

Перспективы применения препарата диваза в патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга

К.К. ТАНАЕВА, Ю.Л. ДУГИНА., Е.В. КАЧАЕВА, О.И. ЭПШТЕЙН

ООО «НПФ Матери Медика Холдинг», Москва

Prospects of the novel combined drug divaza in the pathogenetic treatment of chronic cerebral ischemia

K.K. TANAEVA, J.L. DUGINA, E.V. KACHAEVA, O.I. EPSTEIN

ООО «NPF Materia Medica Holding», Moscow

Представлен обзор результатов доклинических исследований дивазы — комбинированного препарата, содержащего релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100 и к эндотелиальной NO-синтазе. Было установлено, что в составе комбинированного препарата не только сохраняется специфическая фармакологическая активность его компонентов, но и наблюдается взаимное потенцирование их эффектов. Проведенные исследования показали высокую эффективность комбинированного препарата дивазы в различных экспериментальных моделях ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваний. Диваза также обладала противогипоксической и антиоксидантной активностью в животных моделях гипоксии, препятствуя развитию патологических изменений в ткани мозга, в том числе за счет достоверного снижения процессов перекисного окисления липидов в очаге поражения. В условиях стандартных экспериментальных моделей тревоги и депрессии было выявлено положительное влияние дивазы на эмоциональный статус.

Ключевые слова: диваза; релиз-активность, антитела к S100; антитела к NO-синтазе.

The present paper reviews preclinical research of divaza, the combination of release-active antibodies to brain-specific S100 protein and release-active antibodies to endothelial NO-synthase. Preclinical studies have revealed that the specific pharmacological activity of the compounds is retained in the combination, and the components mutually potentiate each other's effects. The previous research have demonstrated high efficacy of divaza in the experimental models of cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. Divaza also displays the antihypoxant and antioxidant activity in the animal models of hypoxia by reducing the pathological changes of brain tissue. Significant reduction of the lipid peroxidation process in the affected brain regions can be one of the mechanisms of this effect. In standard experimental models of anxiety and depression, divaza positively influences the psycho-emotional state of animals.

Key words: divaza; release-activity, antibodies to S100; antibodies to NO-synthase.

Одна из наиболее частых причин смертности и стойкой инвалидизации — сосудистые поражения головного мозга [1]. Наиболее распространенной формой цереброваскулярной патологии являются хронические расстройства мозгового кровообращения — хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). Интенсивность нарастания симптомов заболевания происходит с увеличением очагов ишемии ткани мозга, что негативно сказывается на качестве жизни пациента [2]. Высокая распространенность различных форм заболевания, обусловленных нарушением функционирования сосудистой системы головного мозга, приводит к существенному снижению общего уровня жизни населения. К факторам, способствующим развитию заболевания, относятся стресс, снижения качества сна, нарушения когнитивных функций [3, 4]. Важными клиническими проявлениями ХИМ являются нарушения памяти и внимания, а также эмоциональные расстройства (тревога, депрессия), к которым в дальнейшем

присоединяются и грубые неврологические нарушения [5]. Очевидно, что проблема эффективной и безопасной амбулаторной терапии этих состояний остро стоит перед современной фармакологией.

По итогам международного круглого стола, посвященного проблеме терапии инсульта (STAIR — Stroke Treatment Academic Industry Roundtable), в 2011 г. были сформулированы актуальные направления развития фармакологии в этой области. Эксперты отдают предпочтение лекарственным средствам с мультимодальным механизмом действия, в первую очередь комбинированным препаратам, компоненты которых имеют принципиально различные мишени [6]. Лекарственная терапия и профилактика цереброваскулярных заболеваний, реабилитация пациентов, перенесших инсульт, должны обладать нейро- и эндотелиопротективными свойствами, а также способностью нормализовать эмоциональное состояние пациентов.

Одним из препаратов сочетанного ноотропного и вазоактивного действия является диваза, в состав которого входят релиз-активные формы антител (РАА) к нейроспецифическому белку S100 и эндотелиальной NO-синтазе. В ходе многолетних исследований показано, что обработанные определенным образом разведения различных веществ способны оказывать непосредственное модифицирующее воздействие на структуру исходного вещества. Последовательное уменьшение концентрации приводит к тому, что вещество приобретает принципиально новые свойства, что сопровождается так называемой релиз-активностью. Показано, что РАА-препараты обладают рядом типичных характеристик, позволяющих интегрировать их в современную фармакологию (специфичность, отсутствие привыкания, безопасность, высокая эффективность) [7].

