

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»

БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2005 г.
4 выпуска в год

2023, Том 19, № 2

Scientific Center of Biomedical Technologies
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

JOURNAL BIOMED

SCIENTIFIC JOURNAL

Published since 2005.
Quarterly.

2023, Vol. 19, No. 2

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-69-77>

РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ ОТКРЫТОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦАХ ПРЕПАРАТА ДИРЕКОРД

И.А. Помыткин^{1*}, В.В. Писарев², М.Е. Меркулов², С.М. Носков³, Н.Н. Каркищенко¹

¹ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

² ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»
119992, Российская Федерация, Москва, мкр. Ленинские горы, 1, стр. 75В

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России
150000, Российская Федерация, Ярославская обл., Ярославль, ул. Революционная, 5

Дирекорд — оригинальный препарат, содержащий действующее вещество дихолинсукцинат, улучшающее чувствительность инсулиновых рецепторов в нейронах к инсулину. Целью работы было изучение переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров дихолинсукцината при внутримышечном введении в клиническом исследовании I фазы на здоровых добровольцах. В исследование было рандомизировано 18 здоровых добровольцев (11 мужчин и 7 женщин), средний возраст — 30,4±7,8 года. На I этапе 6 добровольцам (группа 1) вводили исследуемый препарат через день с эскалацией дозы от 0,16 мг/кг/сут до 600 мг/сут. На II этапе 12 добровольцам (группа 2) однократно вводили исследуемый препарат в дозе 200 мг и этим же 12 добровольцам на III этапе вводили исследуемый препарат в дозе 600 мг/день (3×200 мг с интервалом 8 ч) в течение 7 дней. Популяция безопасности в данном исследовании включала всех рандомизированных добровольцев. Данные от 12 добровольцев (группа 2) были включены в расчёт фармакокинетических параметров препарата. Все добровольцы завершили все процедуры трёх этапов исследования в соответствии с протоколом. По данным клинического и лабораторного мониторинга, в исследовании не зарегистрировано нежелательных явлений. Препарат имел хорошую переносимость: признаков гиперемии, отёков и гематом в месте инъекции выявлено не было; жалоб на болезненность, зуд и жжение добровольцы не предъявляли. После однократного введения дихолинсукцината концентрация холина в кровотоке достигает максимального значения в среднем через 0,375±0,365 ч, период полувыведения составляет 1,271±1,071 ч. После многократного введения в дозе 600 мг/сут кумуляции действующего вещества не наблюдалось. На основании полученных данных можно сделать вывод, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для дальнейшего изучения в исследовании с участием пациентов.

Ключевые слова: Дирекорд — I фаза клинических исследований, дихолинсукцинат, нейрональный инсулин-сенситайзер, фармакокинетика, внутримышечное введение, переносимость, безопасность, последовательная эскалация дозы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: ООО «Эллара», 601122, Российская Федерация, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, 20.

Для цитирования: Помыткин И.А., Писарев В.В., Меркулов М.Е., Носков С.М., Каркищенко Н.Н. Результаты I фазы открытого клинического исследования на здоровых добровольцах препарата Дирекорд. *Биомедицина*. 2023;19(2):69–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-69-77>

Поступила 24.04.2023

Принята после доработки 15.05.2023

Опубликована 10.06.2023

RESULTS OF A PHASE I OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL OF DIREKORD IN HEALTHY VOLUNTEERS

Igor A. Pomytkin^{1*}, Vladimir V. Pisarev², Mikhail E. Merkulov², Sergey M. Noskov³,
Nikolay N. Karkischenko¹

¹ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

² Scientific and Production Center Probiotek
119992, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory Mcd., 1, Build. 75B

³ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
150000, Russian Federation, Yaroslavl Region, Yaroslavl, Revolutionnaya Str., 5

