

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.214.31.03:616.89-008.46/.47-053.9

КОМБИНАЦИЯ МЕМАНТИНА И МЕЛАТОНИНА ПРИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ВОЗМОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В.В. Захаров¹, Н.Н. Яхно¹, Д.В. Рейхарт¹, Е.К. Захарова², В.С. Арнаут², А.М. Жарковский³¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва; ²ОАО «Валента Фармацевтика», 119530, Москва; ³Отдел фармакологии, Институт био- и трансляционной медицины, Тартуский университет, Эстония

Синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН), выявленный на фоне хронической ишемии мозга («дисциркуляторная энцефалопатия») — клиническое воплощение процессов нейродегенерации, прогрессирующей в результате постоянной индукции ряда патофизиологических механизмов. 3 типа каскадов реакций, составляющих основные этапы деградации нервной ткани, могут быть выделены в качестве объектов для нейропротекторного воздействия: эксайтотоксический, свободнорадикальный и апоптозоподобный.

Анализ результатов фундаментальных, доклинических и клинических исследований позволяет заключить, что в основе лечебной стратегии, направленной на коррекцию УКН, должен находиться лечебный подход, воздействующий на все виды патологических каскадов. В качестве агентов для одновременного многоцелевого воздействия на различные звенья патогенеза УКН рассмотрены мемантин и мелатонин.

Мемантин уменьшает воздействие эксайтотоксичности; мелатонин противодействует свободно-радикальному окислению. Логично предположить, что уменьшение повреждающего воздействия факторов эксайтотоксичности и свободно-радикального стресса должно приводить к уменьшению доли нейронов, вступивших в фазу необратимых метаболических изменений, когда включаются механизмы с апоптозоподобным каскадом реакций, ведущим к гибели клетки.

Гипотеза об эффективности комбинированной терапии мемантином и мелатонином нашла подтверждение в результатах экспериментальных исследований на моделях нейродегенерации. Это вселяет надежду на эффективность применения комбинации двух нейропротекторных лекарственных средств с различным механизмом действия в качестве базовой лечебной стратегии синдрома УКН, направленной на достижение более амбициозных лечебных целей, чем краткое симптоматическое воздействие, и является основанием для разработки комбинированной лекарственной формы для последующего тестирования в клинике.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, нейропротекторное воздействие, патогенетический подход, мемантин, мелатонин, комбинированная лекарственная форма.

THE COMBINATION OF MEMANTINE AND MELATONIN IN AGED PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENTS: POSSIBLE CLINICAL PERSPECTIVES

V.V. Zakharov¹, N.N. Yakhno¹, D.V. Reyhart¹, E.K. Zakharova², V.S. Arnautov², A.M. Zharkovsky³¹I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, 119991, Moscow; ²“JSC Valenta Pharmaceuticals, 119530, Moscow; ³Institute of Biomedicine and Translational Medicine University of Tartu, 50411, Tartu, Estonia

The syndrome of mild cognitive impairment (MCI) with underlying chronic brain ischemia (“discirculatory encephalopathy”) is a clinical manifestation of neurodegenerative process, resulted from continuous activation of a number of pathophysiological mechanisms. Three main mechanisms of neural tissue degradation can be emphasized as objects for neuroprotective effects: the excitotoxic pathway, the free radical pathway and the apoptosis-like pathway.

Analysis of fundamental, pre-clinical and clinical studies suggests that the therapeutic strategy of MCI symptoms should be based on the approach, affecting all types of pathophysiological mechanisms. The paper considers memantine and melatonin as agents for simultaneous multi-targeted effect on different stages of MCI pathogenesis.

Memantine reduces effects of excitotoxicity, while melatonin prevents free radical oxidation. It is logical to assume that reducing harmful effects of excitotoxicity and free radical stress factors should lead to the decrease of the amount of neurons with irreversible metabolic changes, in which apoptosis-like mechanisms leading to cell death are launched.

The hypothesis of efficacy of memantine combined with melatonin was confirmed by the results of experimental studies on models of neurodegeneration. This inspires a hope for efficacy of combination of two neuroprotective drugs with different mechanisms of action as a basic treatment strategy for MCI syndrome, aimed on achieving more ambitious treatment goals than short symptomatic effect, and is the basis for development of a combined drug form for further testing in clinic.

Key words: mild cognitive impairment, chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, neuroprotective effects, pathogenetic approach, memantine, melatonin, combination dosage form.

Начиная с 90-х годов XX века все более усиливается интерес врачей и исследователей к не-дементным когнитивным нарушениям в пожилом возрасте. В настоящее время общепризнано, что развитию деменции как при нейродегенеративном, так и при сосудистом поражении головного мозга предшествует весьма длительный период вначале бессимптомного, а затем малосимптомного тече-

ния заболевания. Деменция развивается лишь на финальных стадиях, когда компенсаторные возможности головного мозга фактически исчерпаны.

Термин и диагностические критерии синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН, англ. mild cognitive impairment, MCI) были предложены в 1999 г. специалистами из клиники Мейо, США [1]. Первоначально диагноз УКН предназначался для

Таблица 1

Распространенность синдрома УКН среди пожилых. Данные эпидемиологических исследований

Страна исследования [номер цитирования]	Число наблюдений	Возраст, годы	Распространенность УКН, %
США [11]	2212	>65	23,4
Финляндия [4]	806	60-76	5,3
Cardiovascular Health Study, США [5]	1690	≥75	22
Monongahela Valley Independent Elders Survey, США [3]	1248	≥65	3,2
Итальянское долговременное исследование старения [2]	2830	65—84	16,1
Австрия [3]	697	75	24,3
США [7]	2364	≥65	21,8
Швеция [8]	379	75—95	11,1
Aging, Demographics and Memory Study, США [9]	856	≥71	22,2
Mayo Clinic Study of Aging, США [10]	3000	70—89	14,8

недементных когнитивных нарушений неизвестной этиологии (предположительно, связанных с дебютом болезни Альцгеймера — БА), но вскоре этот диагноз стал использоваться более широко, при нарушениях как неизвестной, так и установленной этиологии, не достигавших выраженности деменции.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 3 до 24% лиц старше 60 лет имеют когнитивные нарушения, не достигающие выраженности деменции, но выходящие за пределы возрастных нормативов (табл. 1) [2—11].

