

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2074-5982 (print)
ISSN 2713-0428 (online)

БИОМЕДИЦИНА

SCIENTIFIC JOURNAL

JOURNAL BIOMED

Том (Vol.) 19
2023

3



ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»

БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2005 г.
4 выпуска в год

2023, Том 19, №3

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. 3



РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИРЕКОРД: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ, С ПАРАЛЛЕЛЬНЫМИ ГРУППАМИ, ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПОДБОРУ ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКИ И ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

И.А. Помыткин^{1,*}, В.В. Писарев², М.Е. Меркулов², Е.Б. Кузнецова³, Е.А. Салина³,
А.Ю. Малыгин⁴, 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 «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, Российская Федерация, Саратовская обл., Саратов, ул. Большая Казачья, 112

⁴ ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2»
150030, Российская Федерация, Ярославская обл., Ярославль, Суздальское ш., 39

Дирекорд — оригинальный препарат, содержащий действующее вещество дихолинсукцинат, улучшающее чувствительность инсулиновых рецепторов в нейронах к инсулину. Целью работы был подбор оптимальной дозировки и изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. 132 пациента после первого ишемического инсульта в каротидной системе, подтвержденного компьютерной или магнитно-резонансной томографией, с давностью инсульта от 3 нед. до 2 мес., средний возраст — 64,35±8,03 года, рандомизировали в три терапевтические группы. В первой группе (n=44) пациентам вводили внутримышечно Дирекорд в дозе 400 мг/сут., во второй (n=44) — Дирекорд в дозе 600 мг/сут. и в третьей — плацебо в течение двух недель. Ответом на терапию считалось улучшение неврологического статуса, функционального состояния и когнитивных функций пациентов: как минимум двукратное снижение общего счёта по шкале NIHSS, общий счёт по шкале Бартел ≥95, общий счёт по шкале MoCA ≥26. Через 4 недели после начала исследования в первой группе на терапию ответили 15 (34,1%) пациентов, во второй группе — 19 (43,2%), в третьей группе — 8 (18,2%) пациентов. Анализ с использованием точного критерия Фишера выявил статистически значимое отличие между группами (p=0,036). Эти результаты позволяют утверждать, что препарат статистически и клинически значимо превосходит плацебо при двухнедельной внутримышечной терапии в дозе 600 мг/сут. у пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе в раннем восстановительном периоде. Профиль безопасности препарата Дирекорд при использовании в различных режимах терапии не отличается от такового для плацебо. Предполагается, что исследование III фазы позволит подтвердить полученные в данном исследовании предварительные результаты.

Ключевые слова: Дирекорд, дихолинсукцинат, нейрональный инсулин-сенситайзер, клиническое исследование II фазы, ишемический инсульт, ранний восстановительный период

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., Кузнецова Е.Б., Салина Е.А., Мalyгин А.Ю., Каркищенко Н.Н. Результаты клинического исследования II фазы лекарственного препарата Дирекорд: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами, проспективное исследование по подбору оптимальной дозировки и изучению эффективности, безопасности и переносимости у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. *Биомедицина*. 2023;19(3):87–96. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-87-96>

Поступила 26.07.2023

Принята после доработки 31.07.2023

Опубликована 10.09.2023

PHASE II CLINICAL TRIAL OF DIREKORD: RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, AND PROSPECTIVE STUDIES TO SELECT OPTIMAL DOSAGE AND TO STUDY THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD

Igor A. Pomytkin^{1,*}, Vladimir V. Pisarev², Mikhail E. Merkulov², Elena B. Kuznetsova³, Ekaterina A. Salina³, Alexander Yu. Malygin⁴, 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 Microdistrict, 1, building 75B

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health Care of Russia 410012, Russian Federation, Saratov Region, Bolshaya Kazachia Str., 112

⁴ Yaroslavl Clinical Hospital No. 2 150030, Russian Federation, Yaroslavl Region, Yaroslavl, Suzdalskoe Highway, 39