Direkord is an original drug containing the active substance of dicholine succinate, which enhances neuronal insulin sensitivity. In this work, we study the tolerability, safety, and pharmacokinetic parameters of dicholine succinate when administered intramuscularly in a phase I clinical trial in healthy volunteers. In total, 18 healthy volunteers – 11 men and 7 women – with a mean age of 30.4±7.8 years, were recruited into a randomized study. At stage I, 6 volunteers (group 1) received dicholine succinate intramuscularly every other day with a dose escalation from 0.16 mg/kg/day to 600 mg/day. At stage II, 12 volunteers (group 2) received dicholine succinate intramuscularly at a single dose of 200 mg, and then, at stage III, the same 12 volunteers received dicholinesuccinate at a dose of 600 mg/day (3 x 200 mg at an interval of 8 hours) for seven days. The safety population in this study included all randomized volunteers. Data from 12 volunteers (group 2) were included in the calculation of the pharmacokinetic parameters. All volunteers completed all procedures of the three research stages in accordance with the protocol. According to clinical and laboratory monitoring data, no adverse events were registered during the study. The drug was well tolerated, with no signs of hyperemia, edema, and bruising being observed at the injection site. The volunteers did not complain of pain, itching, and burning. After a single injection of dicholine succinate, the concentration of choline in the bloodstream reached its maximum value after an average of 0.375±0.365 hours with the half-life of 1.271±1.071 hours. After repeated administration at a dose of 600 mg per day, no cumulation of the active substance was observed. The data obtained have confirmed a good safety profile of Direkord; therefore, the drug can be recommended for further investigation in a study involving patients.

Keywords: Direkord — phase I clinical trial, dicholine succinate, neuronal insulin sensitizer, pharmacokinetics, intramuscular solution, tolerability, safety, sequential dose escalation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: “Ellara” LLC, 601122, Russian Federation, Vladimir Region, Petushinsky District, Pokrov, Franz Stollwerk Str., 20.

For citation: Pomytkin I.A., Pisarev V.V., Merkulov M.E., Noskov S.M., Karkischenko N.N. Results of a Phase I Open-Label Clinical Trial of Direkord in Healthy Volunteers. *Journal Biomed.* 2023;19(2):69–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-69-77>

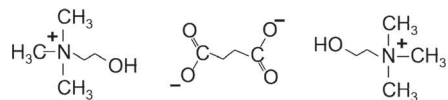
Submitted 24.04.2023

Revised 15.05.2023

Published 10.06.2023

Введение

Дирекорд — оригинальный препарат, содержащий в качестве действующего вещества дихолинсукцинат, соль холина и янтарной кислоты 2:1, имеющий структурную формулу:



Дихолинсукцинат в микромолярных концентрациях повышает чувствительность инсулиновых рецепторов в нейронах, повышая аутофосфорилирование рецептора в ответ на низкие субоптимальные дозы инсулина [8, 9]. Инсулиновые рецепторы широко распространены в центральной нервной системе (ЦНС), где инсулин регулирует множество процессов, включая поддержание энергетического метаболизма мозга [1, 2, 5]. Церебральная гипоксия вызывает массовый выброс глутамата в возбуждающих синапсах, явление т. н. глутаматной эксайтотоксичности, которая, помимо прочего, ведёт к острой инсулиновой резистентности — снижению биологического ответа на инсулин [3, 4, 6]. Поэтому поиск средств, улучшающих чувствительность нейронов к инсулину, может быть новым подходом к терапии гипоксических состояний и церебральной ишемии.

Доклинические исследования дихолинсукцината показали, что он проявляет защитное действие на биомоделях гипоксии и церебральной ишемии. В модели глобальной ишемии на крысах дихолинсукцинат предотвращал падение энергетического метаболизма в мозге, снижая скорость падения уровней АТФ и фосфокреатина в мозге по данным ^{31}P ЯМР *in vivo* [7]. В модели хронической церебральной гипоперфузии на крысах дихолинсукцинат предотвращал снижение когнитивных функций и уровня N-ацетиласпартата, маркера выживаемости нейронов в мозге, по данным ^1H ЯМР

in vivo [8]. Всё это указывает на потенциал дихолинсукцината как нового средства лечения церебральной ишемии.

Целью работы было изучение переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров препарата Дирекорд при внутримышечном введении в клиническом исследовании I фазы на здоровых добровольцах.