В эпидемиологическом исследовании «Прометей», выполненном в РФ, распространенность недементных когнитивных нарушений составила 44% [12]. Следует отметить, что в данном исследовании когнитивные функции оценивались в популяции пациентов пожилого возраста, пришедших на амбулаторный прием к неврологу. Результаты этого исследования и данные последующего наблюдения [13] позволили установить, что среди амбулаторных неврологических пациентов распространенность УКН существенно превосходит данный показатель в общей популяции пожилых лиц.

В повседневной российской неврологической

практике большинство пациентов с синдромом УКН сосудистой этиологии получают диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) или синонимичный диагноз («хроническая ишемия мозга», «гипертоническая энцефалопатия» и др.). По данным ряда российских исследований, когнитивные нарушения представляют собой ядро клинической картины I или II стадии ДЭ, выявляясь в 57% случаев [14—16].

Выявление синдрома УКН является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении риска конверсии в деменцию. Это обусловлено тем, что по данным эпидемиологических исследований у 10—15% пациентов при выявлении синдрома УКН в течение одного года развивается деменция, что в 5—15 раз чаще среднестатистических популяционных показателей (1—2%). За 6 лет наблюдения до 80% пациентов переходят в стадию деменции [1, 17, 18].

Наиболее специфическими нейропсихологическими характеристиками сосудистого типа УКН являются: снижение активности когнитивных процессов (брадифрения, или замедленность мышления), снижение концентрации внимания, трудности переключения внимания или перехода с одного этапа когнитивной программы на следующий этап (когнитивная инертность, персеверации), снижение когнитивного контроля (повышенная отвлекаемость, импульсивность, снижение критики). Нарушения памяти выражены в умеренной степени и связаны преимущественно с недостаточностью активного воспроизведения при сохранной способности к запоминанию информации. Первичные нарушения гнозиса, праксиса и речи, как правило, отсутствуют. Такой тип нарушений в целом соответствует тому, что описывается при так называемых «подкорковых» когнитивных расстройствах [14, 15].

Современные подходы к терапии недементных когнитивных нарушений. Масштабные международные исследования по лечению синдрома УКН в качестве первичной конечной точки имели заболеваемость деменцией в течение определенного периода времени. Концепция применения ингибиторов холинэстеразы в качестве агентов, профилактирующих развитие деменции, потерпела неудачу [19, 20].

Сведения об авторах:

Захаров Владимир Владимирович (Zakharov V.V.) — д.м.н., проф. кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: zakharovenator@gmail.com;

Яхно Николай Николаевич (Yakhno N.N.) — д.м.н., академик РАМН, руководитель научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Рейхарт Дмитрий Владимирович (Reykhart D.V.) — д-р биол. наук, проф. каф. организации и управления в сфере обращения лекарственных средств факультета управления и экономики здравоохранения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Захарова Екатерина Константиновна (Zakharova E.K.) — канд.мед.наук, руководитель управления по медицинскому обеспечению бизнеса ОАО «Валента Фармацевтика»;

Жарковский Александр Михайлович (Zharkovskiy A.M.) — Head of the Department of Pharmacology Institute of Biomedicine and Translational Medicine University of Tartu; Арнаутков Владимир Сергеевич (Arnautov V.S.) — консультант по моделированию клинических исследований управления по медицинскому обеспечению бизнеса ОАО «Валента Фармацевтика».

Возможно, это означает преимущественно симптоматический эффект препаратов названной группы расстройств и относительно небольшое их влияние на темпы прогрессирования заболевания.

Несмотря на отсутствие неоспоримой доказательной базы, пациентам с синдромом УКН в настоящее время проводится различная медикаментозная терапия. Установлено, что приблизительно 30% пациентов с синдромом УКН в Калифорнии (США) получают терапию, рекомендованную для деменции: чаще всего это ингибиторы ацетилхолинэстеразы, реже — мемантин или сочетание ингибитора ацетилхолинэстеразы с мемантином. Также широко распространено назначение статинов, антиоксидантов и витаминных препаратов [21].

В нашей стране большинство пациентов с синдромом УКН получают так называемую сосудистую и/или нейрометаболическую терапию препаратами различных фармакотерапевтических групп [22]:

- ингибиторы фосфодиэстеразы (винпоцетин, пентоксифиллин, стандартизированный экстракт гинкго билоба (EgB 761));
- блокаторы Ca^{++} -каналов (циннаризин, нимодипин);
- альфа-адреноблокаторы (ницерголин, дигидроэргокрипитин);
- производные пирролидона (пиррацетам, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон — фенотропил);
- пептидергические и аминокислотные препараты (церебролизин, кортексин, актовегин, семакс);
- предшественники нейротрансмиттеров (холина альфасцерат, цитиколин).