Свойства и эффекты антител к нейроспецифическому белку S100 (АТ S100) хорошо изучены в экспериментальных исследованиях. Созданные на их основе препараты применяются в клинической практике в качестве нейропротективных и анксиолитических средств, а также для терапии нарушений когнитивных функций. Молекулярной мишенью АТ S100 является кальций-связывающий нейроспецифический белок S100, который участвует в регуляции разнообразных внутриклеточных процессов: передаче сигнала вторичными мессенджерами, роста, дифференцировки, апоптоза нейронов и глии; модуляции энергетического метаболизма клеток [8, 9]. АТ S100 оказывают анксиолитическое, антидепрессивное, ноотропное, стресс-протективное, антиагнестическое, антиамнестическое, антигипоксическое, нейропротективное действие. РАА модифицируют функциональную активность белка S100, осуществляющего в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Оказывая ГАМКмиметическое и нейротрофическое действие, препарат повышает активность стресс-лимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Кроме того, АТ S100 ингибируют процессы перекисного окисления липидов. В условиях интоксикации, гипоксии, при состояниях после ишемии мозга они оказывают нейропротективное действие, ограничивают зону повреждения и способствуют восстановлению функций ЦНС. АТ S100 нормализуют нарушенные процессы активации и торможения в ЦНС, улучшают память и внимание [10—18].

В исследованиях на линиях клеток Jurkat и MCF-7 показано, что АТ S100 реализуют свое действие, в частности через σ_1 -рецептор и глициновый сайт NMDA-глутаматного рецептора [19]. Наличие подобного взаимодействия может косвенно свидетельствовать о влиянии препарата на различные медиаторные системы, в том числе глутаматергическую [20, 21], норадренергическую [22], дофаминергическую [23] и холинергическую [24].

Вероятно, именно разнообразие функций белка S100 и лежит в основе широкого спектра фармакологических эффектов препарата АТ S100. В экспериментальных исследованиях механизма действия препарата было показано, что АТ S100 влияют на синаптическую пластичность и электрические характеристики мембраны изолированных нейронов [25—27]; обладают ГАМК-А- и ГАМК-Б-модулирующим действием, оказывают влияние на серотонинергическую систему [10, 28, 29]. О наличии взаимо-

действия препарата с ГАМКергической системой говорят и вызванные им электрофизиологические изменения в структурах головного мозга крыс, характерные для бензодиазепиновых анксиолитиков (повышение мощности альфа- и бета-ритмов) [30—32]. Следует отметить, что в отличие от традиционных бензодиазепиновых анксиолитиков, АТ S100 не вызывают седации и миорелаксации [10]. АТ S100 также способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Так, в модели формирования длительной посттетанической потенциации (ДПТП) на переживающих срезах гиппокампа крысы было показано, что блокада ДПТП, вызванная инкубацией срезов с АТ S100, ингибируется при совместной инкубации с релиз РАА к белку S100 [26].

Нейропротективные эффекты АТ S100 исследовали в экспериментах на моделях гипобарической гипоксии, а также ишемического и геморрагического инсультов, в которых наблюдали увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных, уменьшение зоны инсульта, уменьшение выраженности неврологического дефицита, когнитивных и эмоциональных расстройств [18, 33].

При холинергической недостаточности, вызванной введением скополамина, продемонстрированы ноотропный и антиамнестический эффекты АТ S100, сопоставимые по выраженности с действием пирацетама [17]. Кроме того, в отличие от пирацетама, препарат АТ S100 обладает анксиолитической активностью.

Выявленные эффекты указывают на способность АТ S100 оказывать защитное действие при различных формах церебральной ишемии и гипоксии, повышать устойчивость мозга к токсическим воздействиям, оказывать положительное влияние на функции ЦНС при ишемическом и гипоксическом поражении, предотвращать развитие нейродегенеративных изменений. Эти эффекты АТ S100 подтверждены и в клинической практике [34—37].