Материалы и методы

Открытое, с последовательной эскалацией дозы, исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата Дирекорд проведено на базе ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» (г. Ярославль) с участием клинической лаборатории «МедИнКом» (г. Ярославль) и биоаналитической лаборатории НПЦ «Пробиотек» (г. Москва) с 01.08.2016 по 27.12.2016. Клиническое исследование I фазы проводили в соответствии с утверждённым протоколом и этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, трёхсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ: Конституция РФ; Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» от 27.09.2005 № 232-ст; Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»; Постановление Правительства РФ от 18.05.2011 № 393 «О внесении изменений в типовые правила

обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»; Разрешение № 287 на проведение клинического исследования от 25.04.2016, выданное Минздравом России; дополнения к Разрешению № 287 — Письмо Минздрава России № 4016394-20-1/ДР от 12.07.2016. Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок пациента с формой информированного согласия на участие в исследовании и образец Индивидуальной регистрационной карты были одобрены Локальным этическим комитетом ГБУЗ ЯО «КБ № 3» до начала включения добровольцев в исследование (Протокол заседания ЛЭК № 63 от 12.07.2016). Всем добровольцам в ходе разъяснительной беседы и в письменной форме была предоставлена исчерпывающая информация, касающаяся всех аспектов проводимого исследования.

Критерии отбора. В исследовании участвовали 18 здоровых добровольцев. Главным критерием включения был верифицированный диагноз «здоров», который определялся как отсутствие отклонений, выявленных при подробном медицинском анамнезе, полном врачебном осмотре, включающем измерение АД и ЧСС, температуры тела, ЭКГ в 12 отведениях и по результатам клинических лабораторных исследований. В исследование не включались добровольцы, имевшие гиперчувствительность к янтарной кислоте, препаратам, содержащим холин, агонистам и антагонистам холинэргической системы; а также тяжёлые реакции гиперчувствительности в анамнезе, вне зависимости от причины их вызвавшей.

План исследования. Добровольцы были случайным образом распределены в две группы (рис. 1). На I этапе 6 добровольцам (группа 1) многократно вводили исследуемый препарат, через день с эскалацией дозы от 0,16 мг/кг/сут до 600 мг/сут. На II этапе 12 добровольцам (группа 2)

однократно вводили исследуемый препарат в дозе 200 мг. На III этапе этим же 12 добровольцам ежедневно в течение 7 дней вводили исследуемый препарат в дозе 600 мг/сут (3×200 мг с интервалом 8 ч). Популяция безопасности в данном исследовании включала всех рандомизированных добровольцев. Данные от 12 добровольцев (группа 2), полученные на II и III этапах исследования, были включены в расчёт фармакокинетических параметров.

Исследование фармакокинетики. Концентрация холина в плазме крови добровольцев измерялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием, предел обнаружения — 0,1 мкг/мл. Эндогенный холин (базовая линия) измерялся в плазме крови каждого добровольца до введения препарата в точке $-0,5$ ч на II этапе исследования. Абсолютные и скорректированные на базовую линию значения концентраций холина в плазме крови после однократного и многократного введения дихолинсукцината использовались для расчёта следующих фармакокинетических параметров:

C_{max} (мкг/мл) — максимальная концентрация вещества в плазме крови добровольца после внутримышечного введения;

TC_{max} (ч) — время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови добровольца после внутримышечного введения;

AUC_{0-t} (мкг·ч/мл) — площадь под фармакокинетической кривой после внутримышечного введения до времени отбора последнего образца крови t ;

$AUC_{0-\infty}$ (мкг·ч/мл) — площадь под фармакокинетической кривой после внутримышечного введения до бесконечности, рассчитанная как $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$, где C_t — это последняя измеренная концентрация вещества в плазме крови;

$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ (%) — отношение значений AUC_{0-t} к $AUC_{0-\infty}$, выраженное в процен-