Не подлежит сомнению необходимость адекватного лечения сопутствующих заболеваний при синдроме УКН, особенно поражающих сердечно-сосудистую систему. Имеются доказательства, что современная антигипертензивная терапия препаратами, не влияющими на суточную вариабельность артериального давления, способствует достоверному уменьшению риска развития деменции [23, 24]. Общеприняты также рекомендации по модификации образа жизни, что включает отказ от вредных привычек, рациональное питание, физические и интеллектуальные упражнения. Многочисленные ретроспективные наблюдения свидетельствуют, что данные меры снижают риск развития деменции, в том числе у генетически предрасположенных лиц [25].

Применение мемантина при когнитивных нарушениях. Мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) обладает нейропротекторным и ноотропным действием, способствуя восстановлению нормального паттерна глутаматергической передачи в головном мозге посредством обратимой блокады N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов [26].

Физиологическая роль глутаматергической передачи сводится к регулирующему действию в отношении медленных кальциевых каналов и транспорту ионов кальция внутрь клетки, достигающемуся посредством активации постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату в ответ на

внешнее раздражение. Повышение содержания внутриклеточного кальция приводит к изменению мембранного потенциала нейрона (механизм долговременной постсинаптической потенциации (ДПП)). ДПП в свою очередь облегчает повторную активацию постсинаптической мембраны и соответственно повторное прохождение возбуждения через данный синапс (механизм «проторения пути»). Считается, что формирование нейрональных систем с «облегченным» благодаря ДПП прохождением сигнала через синапсы лежит в основе процессов обучения и памяти [27].

При деменциях сосудистой и нейродегенеративной этиологии активность глутаматергической системы повышается [28]. Возникающая в этом случае патологическая активизация глутаматергической системы ведет к «проторению пути» как для важных, так и для второстепенных, случайных стимулов. В результате теряется физиологический смысл механизма «проторения пути» (в норме физиологический смысл названного механизма сводится к облегчению передачи лишь важных и существенных стимулов). Клинически это приводит к трудности фокусировки внимания на важной информации, повышенной отвлекаемости, увеличению значимости интерферирующих воздействий и в конечном итоге к нарушению процесса запоминания [26, 29].

Патологическая активизация глутаматергической системы приводит не только к нарушению функции, но и к преждевременной гибели нейронов. Открытие медленных кальциевых каналов и последующее увеличение внутриклеточного содержания кальция ведет к активации внутриклеточных протеинкиназ и запуску катаболических процессов, что сопровождается повышенным потреблением кислорода и увеличением образования свободных радикалов. В условиях церебральной ишемии указанные процессы усугубляют гипоксическое состояние и способствуют гибели большего числа нейронов. Этот эффект получил название «эксайтотоксичность» [26, 29].

Таким образом, уменьшение активности глутаматергической системы при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга может оказывать как положительный симптоматический, так и нейропротекторный эффект. Однако фармакологическое уменьшение активности глутаматергической системы должно быть строго «дозированным» и обратимым, так как полная и необратимая блокада постсинаптических глутаматергических мембран будет нарушать их физиологическую функцию, в том числе в процессах обучения и памяти. Не случайно, экспериментальные и клинические исследования необратимых блокаторов NMDA-рецепторов показали их высокую нейротоксичность [26, 29].

Мемантин является неконкурентным обратимым блокатором NMDA-рецепторов к глутамату. Существенно повышая порог возбудимости постсинаптической мембраны, мемантин не приводит к полной блокаде глутаматергической передачи. Нейропротекторный эффект мемантина показан в ряде независимых доклинических исследований на моделях

Таблица 2

Характеристика клинических исследований мемантина при легкой или умеренной сосудистой деменции

Автор, год публикации и номер цитирования в списке литературы	Дизайн исследования	Критерии включения, баллы	Число пациентов	Длительность наблюдения
Wilcock G., Mobius H.J., Stoffler A. и соавт. (2002) [35]	Двойное слепое, рандомизированное, мемантин/плацебо	КШОПС* 10—22	579	28 нед
Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. и соавт. (2002) [36]	Двойное слепое, рандомизированное, мемантин/плацебо	КШОПС 12—20	321	28 нед

Примечание * — КШОПС — краткая шкала общего психического статуса.

острой локальной или глобальной церебральной ишемии: предварительное введение высоких доз мемантина способствовало уменьшению острой глутаматопосредованной эксайтотоксичности у экспериментальных животных с диффузной церебральной ишемией или локальной ишемией лобных долей [30—32]. В трех независимых экспериментах установлено, что введение мемантина в первые 30 мин — 2 ч после моделирования локальной церебральной ишемии приводит к уменьшению зоны инфаркта мозга по сравнению с контрольной группой [31—33]. В двух других исследованиях зафиксировано, что введение мемантина в остром периоде глобальной церебральной ишемии способствовало уменьшению выраженности последующих когнитивных расстройств [30, 34].

В настоящее время зарегистрированным показанием для применения мемантина в США и странах Евросоюза является БА с деменцией умеренной или тяжелой степени выраженности. Однако в двух исследованиях с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном также был показан положительный эффект мемантина при легкой деменции сосудистой этиологии (табл. 2) [35, 36]. В обоих исследованиях были получены сходные результаты: отмечено статистически достоверное преимущество над плацебо по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере. По данным анализа подгрупп наибольшая эффективность мемантина отмечалась у пациентов с подкорковой артериоло-склеротической деменцией [37]. Установлено, что в данной подгруппе пациентов когнитивные расстройства обычно развиваются без инсультов в анамнезе, что соответствует российскому диагнозу «дисциркуляторной энцефалопатии» или «хронической ишемии мозга». В то же время эффективность мемантина была ниже у пациентов с макроангиопатией и инсультами в анамнезе.