В исследованиях *in vivo* было показано, что в стандартных тестах (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, конфликтный тест по Vogel) АТ S100 при внутрижелудочном введении демонстрируют анксиолитические свойства, сравнимые с эффектом классического бензодиазепинового анксиолитика диазепам. Анксиолитические свойства АТ S100 были подтверждены и в клинических исследованиях, при этом в отличие от диазепам АТ S100 не вызывали седативных и миорелаксантных эффектов, а также не ухудшали выработку условного рефлекса пассивного избегания [18]. В тестах мотивированной и немотивированной агрессии препарат повышал порог агрессии, оказывая, таким образом, антиагрессивное действие [38]. Исследования антистрессорной активности препарата показали, что АТ S100 достоверно повышает устойчивость крыс к стрессу, снижает уровень стресс-индуцированной экспрессии гена *c-Fos* у низкоустойчивых к стрессу особей [39]. В исследованиях эффекта антидепрессантов (тесты принудительного плавания по Porsolt и вынужденного плавания в сосуде с колесами по Nomura) была также выявлена антидепрессантная активность АТ S100, не уступающая по выраженности трициклическому антидепрессанту амитриптилину [40].

В развитии цереброваскулярной патологии важную роль играет дисфункция эндотелия, что обуславливает действие входящих в состав препарата диваза РАА к эндотелиальной NO-синтазе (АТ NOS). Механизм их действия

заключается в регуляции работы каскада NO-синтаза→NO-гуанилатциклаза→цГМФ; показано, что препарат увеличивает активность эндотелиальной NOS, а также продукцию цГМФ. Была выявлена зависимость эффективности AT NOS от возраста и генотипа животных [41]. В клинических исследованиях было отмечено увеличение продукции цГМФ и выработки NO у пациентов, принимавших AT NOS [42].

Эндотелиопротективное действие AT NOS было показано в экспериментальной модели дефицита NO (при введении блокатора NO-синтазы L-NAME). Установлено, что по совокупности функциональных, биохимических и морфологических показателей, отражающих эндотелиопротективные эффекты, препарат AT NOS проявил активность, сопоставимую или превосходящую таковую у препаратов сравнения: ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла и блокатора рецепторов ангиотензина 1-го типа лозартана [43]. При изучении влияния AT NOS на сердечно-сосудистую систему крыс было выявлено, что и при однократном, и при курсовом введении препарат не оказывал влияния на основные гемодинамические показатели нормотензивных крыс, однако снижал артериальное давление у гипертензивных животных [44]. Кроме того, было выявлено, что AT NOS не вызывает дополнительного понижения давления при совместном введении с нитроглицерином.

Помимо периферических эффектов, препарат AT NOS обладает и центральным действием — в ходе доклинических исследований были выявлены психотропные эффекты. Было показано, что как при однократном, так и при курсовом введении препарат обладает анксиолитическим и антидепрессантным действием [45]. В тесте приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) экспериментальные животные чаще, чем контрольные, выходили на открытые рукава установки (при курсовом введении препарата разница в значениях показателя достигла 40%). В условиях конфликтной ситуации по Vogel наблюдалось достоверное увеличение количества наказуемых взятий воды после питьевой депривации у крыс, получавших AT NOS [45]. Данные о центральных эффектах вещества особенно интересны с точки зрения изучения механизмов действия AT NOS. Проведенные исследования показали перспективу комбинированного применения AT S100 (обладающих нейропротективными, ноотропными, анксиолитическими свойствами) и AT NOS (обладающих эндотелиопротективной активностью) в составе комплексной терапии у больных с цереброваскулярными заболеваниями и их последствиями. Следует отметить, что по данным экспериментов совместное применение AT NOS и AT S100 приводит к усилению активности последних.

Экспериментальные исследования подтвердили высокую эффективность комбинированного препарата дивазы в моделях ишемии головного мозга, причем наблюдаемое нейропротективное и антиамнестическое действие было более выраженным, чем эффекты препаратов сравнения, винпоцетина и пирацетама. Следует отметить, что нейропротективная активность дивазы в данном эксперименте превосходила таковую у входящего в его состав компонента AT S100. Ноотропное действие дивазы выявлено в эксперименте с использованием модели β-амилоидной амнезии — препарат активировал исследовательскую активность животных, нарушенную введением β-амилоида, проявлял стойкую тенденцию нивелиро-

вать вызванные им нарушения памяти, а эффекты комбинированного препарата объединяли и потенцировали свойства его компонентов. Исследования активности комбинированного препарата на моделях тревоги и депрессии у животных показали стабильность анксиолитических и антидепрессивных свойств входящих в него компонентов.