Direkord is an original drug containing the active substance of dicholine succinate, which improves the sensitivity of insulin receptors in neurons to insulin. The aim of the work was to select an optimal dosage and to study the efficacy, safety, and tolerability of Direkord, a solution for intramuscular injection, in ischemic stroke patients in the early recovery period. In total, 132 patients after the first ischemic stroke in the carotid system, confirmed by computed or magnetic resonance imaging, with the stroke remoteness from 3 weeks to 2 months and the mean age of 64.35±8.03 years, were randomized into three treatment groups. Patients in the first (n=44) and second (n=44) groups received Direkord intramuscularly for two weeks at a dose of 400 mg/day and 600 mg/day, respectively. Patients in the third group received placebo. The treatment response was assessed in terms of improved neurological status, functional state, and cognitive functions, including at least a two-fold decrease in the total score on the NIHSS scale, the total score on the Barthel scale ≥95, and the total score on the MoCA scale ≥26. Four weeks after the onset of the study, 34.1, 43.2, and 18.2% of the patients responded to therapy in the first, second, and third group, respectively. An analysis based on the Fisher's exact test revealed a statistically significant difference between the groups (p=0.036). These results suggest that Direkord is statistically and clinically significantly superior

to placebo at a two-week intramuscular therapy at a dose of 600 mg/day in patients with ischemic carotid stroke in the early recovery period. The safety profile of Direkord when used in various therapy regimens does not differ from that of placebo. The phase III study should confirm the preliminary results obtained in the current work.

Keywords: Direkord, dicholinsuccinate, neuronal insulin sensitizer, phase II clinical trial, ischemic stroke, early recovery period

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

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

For citation: Pomytkin I.A., Pisarev V.V., Merkulov M.E., Kuznetsova E.B., Salina E.A., Malygin A.Yu., Karkischenko N.N. Phase II Clinical Trial Of Direkord: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, and Prospective Studies to Select the Optimal Dosage and Study the Efficacy, Safety, and Tolerability in Ischemic Stroke Patients in the Early Recovery Period. *Journal Biomed.* 2023;19(3):87–96. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-87-96>

Submitted 26.07.2023

Revised 31.07.2023

Published 10.09.2023

Введение

Дирекорд — оригинальный препарат, содержащий в качестве действующего вещества дихолинсукцинат, соль холина и янтарной кислоты 2:1. Дихолинсукцинат — доказанный в доклинических исследованиях нейрональный инсулин-сенситайзер, повышающий чувствительность инсулиновых рецепторов в нейронах к низким субоптимальным концентрациям инсулина [5–7]. Ишемический инсульт сопровождается постинсультной инсулиновой резистентностью — сниженным биологическим ответом на эндогенный инсулин [1–4]. Статистически значимая положительная корреляция между индексом инсулиновой резистентности HOMA-IR и значениями шкалы тяжести инсульта NIHSS наблюдалась у пациентов без диабета, перенёвших ишемический инсульт, причём пациенты с высокими значениями индекса HOMA-IR имели повышенный риск неблагоприятного клинического исхода. Поэтому разработка средств, улучшающих чувствительность к инсулину в постинсультном периоде, является обоснованным подходом к лечению ишемического инсульта.

Ранее результаты первой фазы клинических исследований показали, что препарат

Дирекорд обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для дальнейшего изучения в исследовании с участием пациентов.

Целью работы был подбор оптимальной дозировки и изучение эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Дирекорд, р-р для внутримышечного введения, у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы

Место проведения и регламентирующие документы

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами, проспективное исследование по подбору оптимальной дозировки и изучению эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Дирекорд, р-р для внутримышечного введения, у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде было проведено с 12.11.2018 по 15.06.2019 г. в трёх клинических центрах, одобренных Минздравом России: государственном учреждении здравоохранения «Саратовская

городская клиническая больница № 9» (ГУЗ СГКБ № 9, г. Саратов), государственном учреждении здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2» (ГБУЗ ЯО «КБ № 2», г. Ярославль) и государственном бюджетном учреждении здравоохранения Тверской области «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр» (ГБУЗ ТО «ОКЛРЦ», г. Тверь). Клиническое исследование II фазы проводили в соответствии с утверждённым протоколом и этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, международными принципами Надлежащей клинической практики (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»; Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»; Приказ Росздравнадзора № 1071 от 15.02.2017 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»; Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»; Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение ЕАЭС от 03.11.2016 № 78); Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС (Решение ЕАЭС от 03.11.2016 № 79); Решение ЕАЭС

№ 87 об утверждении правил фармаконадзора; 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 № 14 от 17.01.2018 на проведение клинического исследования, выданное Минздравом России. Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок пациента с формой информированного согласия на участие в исследовании и образец Индивидуальной регистрационной карты были одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами медицинских организаций. Всем добровольцам в ходе разъяснительной беседы и в письменной форме была предоставлена исчерпывающая информация, касающаяся всех аспектов проводимого исследования.