Клинический опыт применения мемантина при когнитивных нарушениях различного генеза, не достигающих степени деменции, обобщен в ряде российских публикаций [38—40]. Результаты амбулаторного клинического наблюдения 19 пациентов с УКН позволили сделать предположение, что терапия мемантином способствует регрессу как когнитивных, так и эмоционально-аффективных и поведенческих нарушений [38]. Проведена сравнительная оценка эффективности терапии мемантином и пирацетамом у пациентов с синдромом УКН различной этиологии (за исключением лиц, имеющих

диагноз выраженной депрессии, эпилепсии, алкоголизма и черепно-мозговой травмы), в течение 6 мес [39] по динамике показателей нейропсихологического тестирования и оценки эмоционально-поведенческого статуса. Показано, что доля пациентов с ухудшением или отсутствием положительной динамики когнитивных функций на фоне мемантина была достоверно меньшей, чем на фоне пирацетама. Общая оценка когнитивных функций по КШОПС, а также показатели слухоречевой памяти в обеих терапевтических группах достоверно улучшилась к 3-му месяцу наблюдения, однако, только в группе мемантина это улучшение сохранялось через 6 мес наблюдения. Также исключительно в группе мемантина зафиксированы улучшение зрительной памяти, беглости речи, регресс выраженности депрессивных нарушений и улучшение качества жизни пациентов. Определен клинический профиль пациентов, наиболее чувствительных к монотерапии мемантином: лица с дисрегуляторным (лобным) типом синдрома УКН при высоком риске трансформации в деменцию. Презюмируя вероятно сосудистую этиологию дисрегуляторного типа УКН, можно сделать предположение о большей эффективности мемантина при УКН сосудистой этиологии, по сравнению с нейродегенеративной.

Результаты 6-месячного многоцентрового российского исследования эффективности мемантина при УКН обобщили данные по эффективности терапии у 240 пациентов с УКН (оценка по краткой шкале общего психического статуса — КШОПС 22—27 баллов, средний возраст 69,2±5,7 года) [40]. Терапия мемантином приводила к значимому регрессу выраженности когнитивных нарушений (в первую очередь за счет уменьшения выраженности дисрегуляторных (лобных), мнестических и зрительно-пространственных нарушений), а также к регрессу эмоциональных нарушений по сравнению с контрольной группой. Важно подчеркнуть, что в данном исследовании клинически значимый ответ на лечение был отмечен как у пациентов с изначально более выраженными нарушениями (22—24 балла по КШОПС), так и у пациентов с менее выраженными нарушениями (25—27 баллов по КШОПС). Величина терапевтического эффекта не зависела от этиологии синдрома УКН или наличия у пациентов сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Опыт практического применения мемантина при синдроме УКН обобщен в публикации специалистов

лаборатории нарушений памяти клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва). Анализ представленных данных позволил заключить, что терапия мемантином при синдроме УКН ассоциируется с регрессом расстройств «управляющих» (лобных) функций и нарушений памяти [13].

Отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, различные горизонты исследования, а также крайне ограниченный размер выборки, представленный в двух публикациях, не позволяют объединить результаты всех проведенных клинических наблюдений для того, чтобы выявить общие закономерности. Тем не менее полученные данные формируют представление об истинных размерах клинического потенциала мемантина в терапии УКН и обосновывают разработку концепции дальнейших исследований. Дополнительным преимуществом мемантина для использования у пожилых пациентов являются высокий уровень безопасности и хорошая переносимость, возможность проведения терапии на фоне серьезных сопутствующих соматических заболеваний (сердечно-сосудистой системы, печени и почек). Мемантин не вступает в лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые используются у нейрогерiatricких пациентов [29, 41, 42].

Применение мелатонина при когнитивных нарушениях. Весьма перспективным, но пока малоизученным подходом к терапии синдрома УКН является применение экзогенного мелатонина. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой гормон шишковидной железы с широким спектром воздействия на различные функции жизнедеятельности, включая метаболические процессы, активацию механизмов антиоксидантной защиты и регуляцию цикла сон—бодрствование [43—45]. Определена ключевая роль мелатонина в регуляции цикла сон—бодрствование. Эффективность мелатонина в качестве средства, способствующего нормализации циркадианных ритмов, доказана клинически [46—50].

Хорошо известно, что с возрастом собственная секреция мелатонина снижается [47, 48]. Предполагается, что возрастное снижение секреции мелатонина предрасполагает к развитию нарушений сна у лиц пожилого и старческого возраста. Увеличение возраста ассоциируется с увеличением встречаемости инсомний: после 50—55 лет заболеваемость инсомнией значительно возрастает и достигает, по некоторым данным, распространенности у 50% популяции [47].

Концепция применения экзогенных форм мелатонина в качестве снотворного средства для пожилых пациентов подтверждена результатами двух плацебо-контролируемых исследований, в которых приняли участие более 500 пациентов в возрасте старше 55 лет, страдающих первичной инсомнией [50, 51]. Установлено, что дотация экзогенного мелатонина в лекарственной форме пролонгированного высвобождения способствовала улучшению качества сна,

усиливала ощущение утренней бодрости и повышала дневную активность.

Дополнительными аргументами в пользу применения экзогенного мелатонина в пожилом возрасте являются отсутствие ряда эффектов, присущих некоторым классическим снотворным препаратам: привыкания, формирования зависимости или отдачи [46]. Мелатонин не влияет на мышечный тонус и не усугубляет нарушений дыхания при синдроме обструктивных апноэ во сне, который весьма часто наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и в том числе с сосудистыми когнитивными нарушениями [47, 48].