Комбинированный препарат дивазы обладает также противогипоксической и антиоксидантной активностью на разных моделях острой гипоксии — гемической, гистотоксической и гипобарической. В эксперименте наблюдалось достоверное снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов в очаге поражения. Сходную активность проявлял и препарат AT S100, однако активность дивазы оказалась выше: эффекты комбинированного препарата были более выражены, более стабильны и проявлялись при его введении в меньших дозах. Большая эффективность дивазы, вероятно, обусловлена включением в ее состав AT NOS.

Результаты полного цикла токсикологических исследований препарата дивазы и его компонентов, включающего изучение острой и хронической токсичности, эмбриотоксичности, генотоксичности, алергизирующих и иммунотоксических свойств, свидетельствуют о безопасности его применения. Так, ни при однократном, ни при четырехнедельном внутрижелудочном или внутрибрюшинном введении в максимально допустимых дозах, дивазы не вызывала гибели экспериментальных животных. Кроме того, препарат не оказывал влияния на частоту генных и хромосомных мутаций. При введении дивазы в разных дозах беременным самкам доказано отсутствие эмбриотоксического и тератогенного влияния на развитие плода в антенатальном и постнатальном периоде. Положительных реакций не возникало и в тестах на выявление анафилактического шока, активной кожной анафилаксии, а также в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и дегрануляции тучных клеток.

Немаловажную роль играет и отсутствие у исследуемого препарата побочных эффектов, характерных, например, для производных бензодиазепинов. При тестировании с помощью актометра (датчика для автоматической регистрации горизонтальных и вертикальных перемещений животного в домашней клетке) не наблюдалось какого-либо влияния дивазы в широком диапазоне доз на спонтанную двигательную активность мышей. Комбинированный препарат не оказал влияния и на двигательную координацию животных в тесте вращающегося стержня.

Первые клинические исследования показали эффективность препарата при лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга. Изучение эффективности и безопасности применения дивазы у пациентов с хронической ишемией головного мозга проводилось на базах Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Смоленской государственной медицинской академии [46]. В ходе проведенных исследований была выявлена высокая эффективность дивазы при астенонических, вестибуло-атактических, психоvegetативных расстройствах, в том числе сопровождающихся проявлениями эмоциональной лабильности и повышенной тревожности. Диваза оказывает мягкое корректирующее влияние на выраженность цефалгического синдрома, когнитивных и со-

многочисленных расстройств. По данным шкалы CGI (Clinical Global Impression), отражающей мнение врачей-исследователей, диваза способствует улучшению характера течения и уменьшению выраженности симптомов ХИМ, оказывает позитивное влияние на состояние пациентов, улучшает интегративную деятельность мозга. Диваза имеет высокий уровень безопасности, подтвержденный отсутствием зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений, миорелаксирующего действия и привыкания. Диваза хорошо сочетается с препаратами различных классов; на фоне лечения не возникало необходимости коррекции терапии сопутствующих заболеваний, что может служить рекомендацией для лечения пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами различных возрастных групп, включая пациентов старше 70 лет.

Таким образом, в результате проведенных доклинических исследований было обнаружено не только сочетание в препарате диваза свойств РАА к белку S100 и РАА к NOS, но и их взаимное усиление. Диваза препятствует

развитию патологических последствий гипоксии в ткани мозга, обладает выраженным антиоксидантным действием. Помимо этого, препарат продемонстрировал свойства анксиолитика и антидепрессанта. Первые данные клинических исследований также демонстрируют эффективность и безопасность дивазы.

