



ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГАРМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С.М. Адекенов¹, В.Н. Каркищенко², М.С. Нестеров², Д.А. Абаимов^{3,*}, А.К. Сариев⁴

¹ АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»
100009, Республика Казахстан, Караганда, ул. М. Газалиева, 4

² ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н,
п. Светлые горы, 1

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии»
125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 80

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2

Производное бета-карболинового алкалоида гармина — препарат гармина гидрохлорид исследован на наличие антигипоксических свойств на моделях гипобарической гипоксии и нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Было обнаружено, что гармина гидрохлорид не оказывает значимого компенсаторного эффекта в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией. В то же время, гармина гидрохлорид в малых дозах (2,5 и 5 мг/кг) обладает противогипоксической активностью в тесте гипобарической гипоксии, что выражается в статистически достоверном увеличении продолжительности жизни животных, получавших препарат, по сравнению с контролем в условиях гипоксии. По противогипоксическому эффекту гармин гидрохлорид в дозах 2,5 и 5 мг/кг оказался сопоставим с препаратом сравнения (мексидол, 100 мг/кг).

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, бета-карболиновые алкалоиды, гармина гидрохлорид

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Адекенов С.М., Каркищенко В.Н., Нестеров М.С., Абаимов Д.А., Сариев А.К. Изучение антигипоксических свойств гармина гидрохлорида в эксперименте. *Биомедицина*. 2021;17(2):71–78. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-71-78>

Поступила 01.02.2021

Принята после доработки 17.05.2021

Опубликована 10.06.2021

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF HARMINE HYDROCHLORIDE

Sergazy M. Adekenov¹, Vladislav N. Karkischenko², Maxim S. Nesterov²,
Denis A. Abaimov^{3,*}, Abrek K. Sariev⁴

¹ International Research and Production Holding «Phytochemistry»
100009, Republic of Kazakhstan, Karaganda, M. Gazalieva Str., 4

² 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

³ Scientific Center of Neurology
125367, Moscow, Volokolamskoe Highway, 80

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
of the Ministry of Health care of Russia (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, building 2

A derivative of the beta-carboline alkaloid harmine — the drug harmine hydrochloride was studied for the presence of antihypoxic properties in models of hypobaric hypoxia and normobaric hypoxia with hypercapnia. It was found that harmine hydrochloride does not have a significant compensatory effect in the normobaric hypoxia test with hypercapnia. At the same time, harmine hydrochloride in small doses (2.5 and 5 mg/kg) has antihypoxic activity in the hypobaric hypoxia test, which is expressed in a statistically significant increase in the life expectancy of animals treated with the drug, compared with the control, in conditions of hypoxia. According to the antihypoxic effect, harmine hydrochloride at doses of 2.5 and 5 mg/kg was found to be comparable with the reference drug (mexidol, 100 mg/kg).

Key words: hypoxia, hypercapnia, beta-carboline alkaloids, harmine hydrochloride

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

For citation: Adekenov S.M., Karkischenko V.N., Nesterov M.S., Abaimov D.A., Sariev A.K. The experimental study of the antihypoxic properties of harmine hydrochloride. *Journal Biomed.* 2021;17(2):71–78. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-71-78>

Submitted 01.02.2021

Revised 17.05.2021

Published 10.06.2021

Введение

Термин «гипоксия» означает абсолютную или относительную недостаточность энергообеспечения органов и тканей организма для их оптимального функционирования и интенсивности пластических процессов в них [2]. Дополнительное отрицательное влияние на организм может оказывать также гиперкапния, нередко развивающаяся при гипоксии в результате компенсаторной гипервентиляции легких и приводящая к ухудшению кровоснабжения головного мозга, сердца, нарушениям электролитного баланса и алкалозу. В нормальных условиях эффективность биологического окисления, являющегося основным

источником богатых энергией фосфорных соединений, необходимых для функции и обновления структур, соответствует функциональной активности органов. При нарушении этого соответствия возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к разнообразным функциональным и морфологическим нарушениям, вплоть до гибели ткани. Гипоксия приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Основными причинами этого явления слу-