Критерии отбора

В исследовании участвовали 132 пациента, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет включительно, после первого ишемического инсульта в каротидной системе, подтверждённого компьютерной или магнитно-резонансной томографией, с давностью инсульта не менее 3 недель и не более 2 мес. от момента появления неврологической симптоматики, с оценкой по шкале тяжести инсульта NIHSS от 3 до 8 баллов включительно, оценкой по шкале когнитивных функций MoCA менее 24 баллов, при наличии письменного информированного согласия, подписанного пациентом или его законным представителем, а также готовые и способные к заполнению необходимых шкал и выполнению графика посещений. Критериями невключения были геморрагический инсульт, тотальная афазия, наличие возникших до инсульта сопутствующих заболеваний, таких как значимое ограничение двигательной активности, психические заболевания, деменция; неврологические заболевания, такие, как эпи-

лепсия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз; декомпенсированный сахарный диабет, алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе, почечная недостаточность, тяжёлая печёночная недостаточность или аномальные значения лабораторных показателей на скрининге, тяжёлые сердечно-сосудистые или церебро-сосудистые заболевания в анамнезе, системное инфекционное заболевание, неконтролируемая артериальная гипертензия с высокими показателями артериального давления выше 220/110 мм рт. ст. Кроме того, в исследование не включались женщины с сохранённым потенциалом деторождения; лица с известной гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата; а также лица, принимавшие участие в исследовании любого экспериментального или зарегистрированного лекарственного препарата, изделия медицинского назначения или биологического агента в течение 1 мес. до момента включения.

Исследуемый препарат

В исследовании использован оригинальный препарат Дирекорд производства ООО «Эллара» (Россия), р-р для внутримышечного введения, действующее вещество — дихолинсукцинат, 100 мг/мл. Химическое наименование: N-(2-гидроксиэтил)-N,N,N-триметиламмония сукцинат (2:1).

План исследования

Пациенты, прошедшие стадию скрининга и подписавшие информированное согласие, были рандомизированы в три группы по 44 пациента и получали Дирекорд внутримышечно по 200 мг (2 мл) два раза в день в течение 14 дней (группа 1); Дирекорд внутримышечно по 200 мг (2 мл) три раза в день в течение 14 дней (группа 2); или плацебо внутримышечно по 200 мг (2 мл) три раза в день в течение 14 дней (группа 3). Чтобы соблюсти маскировку, пациенты группы 1 дополнительно получали одну инъекцию плацебо в день. План исследования показан на рисунке.

Оценка эффективности

Первичной конечной точкой эффективности была выбрана доля пациентов, ответивших на проводимую терапию. Ответом на терапию считается улучшение функционального состояния, когнитивных функций и неврологического статуса пациентов: как минимум двукратное снижение общего счёта по шкале тяжести инсульта NIHSS, общий счёт по шкале Бартел ≥ 95 , общий счёт по шкале MoCA ≥ 26 .

Оценка безопасности

Безопасность терапии оценивалась по частоте нежелательных явлений (НЯ); динамике жизненно важных показателей; динамике лабораторных параметров; ЭКГ в 12 отведениях и данным физикального осмотра.

Статистический анализ

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее, s — стандартное отклонение, n — объём анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости. Критерии Шапиро — Уилка либо Колмогорова — Смирнова применялись для выбора параметрических или непараметрических методов анализа. При оценке эффективности терапии первичная точка анализировалась с помощью точного критерия Фишера на основе статистической гипотезы, что терапия с применением исследуемого препарата не превосходит по эффективности терапию плацебо. Показатели безопасности, а также их изменения представлены с помощью описательной статистики по визитам и терапевтическим группам. Сравнение по визитам между группами проводилось на основе критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Средние значения количественных показателей безопасности (жизненные показатели, результаты общего и биохимического анализа крови), а также их средние изменения по сравнению с исходными значениями сравнивались между группами с помощью однофакторного ана-