Исходя из вышесказанного, применение комбинированного препарата диваза, сочетающего в себе нейропротективные, ноотропные, анксиолитические свойства наряду с эндотелиопротективной активностью, представляется чрезвычайно перспективным в проведении комплексной терапии инсульта и хронической цереброваскулярной болезни. Очевидно, что синергизм такой терапии, с одной стороны, позволяет поддерживать стабильный церебральный кровоток за счет нормализации функционального состояния сосудов, а с другой — обеспечивает защиту нейроглиальных структур в условиях ишемии и гипоксии, повышая адаптационные возможности нервных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013; 9: 10: 1057—1069.
- Tang X., Wang C., Xia L., Zhu W., Zhao L., Zhu W. Volumetric MRI and 1H MRS study of hippocampus in unilateral MCAO patients: relationship between hippocampal secondary damage and cognitive disorder following stroke. *Eur J Radiol* 2012; 81: 10: 2788—2793.
- Campeau S., Liberzon I., Morilak D., Ressler K. Stress modulation of cognitive and affective processes. *Stress* 2011; 14: 5: 503—519.
- Shikanai H., Kimura S., Togashi H. Early life stress affects the serotonergic system underlying emotional regulation. *Boil Pharm Bull* 2013; 36: 9: 1392—1395.
- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. *Клиницист* 2008; 1: 1: 38—44.
- Albers G.W., Goldstein L.B., Hess D.C., Wechsler L.R., Furie K.L., Gorelick P.B., Hum P., Liebeskind D.S., Nogueira R.G., Saver J. STAIR VII Consortium. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke* 2011; 9: 2645—2650.
- Энштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук* 2013; 44: 3: 54—76.
- Heizmann C.W., Fritz G., Schafer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: 1356—1368.
- Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 15: 60: 6: 614—632.
- Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Энштейн О.И. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического действия «Пропротена»: экспериментальное исследование. *Бюл экспер биол и мед* 2003; 1: 37—39.
- Шакова Ф.М. Нарушения поведения при локальном ишемическом повреждении коры головного мозга крыс; фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004.
- Панкова Т.М., Старостина М.В., Штарк М.Б., Энштейн О.И. Нейропротекторное действие сверхмалых доз антител к белку S100 в культуре нейробластомы при депривации кислорода и глюкозы. *Бюл экспер биол и мед* 2007; 144: 9: 260—263.
- Тимошенко А.Х. Исследование эффектов действия антител к кальций-связывающему белку S100 на изменения поведения у виноградной улитки и нематоды *C.elegans*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань 2007.
- Павлов И.Ф. Влияние сверхмалых доз антител к антигену S-100B на потребление сахарозы при обучении. *Бюл экспер биол и мед* 2007; 143: 6: 628—630.
- Voronina T.A., Sergeeva S.A., Martyushev-Poklad A.V., Dugina J.L., Epstein O.I. Antibodies to S-100 Protein in Anxiety-Depressive Disorders in Experimental and Clinical Conditions. *Animal Models in Biological Psychiatry*. Ed. A.V. Kalueff. New York: Nova Science Publishers 2006; 8: 137—152.
- Castagné V., Lemaire M., Kheifets I., Dugina J.L., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 3: 309—316.
- Воронина Т.А., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Энштейн О.И. Изучение действия сверхмалых доз антител к S-100 при нарушении когнитивных функций, эмоционального и неврологического статусов в условиях экспериментальной модели болезни Альцгеймера. *Бюл экспер биол и мед* 2009; 148: 8: 174—176.
- Воронина Т.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева Ю.Л., Энштейн О.И. Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта. *Бюл экспер биол и мед* 2009; 148: 8: 170—173.
- Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск 2012.
- Monnet F., Debonnel G., Junien J.-L., de Montigny C. N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation is selectively modulated by sigma-receptors. *Eur J Pharmacol* 1990; 179: 441—445.
- Maurice T., Privat A. SA4503, a novel cognitive enhancer with 1 receptor agonist properties, facilitates NMDA receptor-dependent learning in mice. *Eur J Pharmacol* 1997; 328: 9—18.
- Gonzalez-Alvear G.M., Werling L.L. Sigma receptor regulation of norepinephrine release from rat hippocampal slices. *Brain Res* 1995; 673: 61—69.
- Steinfels G.F., Tam S.W., Cook L. Electrophysiological effects of selective -receptor agonists, antagonists, and the selective phencyclidine receptor agonist MK-801 on midbrain dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 201—208.
- Maurice T., Su T.P., Privat A. Sigma1 (1) receptor agonists and neurosteroids attenuate β 25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience* 1998; 83: 413—428.
- Epstein O.I., Beregovoy N.A., Sorokina N.S., Starostina M.V., Shtark M.B., Gainutdinova T.Kh., Muhamedshina D.I. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations. *Front Biosci* 2003; 8: 79—84.
- Энштейн О.И., Береговой Н.А., Сорокина Н.С., Старостина М.В., Штарк М.Б. Влияние различных разделений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа. *Бюл экспер биол и мед* 1999; 127: 3: 317—320.