жат энергодефицит и активация на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот (ЖК), усилению их перекисного окисления. Последнее стимулируется в результате подавления активности антиоксидантных систем из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов и, в первую очередь, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др. [4]. Гипоксия наблюдается весьма часто и служит патогенетической основой разнообразных патологических процессов. С целью компенсации подобного состояния фармакологической наукой был разработан целый ряд лекарственных соединений, объединенных в группу под названием антигипоксанты. Антигипоксанты — группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии (кислородной недостаточности). В зависимости от механизма действия антигипоксанты подразделяются на макроэргические соединения, сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства, естественные компоненты дыхательной цепи, искусственные редокс-системы и ингибиторы окисления жирных кислот [3]. К числу последних принадлежат препараты, обладающие свойствами антиоксидантов. Именно среди доказанных антиоксидантов ведется направленный поиск веществ с антигипоксическими свойствами. В частности, на антигипоксическую активность исследуются многочисленные антиоксиданты растительного происхождения. Направленный поиск веществ-кандидатов ведется, например, среди бета-карболиновых алкалоидов [7]. Бета-карболиновые алкалоиды образуются в результате конденсации между индоламином и короткоцепочечной карбоновой кислотой или альдегидом (например, ацетальдегидом). Индолы

и производные триптофана проявляют антиоксидантное действие, удаляя свободные радикалы и образуя резонансно-стабилизированные индолильные радикалы. Бета-карболиновые алкалоиды в большом количестве содержатся в стеблях, соцветиях и семенах мотыльника обыкновенного, или гармалы (*Peganum harmala L.*). В исследовании [8] было показано, что алкалоиды гармалы, такие, как бета-карболиновый алкалоид гарман и родственные ему соединения (гармалин, гармин), демонстрируют зависимость от концентрации ингибирование перекисного окисления липидов в экспериментах на микросомах печени. В более поздней работе [6] проведено исследование защитного эффекта экстракта *Peganum harmala L.* и двух основных алкалоидов данного растения (гармина и гармалина) против CuSO_4 -индуцированного окисления липопротеидов низкой плотности. Посредством определения образования малонового диальдегида (MDA) и сопряженного диена, а также лаг-фазы обнаружено, что экстракт гармалы обладает выраженным ингибирующим эффектом на процессы окисления липидов. Кроме того, гармалин и гармин снижали скорость утилизации витамина Е и проявляли значительную способность к поглощению свободных радикалов. Указанные свойства позволяют рассматривать бета-карболиновые алкалоиды мотыльника обыкновенного (рис. 1), в частности алкалоид гармин (1), в качестве потенциальных антигипоксантов. Однако гармин по своим физико-химическим свойствам относится к высоколипофильным соединениям, что вносит существенные ограничения при разработке удобных лекарственных форм данного соединения, в частности, ограничивает возможность создания инъекционных форм препарата. В этой связи, в Международном научно-производственном холдинге «Фитохимия» (Республика Казахстан, г. Караганда) синтезировано его более гидрофильное производ-

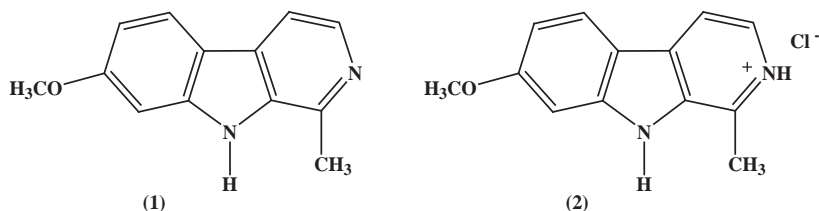


Рис. 1. Структурная формула алкалоида гармина (1) и гармина гидрохлорида (2).
Fig. 1. The structural formula of the harmine alkaloids (1) and harmine hydrochloride (2).

водное — гармина гидрохлорид (2), который обладает способностью растворяться в воде и этиловом спирте [1].

В связи с этим **целью** представленного исследования стало изучение противогипоксического действия гармина гидрохлорида в основных тестах оценки противогипоксического эффекта (гипобарической гипоксии и нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме) на беспородных крысах-самцах.

Материалы и методы

В исследовании использованы сертифицированные методики, рекомендуемые для исследования веществ, обладающих противогипоксическим действием, изложенные в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [5].