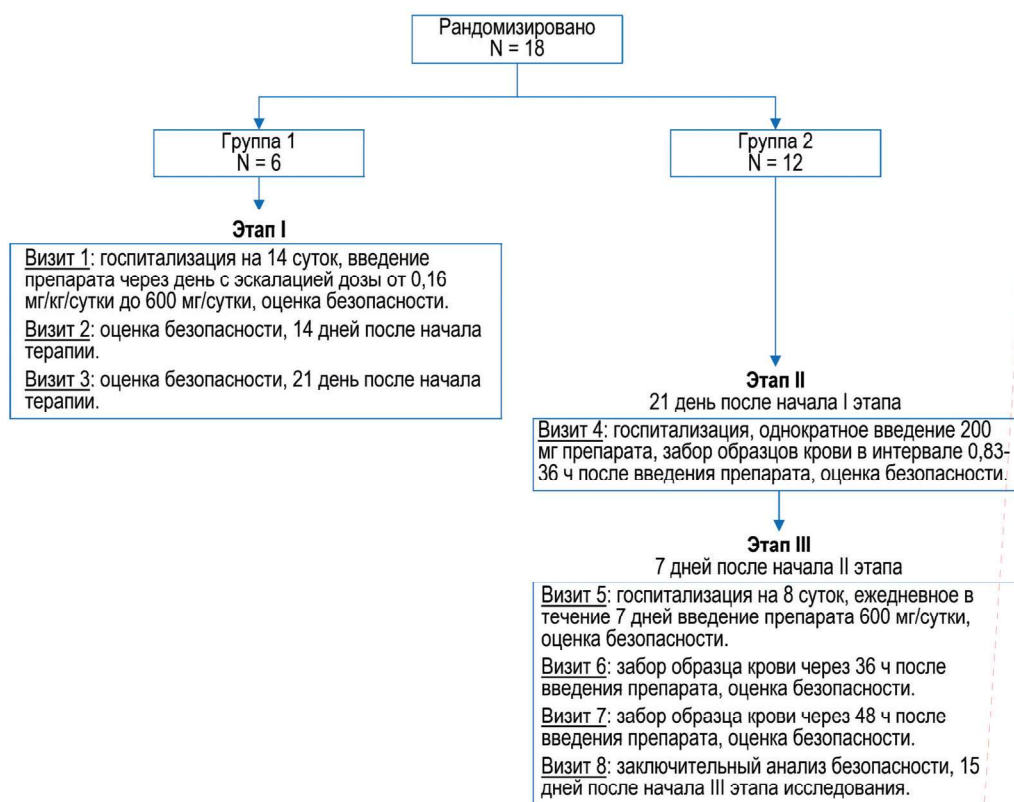


Рис. 1. План исследования.
 Fig. 1. Research design.

тах, определяется как индикатор достаточности времени отбора образцов крови;

C_{max}/AUC_{0-t} ($ч^{-1}$) — относительная скорость всасывания в системный кровоток;

$T_{1/2}$ (ч) — период полувыведения; рассчитывается как натуральный логарифм $\ln 2/k_{el}$;

k_{el} ($ч^{-1}$) — константа скорости элиминации представляет собой долю вещества, элиминируемую из кровотока в единицу времени;

C_{min} (мкг/мл) — значение концентрации вещества в плазме крови добровольца в конце интервала дозирования;

AUC_{τ} (мкг·ч/мл) — площадь под фармакокинетической кривой в пределах интервала дозирования (рассчитывается по методу трапеций).

Оценка безопасности. Регистрация нежелательных явлений (НЯ), связанных, по мнению исследователя, с применением исследуемого препарата, проводилась на протяжении всего исследования. Основным параметром безопасности была доля добровольцев с выявленными НЯ. Дополнительные параметры безопасности включали процентное соотношение добровольцев, которые прекратили участие в исследовании, и процентное соотношение добровольцев, которые прекратили участие в исследовании из-за НЯ. Изучение безопасности включало регистрацию НЯ; сбор медицинского анамнеза и регулярное обновление данных в ходе исследования; лабораторные анализы крови и мочи; измерение основных жизненных показателей (АД, ЧСС и температуры тела); физикальное

Таблица 1. Исходная характеристика добровольцев
Table 1. Baseline characteristics of volunteers

Показатель	Группа 1 + группа 2 (n=18)
Женщины / мужчины	11 / 7
Возраст, годы (M±s)	30,4±7,8
Масса тела, кг (M±s)	70,9±8,5
Рост, м (M±s)	1,73±0,07
Индекс массы тела, кг/м ² (M±s)	23,6±1,8

обследование, включая осмотр места введения; электрокардиографию в 12-ти стандартных отведениях. Отдельно оценивалось холинергическое действие исследуемого препарата: влияние на сердечный ритм, артериальное давление, ЦНС и желудочно-кишечный тракт.

