladby T, Fleisher AS, van der Flier WM, Ford L, Förster S, Fortea J, Foskett N, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Frisoni GB, Froelich L, Gabryelewicz T, Gill KD, Gkatzima O, Gómez-Tortosa E, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Hildebrandt H, Ishihara L, Ivanoiu A, Jagust WJ, Johannsen P, Kandimalla R, Kapaki E, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Köhler S, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Van Laere K, Landau SM, Lee DY, de Leon M, Lisetti V, Lleó A, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Mattsson N, de Mendonça A, Meulenbroek O, Meyer PT, Mintun MA, Mok V, Molinuevo JL, Møllergård HM, Morris JC, Mroczko B, Van der Mussele S, Na DL, Newberg A, Nordberg A, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Parnetti L, Perera G, Peters O, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Resende de Oliveira C, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rowe CC, Rüther E, Sabri O, Sanchez-Juan P, Santana I, Sarazin M, Schröder J, Schütte C, Seo SW, Soetewey F, Soininen H, Spiru L, Struyfs H, Teunissen CE, Tsolaki M, Vandenberghe R, Verbeek MM, Villemagne VL, Vos SJB, van Waalwijk van Doorn LJC, Waldemar G, Wallin A, Wallin AK, Wiltfang J, Wolk DA, Zboch M, Zetterberg H. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA 2015 May;313(19):1924-38.
10. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A. Amyloid β, glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? CNS Neuroscience & Therapeutics 2013 Aug;19(8):549-55.
11. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. Neuropsychopharmacology 2017 Jan;42(1):193-215.
12. Liao R, Wood TR, Nance E. Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury. Nanobiomedicine 2020 Nov;7:1849543520970819.
13. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. Journal of Neuroscience Research 2007 Aug;85(10):2059-70.
14. Permpoonputtana K, Mukda S, Govitrapong P. Effect of melatonin on D-amphetamine-induced neuroglial alterations in postnatal rat hippocampus and prefrontal cortex. Neuroscience Letters 2012 Aug;524(1):1-4.
15. Jurga AM, Paleczna M, Kuter KZ. Overview of general and discriminating markers of differential microglia phenotypes. Frontiers in Cellular Neuroscience 2020 Aug;14:198.
16. Shirley R, Ord ENJ, Work LM. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. Antioxidants (Basel, Switzerland) 2014 Jul;3(3):472-501.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2016;14(2):38-46.
18. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2018;2:22-8.
19. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. Анестезиология и реаниматология 2019;6:72-80.
20. Сухоруков В.С., Муджири Н.М., Воронкова А.С., Баранич Т.И., Глинкина В.В., Иллариошкин С.Н. Митохондриальные нарушения при болезни Альцгеймера. Биохимия 2021;86(6):816-30.
21. Murakawa-Hirachi T, Mizoguchi Y, Ohgidani M, Haraguchi Y, Monji A. Effect of memantine, an anti-Alzheimer's drug, on rodent microglial cells *in vitro*. Scientific Reports 2021 Mar;11(1):6151.
22. Merelli A, Repetto M, Lazarowski A, Auzmendi J. Hypoxia, oxidative stress, and inflammation: three faces of neurodegenerative diseases. Journal of Alzheimer's Disease 2021;82(Suppl 1):S109-26.
23. Koizumi K, Wang G, Park L. Endothelial dysfunction and amyloid-β-induced neurovascular alterations. Cellular and Molecular Neurobiology 2016 Mar;36(2):155-65.
24. Takata F, Nakagawa S, Matsumoto J, Dohgu S. Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. Frontiers in Cellular Neuroscience 2021 Sep;15:661838.
25. Ikram M, Park HY, Ali T, Kim MO. Melatonin as a potential regulator of oxidative stress, and neuroinflammation: mechanisms and implications for the management of brain injury-induced neurodegeneration. Journal of Inflammation Research 2021 Nov;14:6251-64.
26. Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. Annals of Nutrition and Metabolism 2015;67(1):1-12.
27. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. Annals of Clinical & Laboratory Science 2009 Summer;39(3):219-32.
28. Лев И.В., Агарков Н.М., Копылов А.Е. Соотношение уровней интерлейкинов крови у пациентов со зрительным дефицитом с когнитивными расстройствами. Лечебное дело 2023;2:74-80.
29. Полуэктов М.Г., Преображенская И.С. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;1:68-73.
30. Малеина А.Ю., Колоколов О.В., Колоколова А.М. Нарушения сна и снижение когнитивных функций у лиц пожилого возраста: физиологическая норма или патология? Лечащий врач 2016;6:54-60.
31. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. JAMA Neurology 2013 May;70(5):587-93.
32. Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. Sleep 2013 Jul;36(7):1027-32.
33. Xie Y, Ba L, Wang M, Deng SY, Chen SM, Huang LF, Zhang M, Wang W, Ding FF. Chronic sleep fragmentation shares similar pathogenesis with neurodegenerative diseases: endosome-autophagosome-lysosome pathway dysfunction and microglia-mediated neuroinflammation. CNS Neuroscience & Therapeutics 2019 Feb;26(2):215-27.
34. Atienza M, Ziontz J, Cantero JL. Low-grade inflammation in the relationship between sleep disruption, dysfunctional adiposity, and cognitive decline in aging. Sleep Medicine Reviews 2018 Dec;42:171-83.
35. Mukda S, Panmanee J, Boontem P, Govitrapong P. Melatonin administration reverses the alteration of amyloid precursor protein-cleaving secretases expression in aged mouse hippocampus. Neuroscience Letters 2016 May;621:39-46.
36. Левин О.С., Захаров В.В., Хачева К.К., Владыкин А.Л., Глобенко А.А. Патогенетическая терапия когнитивных нарушений: результаты многоцентрового плацебо-контролируемого