Животные

Исследования были выполнены в опытах на беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 260–280 г. Экспериментальные животные получены из Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.). Экспериментальные животные содержались на постоянном доступе к корму и воде — использовался полный рацион экструдированного брикетированного корма (ГОСТ на корм Р 50258–92) и питьевая вода. Животные содержались в виварии при температурном режиме 20–22°C, при световом режиме 12/12, в полипропиленовых клет-

ках с решеткой из цинкохромовой стали, с подстилкой обеспыленной из деревянной стружки, по 8 крыс в каждой клетке (Т/4 В) или по 10 мышей в каждой клетке (Т/3 С). Содержание животных осуществлялось в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утвержденными главным государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. № 1045–73.

Препараты

Гармина гидрохлорид и препараты сравнения вводили однократно внутривенно за 40 мин до тестирования. Гармина гидрохлорид вводили в малых дозах — 2,5 мг/кг и 5 мг/кг. Выбор указанных доз основан на данных, полученных ранее в рамках проведения психофармакологического скрининга гармина гидрохлорида в диапазоне дозировок от 0,001 до 0,1 ЛД₅₀. В качестве препарата сравнения использовали антигипоксикс мексидол.

Изучение противогипоксического действия гармина гидрохлорида в сравнении с мексидолом

Изучение противогипоксического действия гармина гидрохлорида в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг проводили в опытах на половозрелых беспородных белых мышках-самцах. Использовали 2 базисных теста оценки противогипоксического эффекта: гипобарическая гипоксия и нормобарическая гипоксия с гиперкапнией в гермообъеме, согласно Методическим указаниям по из-

учению активности веществ, обладающих ноотропной активностью, изложенным в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [5]. В качестве препарата сравнения использован мексидол в дозах 100 и 200 мг/кг. Гармина гидрохлорид и препарат сравнения мексидол вводили однократно внутривентриально за 40 мин до эксперимента. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме (0,2 мл на 100 г массы тела крыс; 1 мл на 100 г массы тела мышей).

Изучение противогипоксического действия гармина гидрохлорида по методике гипобарической гипоксии в сравнении с мексидолом

Методом рандомизации животные были поделены на 5 групп:

- 1) контроль — 40 мышей (контроль ставится для каждой дозы вещества, в камеру помещаются одновременно опытное и контрольное животное);
- 2) гармина гидрохлорид в дозе 2,5 мг/кг — 10 мышей;
- 3) гармина гидрохлорид в дозе 5 мг/кг — 10 мышей;
- 4) мексидол в дозе 100 мг/кг — 10 мышей;
- 5) мексидол в дозе 200 мг/кг — 10 мышей.

Острую гипобарическую гипоксию моделировали в проточно-вытяжной барокамере. Давление регистрировали высотомером, скорость подъема — вариометром. Животных «поднимали» со скоростью 20 м/с до площадки «высотой» 11 000 м. Экспозиция составляла 10 мин. Оценивали продолжительность жизни животных. Для создания идентичных условий гипоксии в камеру одновременно помещали животных опытной и контрольной групп. Каждая доза вещества изучалась на 10 животных. Разница в массе животного не превышала 2–3 г.

Изучение противогипоксического действия гармина гидрохлорида по методике нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме (баночная гипоксия) в сравнении с мексидолом

Исследование проводили на белых беспородных мышках-самцах, поделенных на пять аналогичных групп. Модель гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме проводили согласно стандартному протоколу [5]. Мышей помещали в герметично закупоренную стеклянную емкость объемом 190 мл. Оценивали продолжительность жизни животных по отношению к контролю. Разница в массе животных не превышала 2–3 г.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные при изучении влияния гармина гидрохлорида в условиях гипобарической гипоксии, выявили наличие противогипоксических свойств у соединения. Так, гармина гидрохлорид в дозе 2,5 мг/кг и в дозе 5 мг/кг увеличил продолжительность жизни животных в 2,48 и в 2,4 раза соответственно, относительно контроля (табл. 2). Под действием гармина гидрохлорида увеличилось также количество животных, латентное время (ЛВ) гибели которых в два и более раза превышало латентное время гибели в соответствующем контроле (равном в среднем 100 с) (табл. 1).