Статистический анализ. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее, s — стандартное отклонение, n — объём анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости. Расчёт фармакокинетических параметров осуществлялся с использованием валидированного программного обеспечения Phoenix WinNonLin (Версия 7.0). Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 19.0.

Результаты и их обсуждение

Исходные характеристики добровольцев суммированы в табл. 1.

Фармакокинетика препарата. Базовый эндогенный уровень холина в плазме крови добровольцев до введения препарата в точке $-0,5$ ч на II этапе исследования составил в среднем $0,734 \pm 0,132$ мкг/мл. Кинетические кривые концентраций холина в плазме крови после однократного (II этап) и многократного (III этап) внутримышечного введения дихолинсукцината в дозе 200 мг с корректировкой на уровень эндогенного холина представлены на рис. 2.

После однократного внутримышечного введения препарата действующее вещество быстро всасывалось со средней скоростью $0,433 \pm 0,381$ ч⁻¹. Максимальная концентрация C_{max} в плазме была достигнута через $0,375 \pm 0,365$ ч и составила $0,990 \pm 0,557$ мкг/мл с поправкой на базовый уровень холина в плазме. Средние значения k_{el} и $T_{1/2}$ ($1,211 \pm 1,127$ ч⁻¹ и $1,27 \pm 1,07$ ч соответственно) свидетельствуют о быстрой элиминации холина из кровотока. Площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} основной параметр биодоступности препарата, после корректировки на базовую линию составила $3,549 \pm 2,857$ мкг·ч/мл.

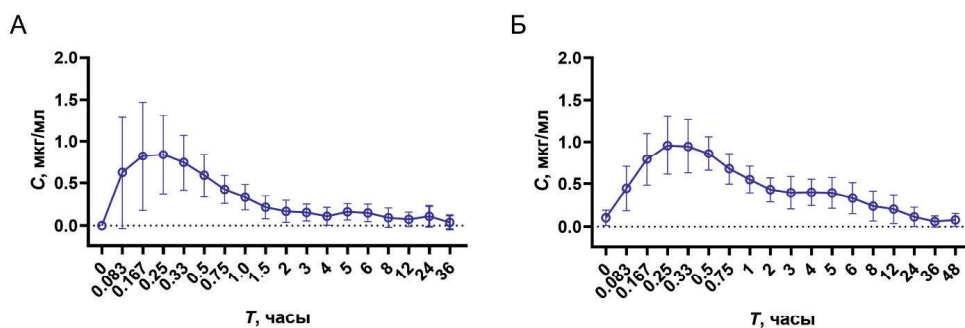


Рис. 2. Кинетические кривые концентраций холина в плазме крови добровольцев: А — после однократного внутримышечного введения дихолинсукцината в дозе 200 мг (II этап); Б — после многократного внутримышечного введения дихолинсукцината в дозе 200 мг (на 7-й день III этапа). $M \pm s$ (n=12).

Fig. 2. Kinetic curves of choline concentrations in the blood plasma of volunteers: А — after a single intramuscular injection of dicholinesuccinate at a dose of 200 mg (stage II); Б — after repeated intramuscular administration of dicholinesuccinate at a dose of 200 mg (on day 7 of stage III). $M \pm s$ (n=12).

Фармакокинетические параметры дихолинсукцината (оценка по холину) после однократного внутримышечного введения в дозе 200 мг (II этап) представлены в табл. 2.

Фармакокинетические параметры дихолинсукцината (оценка по холину) в плазме крови добровольцев, получавших ежедневно внутримышечно дихолинсукцинат в дозе 600 мг (3×200 мг с перерывом 8 ч) в течение 7-ми дней, рассчитанные на основе последнего внутримышечного введения в дозе 200 мг (на 7-й день III этапа), представлены в табл. 3.