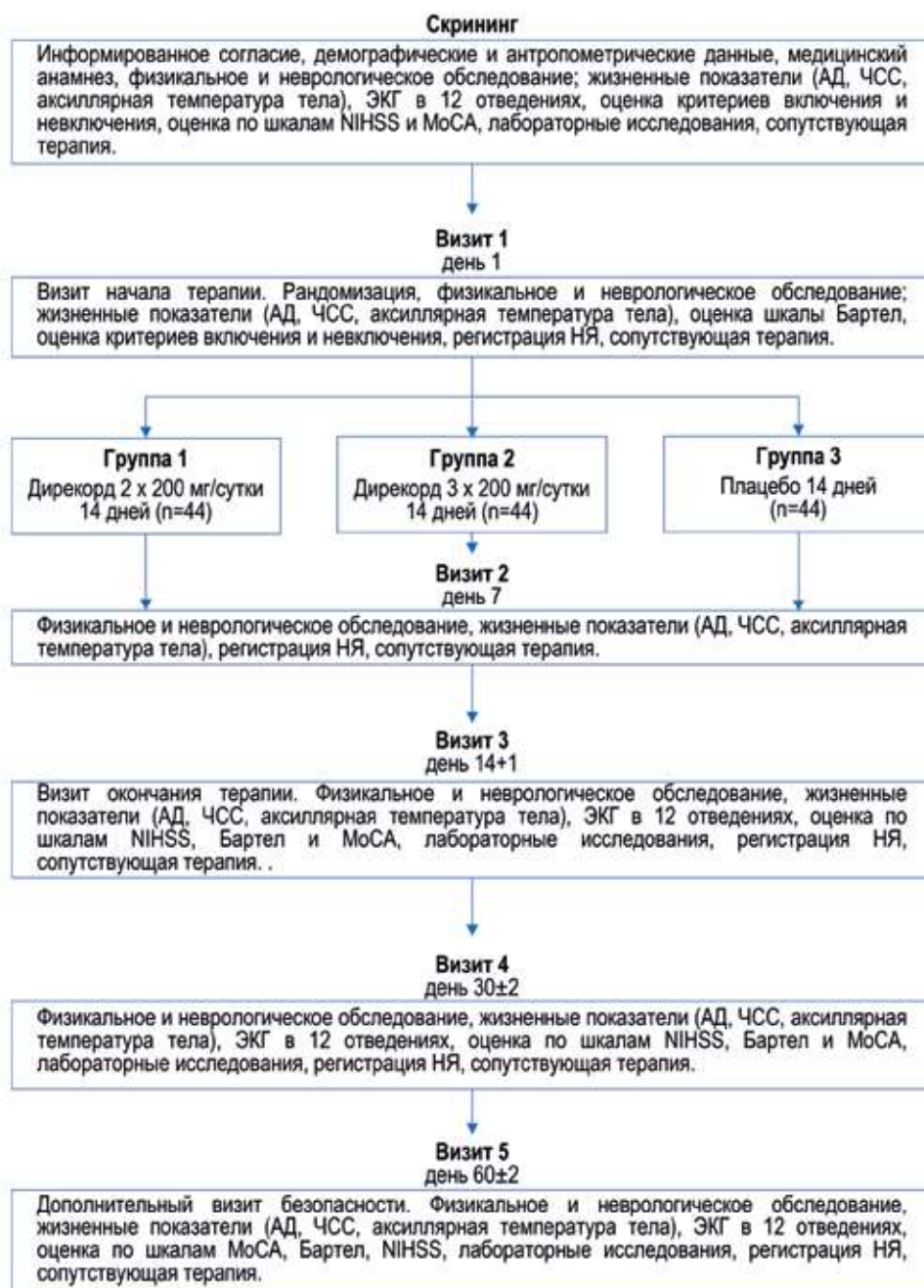


Рис. План исследования
Fig. Study plan

лиза ANOVA с терапией в качестве фактора. Динамика количественных показателей безопасности относительно исходных значений оценивалась и сравнивалась для препарата исследования и плацебо с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями. Критический уровень значимости принимался равным 5%. Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета R 3.4.