Выявленный противогипоксический эффект гармина гидрохлорида в малых дозах сравним с эффектом мексидола в дозе 100 мг/кг и превосходит активность мексидола при его использовании в дозе 200 мг/кг.

Таким образом, гармина гидрохлорид в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг обладает противогипоксической активностью в тесте гипобарической гипоксии, сравнимой с активностью мексидола в дозе 100 мг/кг. В то же время по результатам эксперимента в условиях нормобарической гипоксии гармина гидрохлорид не проявил способность противодействовать данному

Таблица 1. Противогипоксические свойства гармина гидрохлорида в сравнении с мексидолом в условиях модели гипобарической гипоксии на мышах (Mean±SEM)

Table 1. Antihypoxic properties of harmine hydrochloride in comparison with mexidol in a mouse model of hypobaric hypoxia (Mean±SEM)

Группа, масса животных	Время выживания (резервное время) за 10 мин экспозиции на высоте 11 000 м, мин:с	Число животных в группе с ЛВ гибели более 3 мин, %
Контроль, m=25,5 г	1,52±0,09	10
Мексидол, 100 мг/кг в/б, m=26,5 г	4,40±0,73*	60 [^]
Контроль, m=25,8 г	1,35±0,11	0
Мексидол, 200 мг/кг в/б, m=27,5 г	2,14±0,1*	10
Контроль, m=27,4 г	1,34±0,12	0
Гармина гидрохлорид, 2,5 мг/кг в/б, m=27,9 г	3,32±0,35*#	70 [^]
Контроль, m=27,0 г	1,46±0,16	0
Гармина гидрохлорид, 5 мг/кг в/б, m=26,2 г	3,50±0,35*#	80 [^]

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверность различий по критерию Манна—Уитни в сравнении с группой контроля; # — $p < 0,05$ достоверность различий по критерию Манна—Уитни в сравнении с группой мексидол (200 мг/кг); [^] — $p < 0,05$ достоверность различий по критерию хи-квадрат в сравнении с контрольной группой.

Note: * — $p < 0.05$ significance of differences according to the Mann—Whitney test in comparison with the control group; # — $p < 0.05$ significance of differences according to the Mann—Whitney test in comparison with the mexidol group (200 mg/kg); [^] — $p < 0.05$ significance of differences according to the chi-square test in comparison with the control group.

Таблица 2. Противогипоксические свойства гармина гидрохлорида в сравнении с мексидолом при введении мышам в условиях модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией (баночная гипоксия) (Mean±SEM)

Table 2. Antihypoxic properties of harmine hydrochloride in comparison with mexidol when administered to mice under conditions of a normobaric hypoxia model with hypercapnia (canned hypoxia) (Mean±SEM)

Группа, масса животных	Время выживания (резервное время), мин
Контроль, m=25,5 г	14,14±0,13
Мексидол, 100 мг/кг в/б, m=26,5 г	14,42±0,14
Контроль, m=25,8 г	14,22±0,12
Мексидол, 200 мг/кг в/б, m=27,5 г	15,21±0,34*
Контроль, m=27,4 г	14,17±0,13
Гармина гидрохлорид, 2,5 мг/кг в/б, m=27,9 г	14,34±0,16
Контроль, m=27,0 г	14,24±0,35
Гармина гидрохлорид, 5 мг/кг в/б, m=26,2 г	14,48±0,33

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверность различий по критерию Манна—Уитни в сравнении с группой контроля.

Note: * — $p < 0.05$ significance of differences according to the Mann—Whitney test in comparison with the control group.

виду гипоксии. Согласно представленным в табл. 2 результатам, гармина гидрохлорид в изученных дозах не оказывал противогипоксического действия на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией, тогда как препарат сравнения (мексидол) был эффективен в условиях данной модели в дозе 200 мг/кг.

Таким образом, гармина гидрохлорид в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг не обладает противогипоксическим эффектом в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией,

в противоположность мексидолу в дозе 200 мг/кг, который оказывает противогипоксический эффект в данном тесте.

Возможно, различия в антигипоксантажной активности гармина гидрохлорида в двух разных тестах связаны с тем, что данный препарат реализует свой эффект путем ингибирования перекисного окисления жирных кислот, что более актуально при гипоксии, не осложнённой гиперкапнией, а именно в условиях гипобарической гипоксии.