клинического исследования эффективности и безопасности препарата Миладеан. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(10):60-8.
37. Захаров В.В., Яхно Н.Н., Рейхарт Д.В., Захарова Е.К., Арнаутов В.С., Жарковский А.М. Комбинация мемантина и мелатонина при умеренных когнитивных нарушениях в пожилом возрасте: возможные клинические перспективы. Неврологический журнал 2013;18(6):40-8.
38. MEMANTINE HYDROCHLORIDE – memantine hydrochloride tablet. Lannett Company, Inc. Highlights of prescribing information. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=88b7952b-b58a-495e-aa19-d3392d2e2759&type=pdf Accessed 2023 Dec 07.
39. Le Meur K, Galante M, Angulo MC, Audinat E. Tonic activation of NMDA receptors by ambient glutamate of non-synaptic origin in the rat hippocampus. The Journal of Physiology 2007 Apr;580(Pt 2):373-83.
40. Bozyczko-Coyne D, Williams M. Neurodegeneration. In: Comprehensive medicinal chemistry II. Taylor JB, Triggle DJ, editors. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007: 193-228.
41. Wenk GL, Parsons CG, Danysz W. Potential role of N-methyl-D-aspartate receptors as executors of neurodegeneration resulting from diverse insults: focus on memantine. Behavioural Pharmacology 2006 Sep;17(5-6):411-24.
42. Li P, Xu J, Gu H, Peng H, Yin Y, Zhuang J. Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal-CA1 projection. BMC Neuroscience 2021 Jun;22(1):41.
43. Wang F, Zou Z, Gong Y, Yuan D, Chen X, Sun T. Regulation of human brain microvascular endothelial cell adhesion and barrier functions by memantine. Journal of Molecular Neuroscience 2017 May;62(1):123-9.
44. Huang CY, Wang LC, Shan YS, Pan CH, Tsai KJ. Memantine attenuates delayed vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage via modulating endothelial nitric oxide synthase. International Journal of Molecular Sciences 2015 Jun;16(6):14171-80.
45. Marvanová M, Lakso M, Pirhonen J, Nawa H, Wong G, Castrén E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. Molecular and Cellular Neuroscience 2001 Sep;18(3):247-58.
46. Yick LW, Tang CH, Ma OK, Kwan JS, Chan KH. Memantine ameliorates motor impairments and pathologies in a mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorders. Journal of Neuroinflammation 2020 Aug;17(1):236.
47. Takahashi-Ito K, Makino M, Okado K, Tomita T. Memantine inhibits β-amyloid aggregation and disassembles preformed β-amyloid aggregates. Biochemical and Biophysical Research Communications 2017 Nov;493(1):158-63.
48. Larsson V, Aarsland D, Ballard C, Minthon L, Londos E. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. International Journal of Geriatric Psychiatry 2010 Oct;25(10):1030-8.
49. Rudnitskaya EA, Muraleva NA, Maksimova KY, Kiseleva E, Kolosova NG, Stefanova NA. Melatonin attenuates memory impairment, amyloid-β accumulation, and neurodegeneration in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease 2015;47(1):103-16.
50. Pappolla MA, Matsubara E, Vidal R, Pacheco-Quinto J, Poeggeler B, Zagorski M, Sambamurti K. Melatonin treatment enhances Aβ lymphatic clearance in a transgenic mouse model of amyloidosis. Current Alzheimer Research 2018;15(7):637-42.
51. Lin AM, Fang SF, Chao PL, Yang CH. Melatonin attenuates arsenite-induced apoptosis in rat brain: involvement of mitochondrial and endoplasmic reticulum pathways and aggregation of α-synuclein. Journal of Pineal Research 2007 Sep;43(2):163-71.
52. Andrade MK, Souza LC, Azevedo EM, Bail EL, Zanata SM, Andreatini R, Vital MABF. Melatonin reduces β-amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. IBRO Neuroscience Reports 2023 Jan;14:264-72.