Антиоксидантный эффект мелатонина, выраженный в нормализации функционирования системы митохондриального дыхания, установлен в эксперименте: удаление шишковидной железы у экспериментальных животных вызывало значительное усиление повреждений, вызванных процессом перекисного окисления липидов, а введение экзогенного мелатонина значительно нивелировало последствия данных изменений. Установлено, что антиоксидантный эффект мелатонина реализуется благодаря связыванию свободных радикалов (прямое антиоксидантное действие) и стимулированию внутриклеточных механизмов антиоксидантной защиты (опосредованное действие) [47, 48]. Примечательно, что антиоксидантные свойства мелатонина реализуются вне зависимости от статуса его рецепторов: небольшой размер и большая степень липофильности молекулы создают предпосылки для относительно «легкого» прохождения мембранного барьера за счет механизма активного поглощения. Мелатонин имеет высокое сродство к кальмодулину и действует как его антагонист, ингибируя активность CalmKII (Ca^{2+} /кальмодулинзависимая протеинкиназа-II). Циркадианный ритм секреции мелатонина, создавая периодическое повышение наноконцентраций мелатонина в крови, определяет ритмичность активации кальмодулинзависимого белкового фосфорилирования [52, 53].

При повышении концентрации мелатонина (интенсивная экзогенная дотация или усиление синтеза эндогенного гормона) он поступает в пространство клеточного цитозоля, поглощает кислородцентрированные свободные радикалы, в частности высокотоксичные гидроксильные радикалы, и нейтрализует их переносом одного электрона, приводя к формированию детоксицированных радикалов. Таким образом этот гормон оказывает защитное действие в отношении макромолекул, в частности ДНК, от окислительного повреждения [52, 53].

Вероятно, именно с антиоксидантным эффектом мелатонина связано его «омолаживающее» действие: у пожилых крыс, получавших экзогенный мелатонин, отмечались большая подвижность, менее выраженные возрастные изменения наружных покровов и менее выраженный остеопороз по сравнению с контрольной группой [44].

В контексте обсуждения возможных перспектив применения мелатонина у пожилых пациентов с

Таблица 3

Клинические исследования мелатонина при синдроме УКН

Публикация	Дизайн исследования	n	Дозы, мг	Длительность	Методы оценки	Результаты
Jean-Louis G. и соавт., 1998 [59]	Плацебо-контролируемый, рандомизированный	10	6	10 дней	Мониторирование сна, нейропсихологические тесты	Улучшение сна, памяти, настроения
Peck J.S. и соавт., 2004 [42]	Плацебо-контролируемый	26	1	4 нед	Опросники сна, нейропсихологические тесты	Улучшение сна и слухоречевой памяти
Cardinali D.P. и соавт., 2007 [60]	Открытый, ретроспективный	96	3-9	9—18 мес	Опросники сна, нейропсихологические тесты	Улучшение когнитивных функций и настроения
Riemersma-van der Lek R.F. и соавт., 2008 [61]	Плацебо-контролируемый, рандомизированный	189	2,5	1—3,5 года	Когнитивные и поведенческие шкалы	Улучшение когнитивных функций, настроения и сна. Наибольший эффект в комбинации со светотерапией
Garzon C. и соавт., 2009 [62]	Плацебо-контролируемый, рандомизированный	22	5	2 мес	Опросники сна, поведенческие шкалы	Улучшение сна и настроения

УКН значительный интерес представляет его **нейропротекторный эффект**, также установленный в ходе экспериментальных исследований. Показано, что у животных с удаленной шишковидной железой и низким уровнем эндогенного гормона локальная церебральная ишемия или введение эксайтотоксина (глутамата) ассоциировались с формированием существенно большего очага повреждения, чем в контрольной группе [54]. Кроме того, установлено, что мелатонин, введенный до экспериментальной ишемии или в течение 48 ч после нее, способствовал уменьшению локального воспаления, отека, выраженности признаков митохондриальной дисфункции и интенсивности процессов перекисного окисления липидов, что было трактовано как антиапоптотное действие и ассоциировалось с уменьшением размеров ишемического очага. При этом в восстановительном периоде отмечался ускоренный и более выраженный регресс неврологических синдромов в сочетании с положительной динамикой электрофизиологических показателей. Нейропротекторный эффект мелатонина также продемонстрирован на моделях реперфузионного повреждения головного мозга при проведении тромболизиса [55].

Прямое **ноотропное** действие мелатонина на когнитивную и эмоциональную сферу установлено в двух экспериментальных работах [56, 57]. Примечательно, что когнитивные и тимолептические эффекты гормона были реализованы через различные типы рецепторов: блокада мелатонинергических рецепторов MT-1 вызывала у животных уменьшение подвижности во время плавания, что традиционно трактуется в экспериментальных работах как признак депрессии [57]; а блокада рецепторов MT-2 приводила к активации процессов памяти и обучения (эффект реализовывался посредством изменения ДПП в нейронах гиппокампа) [56].

Антиоксидантный, нейропротекторный и ноотропный эффекты мелатонина обосновывают применение гормона шишковидной железы у пациентов с синдромом УКН. В ряде клинических ис-

следований анализировалось влияние мелатонина на нарушения сна, когнитивные функции, а также на некогнитивные эмоционально-поведенческие симптомы у пациентов с начальными стадиями сосудистых и дегенеративных заболеваний головного мозга (табл. 3) [58].

Н. Jean-Louis и соавт. использовали 6 мг мелатонина однократно перед сном в течение 10 дней у пациентов с синдромом УКН. Было отмечено достоверное улучшение памяти и регресс депрессивных симптомов одновременно с нормализацией цикла сон—бодрствование [59]. С этими данными согласуются результаты работы J.S. Peck и соавт., которые наблюдали 26 пациентов с синдромом УКН. На фоне применения 1 мг мелатонина однократно перед сном в течение 4 нед было отмечено достоверное уменьшение забывчивости в слухоречевой модальности памяти и улучшение ночного сна по сравнению с плацебо [42].