27. *Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.Л., Штарк М.Б.* Влияние гомеопатических доз антител к антигену S-100 на электрические характеристики нейрональных мембран. Бюл экспер биол и мед 1999; 127: 4: 466—467.
28. *Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Мартюшев-Поклад А.В.* Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. Бюл экспер биол и мед 2007; 143: 5: 535—537.
29. *Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И.* Участие ГАМК-В системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. Бюл экспер биол и мед 2008; 145: 5: 552—554.
30. *Krijzer F., Herrmann W.M.* Advances in Pharmacology-EEG. IPEG 1996; 204.
31. *Haenschel C., Baldeweg T., Croft R.J., Whittington M., Gruzeliier J.* Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. Proc Nat Acad Sci USA 2000; 97: 13: 7645—7650.
32. *Porjesz B., Almasy L., Edenberg H.J., Wang K., Chorlian D.B., Foroud T., Goate A., Rice J.P., O'Connor S.J., Rohrbaugh J., Kuperman S., Bauer L.O., Crowe R.R., Schuckit M.A., Hesselbrock V., Conneally P.M., Tischfield J.A., Li T.K., Reich T., Begleiter H.* Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. Proc Nat Acad Sci USA 2002; 99: 6: 3729—3733.
33. *Романова Г.А., Воронина Т.А., Сергеева С.А., Барсков И.В., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И.* Исследование противоишемического, нейропротекторного действия пропротена. Сибирск вестн психиатр и наркол 2003; 1: 27: 123—125.
34. *Бархатов М.В., Манчук В.Т., Галактионова М.Ю., Бархатова С.Ю., Носырев А.В.* Методическое пособие для врачей. Красноярск 2007; 72.
35. *Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В.* Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с проходящими нарушениями мозгового кровообращения. Рос психиат журн 2008; 3: 72—75.
36. *Дума С.А., Шишкин С.В.* Тенотен в лечении больных с умеренными когнитивными расстройствами. Бюл экспер биол и мед 2009; 149: 8: 103—106.
37. *Шварков С.Б., Ширинова Е.В., Кузьмина В.Ю.* Сверхмалые дозы антител к белку S-100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС. Лечащий врач 2008; 8: 83—85.
38. *Воронина Т.А., Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Дугина Ю.Л., Бородавкина М.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И.* Антиагрессивная активность антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. Бюл экспер биол и мед 2009; 148: 8: 167—169.
39. *Умрюхин А.Е., Эпштейн О.И., Чекмарева Н.Ю., Хейфец И.А., Судakov К.В.* Тенотен как антистрессорный фактор. Труды научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии «Системная саморегуляция функций организма». М 2011; 16: 226—238.
40. *Epstein O., Dugina J., Voronina T., Martyushev-Poklad A., Kheifets I., Sergeeva S.* Oral anti — S100 protein antibodies — a novel anxiolytic with antidepressant and neuroprotective potential. Acta Pharmacologica Sinica 2006; 27: 1: 75.
41. *Chu X., Zhavbert E.S., Dugina J.L., Kheifets I.A., Sergeeva S.A., Epstein O.I., Agmo A.* Sildenafil and a Compound Stimulating Endothelial NO Synthase Modify Sexual Incentive Motivation and Copulatory Behavior in Male Wistar and Fisher 344 Rats. J Sex Med 2008; 5: 2085—2099.
42. *Горпинченко И.И., Мирошников Я.О.* Сравнительная характеристика биохимической и клинической эффективности препарата импаза в терапии эректильной дисфункции. Здоровье мужчины 2003; 2: 39—41.
43. *Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б., Корокина Л.В., Корокин М.В.* Применение препарата «Импоза» для коррекции эндотелиальной дисфункции. Биомедицина 2006; 4: 82—83.
44. *Маркель А.Л., Кудряшова Д.Р., Мартюшев А.В., Эпштейн О.И., Штарк М.Б.* Сверхмалые дозы антител к факторам, участвующим в регуляции сосудистого тонуса: результаты скрининга гипотензивной активности. Бюл экспер биол и мед 2002; 4: 64—66.
45. *Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Жавберт Е.С., Тарасов С.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И.* Анксиолитические и антидепрессивные свойства препарата «Импоза». Бюл экспер биол и мед 2008; 145: 6: 682—684.
46. *Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П.* Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журн неврол и психиатр 2014; 4: 114: 52—57.