Выводы

1. Гармина гидрохлорид не оказывает значимого компенсаторного эффекта в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

2. Гармина гидрохлорид в малых дозах (2,5 и 5 мг/кг) обладает противогипоксической активностью в тесте гипобарической

гипоксии, что выражается в статистически достоверном увеличении продолжительности жизни животных по сравнению с контролем в условиях гипоксии.

3. По противогипоксическому эффекту гармина гидрохлорид в дозах 2,5 и 5 мг/кг сопоставим с препаратом сравнения (мексидолом) в дозе 100 мг/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Адекенов С.М., Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Анаев А.А., Арыстан Л.И., Сариев А.К. *Применение 7-метокси-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол-2N-гидрохлорида в качестве антидепрессивного, противогипоксического и антипаркинсонического средства*. Инновационный патент РК № 29584. 2015. Бюл. № 3. [Adekenov S.M., Nurmaganbetov Zh.S., Turmukhambetov A.Zh., Anayev A.A., Arystan L.I., Sariyev A.K. *Primeneniye 7-metoksi-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-2N-gidrokhlorida v kachestve antidepressivnogo, protivogipoksicheskogo i antiparkinsonicheskogo sredstva* [Application of 7-methoxy-1-methyl-9H-pyrido [3,4-b] indole-2N-hydrochloride as an antidepressant, antihypoxic and antiparkinsonian agent]. Innovative patent of the Republic of Kazakhstan No. 29584. 2015. Byul. No. 3. (In Russian)].
2. Елисеев А.Г., Гитун Т. *Большая медицинская энциклопедия*. М.: ДиректМедиа, 2005:1000. [Yeliseyev A.G., Gitun T. *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Great medical encyclopedia]. Moscow: DirektMedia Publ., 2005:1000. (In Russian)].
3. Оковитый С.В., Гайворонская В., Куликов А., Шуленин С. *Клиническая фармакология. Избранные лекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009:608. [Okovityi S.V., Gayvoronskaya V., Kulikov A., Shulenin S. *Clinical pharmacology. Izbrannyye lektzii* [Selected lectures]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009:608. (In Russian)].
4. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):63–68. [Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. Antigipoksanty v sovremennoy klinicheskoy praktike [Antihypoxants in modern clinical practice]. *Clinical medicine*. 2012;90(9):63–68. (In Russian)].
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под ред. Р. Хабриева и др. М.: Медицина, 2005:832. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. by R. Khabriyev, et al. Moscow: Meditsina Publ. 2005:832. (In Russian)].
6. Berrougui H., Isabelle M., Cloutier M., Hmamouchi M., Khalil A. Protective effects of Peganum harmala L. extract, harmine and harmaline against human low-density lipoprotein oxidation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006;58(7):967–974.
7. Li S.P., Wang Y.W., Qi S.L., Zhang Y.P., Deng G., Ding W.Z., Ma C., Lin Q.Y., Guan H.D., Liu W., Cheng X.M., Wang C.H. Analogous beta-carboline alkaloids harmaline and harmine ameliorate scopolamine-induced cognition dysfunction by attenuating acetylcholinesterase activity, oxidative stress, and inflammation in mice. *Front. Pharmacol.* 2018;9:346.
8. Tse S.Y., Mak I.T., Dickens B.F. Antioxidative properties of harmine and beta-carboline alkaloids. *Biochem. Pharmacol.* 1991;42(3):459–464.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Адекенов Сергазы Мынжасарович, д.х.н., проф., акад. Национальной академии наук Республики Казахстан, АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»; e-mail: info@phyto.kz

Sergazy M. Adekenov, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, International Research and Production Holding “Phytochemistry”; e-mail: info@phyto.kz

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Нестеров Максим Сергеевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: mdulya@gmail.com

Абаимов Денис Александрович*, к.б.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии»;
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Сариев Абрек Куангалиевич, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: danisarov@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Maxim S. Nesterov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: mdulya@gmail.com

Denis A. Abaimov*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Neurology;
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Abrek K. Sariiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health care of Russia (Sechenov University);
e-mail: danisarov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author