D. P. Cardinali и соавт. провели ретроспективный анализ влияния терапии мелатонином на когнитивные функции, ночной сон и качество бодрствования у 96 пациентов с синдромом УКН. Из них 61 получал мелатонин в дозах 3—9 мг однократно в течение 9—18 мес. Когнитивные функции пациентов оценивались с помощью нейропсихологических тестов, таких как шкала оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog), шкала деменции Маттиса, тест слухоречевой памяти и др. Было показано, что терапия мелатонином способствует существенному когнитивному улучшению и регрессу депрессивной симптоматики [60].

В рандомизированном двойном слепом исследовании R.F. Riemersma-van der Lek и соавт. мелатонин в дозе 2,5 мг однократно перед сном использовался в течение от 1 до 3,5 лет в качестве монотерапии или в сочетании со светотерапией. Данную терапию или плацебо получали 189 пациентов с так называемой возрастной когнитивной дисфункцией, которая на сегодняшний день большинством авторов признана синонимичной УКН. Было получено достоверное превосходство над плацебо как по ког-

нитивным, так и по эмоционально-поведенческим показателям, а также уменьшение латентного периода засыпания и увеличение времени ночного сна. Наилучшие результаты наблюдались в группе комбинированной терапии [61]. В другом клиническом исследовании, также выполненном по двойному слепому дизайну, но с меньшим числом наблюдений (22 пациента), вновь было продемонстрировано превосходство терапии мелатонином над плацебо в отношении коррекции депрессивных расстройств и нарушений сна [62].

Предпосылки для применения комбинации мемантина с мелатонином при УКН

Церебральная ишемия, находясь в различных коморбидных соотношениях с процессами нейродегенерации, активирует широкий ряд патофизиологических механизмов, создавая порочный круг заболевания. Если допустить определенную меру условности и разделить эти механизмы по типам каскадов реакций, которые они запускают, то можно определить 3 категории механизмов, определяющих объекты для нейропротекторного воздействия:

- механизмы с каскадом эксайтотоксических реакций;
- механизмы с каскадом свободно-радикальных реакций;
- механизмы с каскадом апоптозоподобных реакций.

Очевидно, в основе лечебного подхода к терапии УКН, развившихся на фоне или в результате ишемического поражения головного мозга, должен находиться патогенетический подход, который мог бы обеспечить воздействие на каждую группу патогенетических механизмов, вне зависимости от этиологического фактора, приведшего к формированию патологических изменений. Механизм действия мемантина позволяет снижать воздействие механизмов, приводящих к эксайтотоксичности; мелатонин противодействует механизмам, реализующимся в процессах свободнорадикального окисления. Логично предположить, что уменьшение повреждающего воздействия факторов эксайтотоксичности и свободнорадикального стресса должно приводить к уменьшению доли нейронов, вступивших в фазу необратимых метаболических изменений, когда включаются механизмы с апоптозоподобным каскадом реакций, ведущим к гибели клетки.

Результаты представленных исследований позволяют предполагать, что одновременное применение комбинации двух лекарственных средств с различным механизмом действия, не вступающих в лекарственные взаимодействия при одновременном введении, позволит достигнуть более амбициозных лечебных целей у пациентов с УКН, чем краткое симптоматическое воздействие, достигнутое в результате исследований, проведенных с использованием монотерапии рассматриваемыми препаратами.

В направлении оценки возможного терапевтического потенциала применения лекарственных комбинаций при состояниях, вызванных цереброваскулярными заболеваниями с различной степенью

превалирования патогенетических факторов, делаются первые шаги. В частности, исследовано применение мемантина в комбинации с флунаризином в моделях острого нарушения мозгового кровообращения [63].

Одновременное применение мемантина и мелатонина.

Совместное применение мемантина и мелатонина изучено в двух пилотных экспериментальных исследованиях. Одно из них было проведено в Институте фармакологии Тартуского университета [64]. В культуру нейронов с целью достижения нейротоксического эффекта добавляли L-глутамат. Было показано превосходство комбинации мемантина и мелатонина при их добавлении в данную культуру нейронов над эффектами, полученными при раздельном добавлении мелатонина или мемантина. Превосходство комбинации выражалось в увеличении выживаемости нейронов, то есть комбинация мемантина и мелатонина оказывала более выраженный нейропротекторный эффект по сравнению с раздельным применением названных средств.

В другом исследовании в качестве экспериментальной модели использовались трансгенные мыши с мутациями в генах белка предшественника амилоида (БПА) и пресенилина 1 (ПС-1). Использовалась модель, которая несет 5 мутаций, аналогичных мутациям, описанным при болезни Альцгеймера (B6SJL-Tg(APPs^wFILon, PSEN1*^{M146L}*^{L286V})6799^{Vas}, сокр. – 5x^{FAD} мыши) [65, 66]. Следует отметить, что 5x^{FAD} мыши являются важной моделью для изучения патогенетической роли бета-амилоида и хронического воспаления при болезни Альцгеймера, а также для изучения эффективности лекарственных веществ при этом заболевании. У данных мышей определяется повышенное содержание измененного БПА (695) с мутациями «Швеция» (9K670N, M671L), «Флорида» (I716V) и «Лондон» (V717I), которые характерны для семейной формы болезни Альцгеймера. У них также определяются мутантные формы пресенилина 1 (ПС1): M146L и L286V. Экспрессия обоих трансгенов регулируется нейронально-специфическим промотором *Thy1*, который контролирует повышенную экспрессию мутированных белков в мозге мышей. Мыши, несущие вышеперечисленные мутации, характеризуются повышенной и ускоренной аккумуляцией 42 аминокислотного пептида бета-амилоида. Внутринейрональная аккумуляция бета-амилоида отмечается у них уже в возрасте 1,5 месяцев, а в возрасте 2 месяцев появляются экстранейрональные отложения бета-амилоида, что сопровождается воспалительной реакцией в виде астроглиоза и микроглиоза [65–68].