После многократного внутримышечного введения дихолинсукцината в течение 7-ми дней в дозе 600 мг/сут концентрация вещества в плазме крови в конце интервала дозирования C_{min} составляла $0,103 \pm 0,089$ мкг/мл (интервал — $0,000-0,253$ мкг/мл), что свидетельствует об отсутствии накопления холина в кровотоке. Средние значения C_{max} холина после многократного и однократного введений исследуемого препарата ($1,066 \pm 0,331$ и $0,990 \pm 0,557$ мкг/мл соответственно) практически не отличались между собой. Средние значения площади под кривой AUC_{τ} в интервале дозирования ($\tau=8$ ч) после многократного введения препарата составляли $3,324 \pm 1,061$ мкг·ч/мл, что также не отличалось от AUC_{0-t} $3,549 \pm 2,857$ мкг·ч/мл после однократного введения препарата. В совокупности эти результаты свидетельствуют об отсутствии кумуляции дихолинсукцината при многократном введении в дозе 600 мг/сут.

Оценка безопасности. Популяция безопасности в данном исследовании включала всех рандомизированных добровольцев — 18 чел. Все добровольцы завершили исследование в соответствии с Протоколом. Соответственно, процентное соотношение добровольцев, которые прекратили участие в исследовании, составило 0,0%; процентное соотношение добровольцев, которые прекратили участие в исследовании

Таблица 2. Фармакокинетические параметры после однократного внутримышечного введения дихолинсукцината здоровым добровольцам (II этап)

Table 2. Pharmacokinetic parameters after a single intramuscular injection of dicholine succinate in healthy volunteers (stage II)

Параметр	Среднее значение±SD (n=18)
C_{max} , мкг/мл	$0,990 \pm 0,557$
TC_{max} , ч	$0,375 \pm 0,365$
AUC_{0-t} , мкг·ч/мл	$29,213 \pm 6,980$
$AUC_{0-\infty}$, мкг·ч/мл	$3,549 \pm 2,857$
$AUC_{0-\infty} / AUC_{0-t}$, %	$99,97 \pm 0,09$
C_{max} / AUC_{0-t} , ч ⁻¹	$0,433 \pm 0,381$
K_{el} , ч ⁻¹	$1,211 \pm 1,127$
$T_{1/2}$, ч	$1,271 \pm 1,071$

Примечание: параметры рассчитаны на основании изменений концентрации холина после введения дихолинсукцината с поправкой на базовый уровень холина в плазме.

Note: the parameters are calculated based on changes in the concentration of choline after administration of dicholine succinate, adjusted for the baseline level of choline in plasma.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры дихолинсукцината (оценка по холину) после многократного внутримышечного введения здоровым добровольцам (III этап)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of dicholine succinate (estimated by choline) after repeated intramuscular administration in healthy volunteers (stage III)

Параметр	Среднее значение±SD (n=18)
C_{max} , мкг/мл	$1,066 \pm 0,331$
TC_{max} , ч	$0,34 \pm 0,103$
C_{min} , мкг/мл	$0,103 \pm 0,089$
AUC_{τ} ($\tau=8$ ч), мкг·ч/мл	$3,324 \pm 1,061$

Примечание: параметры рассчитаны на основании изменений концентрации холина после введения дихолинсукцината с поправкой на базовый уровень холина в плазме.

Note: the parameters are calculated based on changes in the concentration of choline after administration of dicholine succinate, adjusted for the baseline level of choline in plasma.

из-за нежелательных явлений, составило 0,0%. Для всех добровольцев основные жизненные показатели, результаты физикального осмотра, ЭКГ в 12-ти отведениях, а также значения лабораторных параметров крови

и мочи были в пределах нормы как на этапе скрининга, так и в ходе исследования. Нежелательных явлений у добровольцев популяции безопасности в ходе исследования не зарегистрировано. Доля добровольцев с выявленными нежелательными явлениями, связанными, по мнению исследователя, с применением исследуемого препарата, включая изменения со стороны внутренних органов и систем, лабораторных показателей, изменений ЭКГ, локальные изменения при объективном исследовании за весь период исследования, составила 0,0%. Переносимость препарата была хорошей: признаков гиперемии, отёков и гематом в месте инъекций выявлено не было, жалоб на болезненность, зуд и жжение добровольцы не предъявляли.