Результаты и их обсуждение

Исходные демографические и антропометрические характеристики пациентов суммированы в табл. 1. Критерий χ^2 не выявил статистически значимых различий между группами по распределению мужчин и женщин ($p > 0,05$). Дисперсионный анализ ANOVA с терапией в качестве фактора не выявил статистически значимых различий между терапевтическими группами ($p > 0,05$) ни по одному из следующих показателей: возраст, масса тела, рост и индекс массы тела (ИМТ). Сопутствующую терапию получали 100% пациентов во всех трёх терапевтических группах.

Анализ первичной конечной точки эффективности

Первичная конечная точка анализировалась сразу после окончания терапии (визит 3) и через 2 недели после её окончания (визит 4). На визите 3 ни один пациент ни в одной из исследуемых групп не ответил на терапию, исходя из заданных критериев ответа. Однако на визите 4 было зафиксировано, что в группе 1 (Дирекорд, 2×200 мг/сут.) на терапию ответили 15 (34,1%) пациентов, в группе 2 (Дирекорд, 3×200 мг/сут.) — 19 (43,2%) и в группе 3 (Плацебо) — 8 (18,2%) пациентов (табл. 2). Точный критерий Фишера выявил статистически значимое отличие между группами ($p = 0,036$). Таким образом, отвергается нулевая гипотеза о том, что Дирекорд не превосходит по эффективности плацебо в лечении пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

Наибольшее количество пациентов, ответивших на терапию, было выявлено в группе тех, кто получал Дирекорд в дозе 600 мг/сут., — на 25% больше, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Данный

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Показатель	Группы		
	Дирекорд, 2×200	Дирекорд, 3×200	Плацебо
Пол: женщины / мужчины	26 / 18	20 / 14	18 / 26
Возраст, лет ($M \pm s$)	66,52±7,12	62,82±8,27	63,70±8,32
Масса тела, кг ($M \pm s$)	76,90±11,11	77,99±10,12	78,84±12,38
Рост, м ($M \pm s$)	1,65±0,07	1,70±0,07	1,69±0,06
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm s$)	28,16±4,24	27,14±3,99	27,60±4,37

Таблица 2. Распределение пациентов, ответивших на терапию, на визите 4
Table 2. Distribution of patients who responded to therapy at visit 4

Показатель	Результат	Группы					
		Дирекорд, 2 × 200 мг/сут.		Дирекорд, 3 × 200 мг/сут.		Плацебо	
		n	%	n	%	n	%
Пациент ответил на проводимую терапию	Нет	29	65,9	25	56,8	36	81,8
	Да	15	34,1	19	43,2	8	18,2

результат позволяет утверждать, что препарат Дирекорд статистически и клинически значимо превосходит плацебо при лечении ишемического инсульта в каротидной системе в раннем восстановительном периоде.

Оценка безопасности

В исследовании было отмечено 6 НЯ у 6 (13,6%) пациентов в группе 1 (Дирекорд, 2×200 мг/сут.), 3 НЯ у 3 (6,8%) пациентов в группе 2 (Дирекорд, 3×200 мг/сут.) и 5 НЯ у 5 (11,4%) пациентов в группе плацебо. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p=0,682$, точный критерий Фишера). Все нежелательные явления, возникшие у пациентов в ходе исследования, были лёгкой степени тяжести и завершились к моменту окончания исследования. Ни одно из НЯ не потребовало отмены исследуемых препаратов или изменения режима терапии. В группе 1 были зарегистрированы следующие НЯ: боль в животе — 2 (4,5%), гипертонический криз — 2 (4,5%), ОРВИ — 1 (2,3%), острый ринит — 1 (2,3%). В группе 2 были зарегистрированы следующие НЯ: анемия — 1 (2,3%), головная боль — 2 (4,5%). В группе 3 были зарегистрированы следующие НЯ: боль при введении препарата — 1 (2,3%), головная боль — 1 (2,3%), головокружение — 1 (2,3%), острый ринит — 1 (2,3%), повышение артериального давления — 1 (2,3%).

Случаев смерти и серьёзных НЯ в ходе исследования не было.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с терапией в качестве фактора не выявил статистически значимых различий средних изменений показателей как общего анализа крови, так и биохимического анализа крови между группами ($p>0,05$).

Точный критерий Фишера показал, что распределение оценок норма/отклонения для значений показателей общего анализа крови и анализа мочи по визитам статистически значимо не отличалось между группами ($p>0,05$).