Результаты доклинического исследования комбинации мемантина и мелатонина, выполненного на модели нейродегенерации у мышей, вызванной введением фрагментов бета-амилоида в латеральный желудочек мозга мышей [67], показали, что комбинация является более эффективной по сравнению с монотерапией каждым из лекарственных средств в отношении воздействия на моторную активность

и эпизодическую память. При повторном введении комбинации мемантина с мелатонином в течение месяца 5xFAD- трансгенным мышам наблюдалось улучшение эпизодической памяти и снижение концентрации агрегатов бета-амилоида в различных отделах мозга этих животных. Одновременно в мозге трансгенных животных было обнаружено значительное уменьшение признаков воспаления, а именно снижалось количество активированной микроглии (ИБА-1-позитивная микроглия) и количество ЦД-45+-позитивных клеток (микроглия и макрофаги). Превосходство комбинации над раздельным применением лекарственных средств имело отражение и в результатах морфологического исследования, продемонстрировавшего значимое уменьшение проявления нейродегенерации, вызванной введением бета-амилоида в латеральный желудочек мозга, на фоне применения комбинации по сравнению с раздельным применением мемантина и мелатонина [67].

Весьма интересным представляется способность мемантина в комбинации с мелатонином препятствовать развитию воспалительных изменений в ткани мозга, которые могут играть существенную патогенетическую роль в нарушении когнитивных функций при УКН различного генеза, включая старение и начальные стадии болезни Альцгеймера.

Заключение

Проблема выработки патогенетически обоснованного подхода к терапии синдрома УКН сохраняет свою актуальность. Использование нейропротекторных стратегий (блокада рецепторов глутамата) в комбинации с препаратами, имеющими антиоксидантное и метаболическое действие, представляет собой приоритетное направление для дальнейших исследований. Эффекты, которыми обладают мемантин и мелатонин, позволяют воздействовать на различные звенья патогенеза заболевания. Первичные экспериментальные данные демонстрируют превосходство применения комбинации мемантина с мелатонином над использованием лишь одного из указанных препаратов, что позволяет предположить существование эффекта синергии при одновременном введении.

Вышеизложенное является основанием для разработки комбинированной лекарственной формы, в которой объединены мемантин и мелатонин, и позволяет ожидать положительных эффектов в клинике при терапии синдрома УКН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petersen R.C., Knopman D.S., Boeve B.F. et al. Mild cognitive impairment: 10 years later. *Arch. Neurol.* 2009; 66(12): 1447-55.
2. DiCarlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology.* 2007; 68(22): 1909-16.
3. Fisher P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurology.* 2007; 68(4): 288-91.
4. Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study. *Neurology.* 2004; 63: 115-21.
5. Hanninen T., Hallikainen M., Toumainen S. et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population based study in elderly subjects. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 148-54.
6. Lopez O.L., Jagust W.J., DeKosky S.T. et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1385-9.
7. Mannly J.J., Tang M.X., Schupf N. et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in multiethnic community. *Ann. Neurol.* 2008; 63(4): 494-506.
8. Palmer K., Backman L., Winblad B., Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in general population: occurrence and progression to Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Psych.* 2008; 16(7): 603-11.
9. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G. et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann. Neurol. Med.* 2008; 148(6): 427-34.
10. Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D. et al. The Mayo clinic study of aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008; 30: 58-69.
11. Unverzagt F.W., Gao S., Baiyewu O. et al. Prevalence of cognitive impairment: data from Indianapolis study of health and aging. *Neurology.* 2001; 57: 1655-62.
12. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал.* 2006; 11: 27-32.
13. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локишина А.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 2: 30-4
14. Локишина А.В., Захаров В.В. Лёгкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал.* 2006; 11: (Прил. 1): 57-63.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.В. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2005; 105(2): 13-7.
16. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал.* 2001; 6(3): 10-9.
17. Petersen R.C. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr. Alzheimer Res.* 2009; 6(4): 324-30.
18. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 183-94.
19. Feldman H.H., Ferris S., Winblad B. et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(6): 501-12.
20. Raschetti R., Albanese E., Vanacore N., Maggini M. et al. Cholinesterase inhibitors in MCI: a systematic review of randomized trials. *PLoS Med.* 2007; 4(11): e338.
21. Weinstein A.M., Barton C., Ross L. et al. Treatment practices of mild cognitive impairment in California Alzheimer's disease centers. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 54(4): 686-90.
22. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций. *Клиническая фармакология и терапия.* 1994; 3(4): 69-75.
23. Forette F., Seux M.L., Staessen J. et al. Prevention of dementia in randomized placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYS-EUR) trial. *Lancet.* 1998; 352: 1347-51.
24. Tzourio C., Andersen C., Chapman N. et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1069-75.
25. Zakharov V.V., Yakhno N.N. Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approach. *J. Nutr. Health Aging.* 2008; 12(1): 86S-8.
26. Parson C.G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a