Выводы

1. Результаты открытого, с последовательной эскалацией дозы, клинического исследования безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата Дирекорд (действующее вещество — ди-

холинсукцинат) у здоровых добровольцев показали, что препарат в дозе 600 мг/сут обладает высоким профилем безопасности и может быть рекомендован для дальнейшего изучения в исследовании с участием пациентов.

2. После однократного внутримышечного введения препарата Дирекорд в дозе 200 мг здоровым добровольцам действующее вещество достигает максимальной концентрации в кровотоке в среднем через 22,5 мин и выводится со средним периодом полувыведения 76 мин.

3. Многократное внутримышечное введение препарата Дирекорд здоровым добровольцам в суточной дозе 600 мг не приводит к кумуляции препарата.

4. У добровольцев популяции безопасности в ходе данного исследования не зарегистрировано нежелательных явлений.

5. Препарат хорошо переносится: признаков гиперемии, отёков и гематом в месте инъекций выявлено не было, жалоб на болезненность, зуд и жжение добровольцы не предъявляли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Помыткин И.А., Красильникова И.А., Пинелис В.Г., Каркищенко Н.Н. Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулиновой резистентности. *Биомедицина*. 2018;14(3):17–34. [Pomytkin I.A., Krasil'nikova I.A., Pinelis V.G., Karkischenko N.N. Insulinovyy retseptor v mozge: novaya mishaen' v lechenii tsentral'noy insulinovoy rezistentnosti [Insulin signaling system in the brain: New target in the treatment of central insulin resistance]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2018;14(3):17–34. (In Russian)].
2. Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J. Neurosci.* 1999;19(17):7300–7308. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-17-07300.1999.
3. Krasil'nikova I., Surin A., Sorokina E., Fisenko A., Boyarkin D., Balyasin M., Demchenko A., Pomytkin I., Pinelis V. Insulin protects cortical neurons against glutamate excitotoxicity. *Front. Neurosci.* 2019;13:1027. DOI: 10.3389/fnins.2019.01027.
4. Pinelis V., Krasilnikova I., Bakaeva Z., Surin A., Boyarkin D., Fisenko A., Krasilnikova O., Pomytkin I. Insulin diminishes superoxide increase in cytosol and mitochondria of cultured cortical neurons treated with toxic glutamate. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20):12593. DOI: 10.3390/ijms232012593.
5. Pomytkin I., Costa-Nunes J.P., Kasatkin V., Veniaminova E., Demchenko A., Lyundup A., Lesch K.P., Ponomarev E.D., Strekalova T. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci. Ther.* 2018;24(9):763–774. DOI: 10.1111/cns.12866.
6. Pomytkin I., Krasil'nikova I., Bakaeva Z., Surin A., Pinelis V. Excitotoxic glutamate causes neuronal insulin resistance by inhibiting insulin receptor/Akt/mTOR pathway. *Mol. Brain.* 2019;12(1):112. DOI: 10.1186/s13041-019-0533-5.
7. Pomytkin I.A., Semenova N.A. Study of the effect of preconditioning with succinic acid salt of choline (1:2) on the disturbances of energy metabolism in the brain during ischemia by ³¹P NMR *in vivo*. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2005;403:289–292. DOI: 10.1007/s10628-005-0094-7.
8. Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevych T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Semenova N.A., Zakharova E.I.,

Pomytkin I.A. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol.* 2008;8:1. DOI: 10.1186/1471-2210-8-1.

9. Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Pomytkin I.A. Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons. *BMC Neurosci.* 2007;8:84. DOI: 10.1186/1471-2202-8-84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Помыткин Игорь Анатольевич*, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Igor A. Pomytkin*, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Писарев Владимир Викторович, к.х.н., ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»;
e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Vladimir V. Pisarev, Cand. Sci. (Chem.), Scientific and Production Center Probiotek;
e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Меркулов Михаил Евгеньевич, ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»;
e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru

Mikhail E. Merkulov, Scientific and Production Center Probiotek;
e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: Noskov03@gmail.com

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russia;
e-mail: Noskov03@gmail.com

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author