53. Shah SA, Khan M, Jo MH, Jo MG, Amin FU, Kim MO. Melatonin stimulates the SIRT 1/Nrf2 signaling pathway counteracting lipopolysaccharide (LPS)-induced oxidative stress to rescue postnatal rat brain. CNS Neuroscience & Therapeutics 2017 Jan;23(1):33-44.
54. Karolczak K, Watala C. Melatonin as a reducer of neuro- and vasculotoxic oxidative stress induced by homocysteine. Antioxidants (Basel, Switzerland) 2021 Jun;10(8):1178.
55. Sezgin D, Aslan G, Sahin K, Tuzcu M, İlhan N, Sahna E. The effects of melatonin against atherosclerosis-induced endothelial dysfunction and inflammation in hypercholesterolemic rats. Archives of Physiology and Biochemistry 2023 Apr;129(2):476-83.
56. Отчет о научно-исследовательской работе "Изучение нейропротективных свойств мемантина в комбинации с мелатонином на модели гибели нейронов в примарной культуре клеток, вызванной л-глутаматом (исследование *in vitro*)" Тарту, 2012. 39 с.
57. Jürgenson M, Zharkovskaja T, Noortoots A, Morozova M, Beniashvili A, Zapolski M, Zharkovsky A. Effects of the drug combination memantine and melatonin on impaired memory and brain neuronal deficits in an amyloid-predominant mouse model of Alzheimer's disease. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2019 Nov;71(11):1695-705.
58. Отчет о научно-исследовательской работе "Изучение эффективности лекарственного препарата «Мемантин + Мелатонин, таблетки для рассасывания» на модели острой ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий". СПб., 2014. 49 с.
59. Отчет о научно-исследовательской работе "Изучение влияния мемантина в комбинации с мелатонином на обучаемость животных при скополамин-индуцированной амнезии". Тарту, 2012. 30 с.
60. Отчет о научно-исследовательской работе "Изучение влияния комбинации мемантин + мелатонин на нарушение памяти и гибель клеток мозга после введения фрагмента пептида бета-амилоида (25–35) в латеральный желудочек мозга мышей". Тарту, 2012. 48 с.
61. Felten DL, O'Banion MK, Maida SM. Netter's atlas of neuroscience. 3rd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2015. 496 p.
62. Отчет о клиническом исследовании "Проспективное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости применения комбинированного лекарственного препарата Миладиан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, содержащие 5 мг мемантина и 3 мг мелатонина, при его применении в различных дозировках у пациентов с синдромом легких и умеренных когнитивных нарушений на фоне хронической ишемии головного мозга". М., 2020. 333 с.

Developmental Mechanisms of Cognitive Impairments and Abilities for their Pharmacological Management using Miladean Drug in the Way from Predementia to Dementia

A.N. Bogolepova, S.N. Illarioshkin, M.G. Poluektov, and K.K. Khacheva

Cognitive impairments (CIs) are an urgent problem in modern neurology due to their high prevalence. Currently, investigation of the developmental mechanisms of CIs and pathogenetic therapeutic management is the most important problem. This review presents the available data on pathogenesis of CI on molecular level and recommends the therapeutic approaches for CI using new drug Miladean (fixed combination of memantine + melatonin 5 + 3 mg), in order to decelerate the progression of cognitive dysfunction in patients with predementia to dementia, taking into consideration the data from preclinical and clinical trials of this drug.

Key words: mild cognitive impairments, predementia, Miladean, prevention of dementia, pathogenetic treatment.