Дисперсионный анализ ANOVA показал статистически значимое снижение средних значений систолического ($p<0,001$) и диастолического ($p<0,001$) артериального давления в ходе исследования, сходное для всех трёх терапевтических групп ($p>0,05$). Для показателя «частота сердечных сокращений» (ЧСС) дисперсионный анализ ANOVA не показал статистически значимых отличий между группами ($p>0,05$). Для показателя «температура тела» дисперсионный анализ ANOVA показал наличие статистически значимой динамики (повышение) средних значений ($p=0,004$), сходной во всех трёх терапевтических группах ($p>0,05$).

Распределение оценок норма/незначимые/значимые изменения результатов ЭКГ в 12 отведениях анализировалось при помощи точного критерия Фишера. Ни на одном из визитов не выявлено статистически значимых различий в распределении оценок между группами ($p>0,05$).

Распределение оценок норма/отклонения результатов физикального осмотра анализировалось при помощи точного критерия Фишера. Ни для одной из систем не выявлено статистически значимых различий в распределении оценок между группами в ходе исследования ($p>0,05$).

Проведённый комплексный анализ позволяет сделать вывод о том, что профиль безопасности исследуемого препарата при использовании в различных режимах терапии не отличается от такового для плацебо.

Выводы:

1. Результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, с параллельными группами, проспективного исследования II фазы по подбору оптимальной дозировки и изучению эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Дирекорд, действующее вещество дихолинсукцинат, позволяют утверждать, что препарат ста-

тистически и клинически значимо превосходит плацебо при двухнедельной внутримышечной терапии в дозе 600 мг/сут. у пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе в раннем восстановительном периоде.

2. Профиль безопасности препарата Дирекорд при использовании в различных

режимах терапии не отличается от такового для плацебо.

3. Предполагается, что исследование III фазы с достаточной статистической мощностью позволит подтвердить полученные в данном исследовании предварительные результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Åberg D., Åberg N.D., Jood K., Holmegaard L., Redfors P., Blomstrand C., Isgaard J., Jern C., Svensson J. Homeostasis model assessment of insulin resistance and outcome of ischemic stroke in non-diabetic patients — a prospective observational study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):177. DOI: 10.1186/s12883-019-1406-3.
2. Ago T., Matsuo R., Hata J., Wakisaka Y., Kuroda J., Kitazono T., Kamouchi M.; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology.* 2018;90(17):e1470–e1477. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005358.
3. Jing J., Pan Y., Zhao X., Zheng H., Jia Q., Mi D., Chen W., Li H., Liu L., Wang C., He Y., Wang D., Wang Y., Wang Y.; investigators for ACROSS-China. Insulin resistance and prognosis of nondiabetic patients with ischemic stroke: The ACROSS-China study (Abnormal Glucose Regulation in Patients with Acute Stroke Across China). *Stroke.* 2017;48(4):887–893. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015613.
4. Li S., Yin C., Zhao W., Zhu H., Xu D., Xu Q., Jiao Y., Wang X., Qiao H. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke. *Biosci. Rep.* 2018;38(3):BSR20180330. DOI: 10.1042/BSR20180330.
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. Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevykh 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.
7. 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](mailto:ipomytkin@mail.ru)

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

Меркулов Михаил Евгеньевич, ООО «Научно-производственный центр Пробиотек»;
[e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru](mailto:mikhail.merkulov@probiotech.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](mailto:ipomytkin@mail.ru)

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

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

Кузнецова Елена Борисовна, к.м.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный ме-
дицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России;

e-mail: elenfeb77@mail.ru

Elena B. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Saratov State Medical University named after
V.I. Razumovsky of the Ministry of Health Care of
Russia;

e-mail: elenfeb77@mail.ru

Салина Екатерина Анатольевна, к.м.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный ме-
дицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России;

e-mail: skmp2408@yandex.ru

Ekaterina A. Salina, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Saratov State Medical University named after
V.I. Razumovsky of the Ministry of Health Care of
Russia;

e-mail: skmp2408@yandex.ru

Малыгин Александр Юрьевич, ГБУЗ
Ярославской области «Клиническая больница
№ 2»;

e-mail: Doc_mal@rambler.ru

Alexander Yu. Malygin, Yaroslavl Clinical
Hospital No. 2;

e-mail: Doc_mal@rambler.ru

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