- review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 735-67.
27. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)*. 1973; 232(2): 331-56.
 28. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М.; 2002: 85.
 29. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin. Intervent. Aging*. 2009; 4: 367-77.
 30. Block F., Schwarz M. Memantine reduce functional and morfological consequences induced by global ischemia in rats. *Neurosci. Lett*. 1996; 208: 41-4.
 31. Chen H.S.W., Wang Y.F., Rayudu P.V. et al. Neuroprotective concentration of the NMDA open channel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or LTP. *Neuroscience*. 1998; 86: 1121-32.
 32. Stieg P.E., Sathi S., Alvarado S.P. et al. Post-stroke neuroprotection by memantine minimally affects behavior and does not block LTP. *Soc. Neurosci. Abs*. 1993; 19(619): 9.
 33. Wang L.Y., Stieg P., Jensen J., Lipton S.A. Memantine, a clinically tolerated NMDA receptors antagonist, decrease infarct size in spontaneously hypertensive rats when administered 2 h post ischemic-reperfusion cerebral injury. *Neurology*. 1995; 45: 526.
 34. Heim C., Sontag K.H. Memantine prevent progressive functional neurodegeneration in rats. *J. Neurol. Transm. Gen. Sect.* 1995; 46: 117-30.
 35. Wilcock G., Mobius H.J., Stoffler A. on behalf of the MMM 500 group. A double blind placebo controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia. *Int Clin. Psychopharmacol*. 2002; 17: 297-305.
 36. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized placebo controlled trial (MMM 300 trial group). *Stroke*. 2002; 33: 1834-9.
 37. Mobius H.J., Stoffler A. Memantine in vascular dementia. *Int. Psychogeriatr*. 2003; 15: (Suppl.1): 207-13.
 38. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при лёгких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. *Неврологический журнал*. 2009; 14(3): 49-55.
 39. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009; 7: 36-42.
 40. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010; 15(2): 52-8.
 41. Areosa Sastre A., Sheriff F., McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (3): Art No: CD003154. DOI: 10.1002/14651858. CD003154. pub.4.
 42. Peck J.S., LeGoff D.B., Ahmed I., Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am. J. Geriatr. Psych.* 2004; 12(4): 432-6.
 43. Baydas G., Ferit Gursu M., Cikim G. et al. Effects of pinealectomy on the level and circadian rhythm of plasma homocystein level in rats. *J. Pineal Res.* 2002; 33(3): 151-5.
 44. Harderland R., Poeggeler B. Melatonin beyond its classical functions. *Open Physiol. J.* 2008; 1: 1-23.
 45. Ladizesky M.G., Boggio V., Albornoz L.E. et al. Melatonin increase oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J. Pineal Res.* 2004; 34(2): 143-51.
 46. Circadine SmPc.
 47. Harderland R. Melatonin in aging and disease – multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging and Dis.* 2012. 3(2): 194-225.
 48. Harderland R. Neurobiology, pathophysiology and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scient. World J.* 2012; V.2012: Article ID 640389.
 49. Herxheimer A. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. (Review). *The Cochrane collaboration*. 2009: 24.
 50. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J. Sleep Res.* 2007; 16: 372-80.
 51. Wade A.G., Ford I., Crawford G. et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23(10): 2597-605.
 52. Carlberg C. Gene regulation by melatonin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 917:387-96.
 53. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed. and Pharmacother.* 2006; 60(3): 97-108.
 54. Manev H., Uz T., Kharlamov A., Yoo J.Y. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. *The FASEB J.* 1996; 10(13): 1546-51.
 55. Cervantes M., Morali G., Letechipia-Vallejo G. Melatonin and ischemia-reperfusion injury of the brain. *J. Pineal Res.* 2008; 45: 1-7.
 56. Larson J., Jessen R.E., Uz T. et al. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT-2 receptors deficient mice. *Neurosci. Lett.* 2006; 393(1): 23-6.
 57. Weil Z.M., Hotchkiss A.K., Gatten M.L. et al. Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behavior and deficit in sensorimotor gating. *Brain Res. Bull.* 2006; 68(6): 425-9.
 58. Jansen S.L., Forbes D., Duncan V., Morgan D.G., Malouf R. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2006; (1): Art. No.: CD003802. DOI: 10.1002/14651858. CD003802.pub3
 59. Jean-Louis G., von Gizicki H., Zizi F. Melatonin effect on sleep, mood and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J. Pineal Res.* 1998; 25(3): 177-83.
 60. Cardinali D.P., Vigo D.E., Olivari N. et al. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2012; 1(3): 280-91.
 61. Riemersma-van der Lek R.F., Swaab D.F. Twisk J. et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and non-cognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2008; 299(22): 2642-55.
 62. Garzon C., Guerrero J.M., Aramburu O., Guzman T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorder and hypnotic drug discontinuation in elderly: a randomized double blind placebo controlled study. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2009; 21: 38-42.
 63. Kleiser B., Diepers M., Geiger S. et al. Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats. *Neurol. Psych.* 1995; 3: 219-24.
 64. Zharkovskiy A. Study of neuroprotective properties of memantine + melatonin combination on the model of neuronal death in primary cell culture induced by l-glutamate (in vitro study), 2012, Study report. Institute of Pharmacology Biomedical Center, University of Tartu, Estonia.
 65. Kimura R., Ohno M. *Neurobiol Dis.* Impairments in remote memory stabilization precede hippocampal synaptic and cognitive failures in 5XFAD Alzheimer mouse model. *Neurobiol Dis.* 2009;33:229–235.
 66. Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J. et al. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci.* 2006;26:10129–10140.
 67. Zharkovskiy A. Study of the effect of memantine+melatonin combination on memory disorder and brain cell death after administration of beta-amyloid (25-35) peptide fragment into lateral brain ventricle of mice. 2012, Study report. Institute of Pharmacology Biomedical Center, University of Tartu, Estonia.
 68. Francis B.M., Kim J., Barakat M.E., Fraenkl S., Yücel Y.H., Peng S. et al. Object recognition memory and BDNF expression are reduced in young TgCRND8 mice. *Neurobiol. Aging*, 2012. 33(3):555–563.