

Форма «Т». Титульный лист заявки в Российский научный фонд
Конкурс 2021 года «Проведение исследований научными группами под руководством
молодых ученых» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых
ведущими учеными, в том числе молодыми учеными

Название проекта Роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте	Номер проекта 21-75-10173 	
	Отрасль знания: 05	
	Основной код классификатора: 05-106 Дополнительные коды классификатора: 05-202 05-219	
	Код ГРНТИ 76.00.00	
Фамилия, имя, отчество (при наличии) руководителя проекта: Коростовцева Людмила Сергеевна	Контактные телефон и e-mail руководителя проекта: +78127026810, korostovtseva_ls@almazovcentre.ru	
Полное и сокращенное наименование организации, через которую должно осуществляться финансирование проекта: федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России		
Объем финансирования проекта на первый год реализации проекта: 6000 тыс. руб.	Год начала проекта: 2021	Дата окончания проекта: 30 июня 2024 г.
Фамилии, имена, отчества (при наличии) основных исполнителей (полностью)	Кемстач Валерия Всеволодовна Коломейчук Сергей Николаевич Фильченко Ирина Александровна <i>(руководитель проекта в данной графе не указывается)</i>	
Гарантирую, что при подготовке заявки не были нарушены авторские и иные права третьих лиц и/или имеется согласие правообладателей на представление в Фонд материалов и их использование Фондом для проведения экспертизы и для обнародования (в виде аннотаций заявок).		
Подпись руководителя проекта _____/Л.С. Коростовцева/ Подпись руководителя организации* <i>* Либо уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа. В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. - руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки <u>прилагается копия распорядительного документа или доверенности</u>, заверенная печатью организации. Непредставление копии распорядительного документа или доверенности в случае подписания формы уполномоченным представителем организации, а также отсутствие расшивки подписи, является основанием недопуска заявки к конкурсу.</i> _____/_____ Печать (при наличии) организации		Дата регистрации заявки 12.03.2021 г.

Форма 1. Сведения о проекте

1.1. Название проекта

на русском языке

Роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте

на английском языке

The role of circadian factors in regulation of neuroplasticity in ischemic stroke

Направление из Стратегии НТР РФ

НЗ Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)

Обоснование соответствия тематики проекта направлению из Стратегии НТР РФ: необходимо кратко сформулировать научную проблему (проблемы) и конкретные задачи в рамках выбранного направления, решению которых будет посвящен проект, обосновать соответствие проекта направлению

Проект направлен на решение фундаментальной проблемы нейробиологии и медицины – обоснование и разработка персонализированного подхода к адъювантному лечению ишемического инсульта с учетом индивидуальных циркадианных ритмов и их нарушения в остром периоде нарушения мозгового кровообращения и дифференцированного подхода к применению методов нейропротекции для повышения эффективности лечения поражений головного мозга.

Актуальность и масштабность данной проблемы определяется ведущей позицией цереброваскулярных заболеваний в структуре смертности, а также среди причин снижения трудоспособности и инвалидизации.

В представляемом проекте будет установлена взаимосвязь генетических, молекулярных и клинических факторов циркадианных ритмов с клиническими характеристиками и исходом инсульта, что позволит разработать подходы к выбору индивидуального плана адъювантного лечения пациентов с учетом особенностей циркадианных ритмов.

1.2. Приоритетное направление развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, критическая технология

Указывается согласно перечню (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года №899) в случае, если тематика проекта может быть отнесена к одному из приоритетных направлений, а также может внести вклад в развитие критических технологий Российской Федерации.

4. Науки о жизни.

22. Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.

1.3. Ключевые слова (приводится не более 15 терминов)

на русском языке

ишемический инсульт, нарушения сна, циркадианные ритмы, нейропластичность, нейротрофические факторы, мелатонин, светотерапия

на английском языке

ischemic stroke, sleep disorders, circadian rhythms, neuroplasticity, neurotrophic factors, melatonin, light therapy

1.4. Аннотация проекта (объемом не более 2 стр.; в том числе кратко – актуальность решения указанной выше научной проблемы и научная новизна)

Данная информация может быть опубликована на сайте Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

на русском языке

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) считается одной из важнейших проблем современной медицины. Это обусловлено высокой медицинской и социальной значимостью ОНМК, так как оно неизбежно ведет к тяжелым медицинским, экономическим и социальным последствиям как для самих пациентов и их родственников, так и для общества в целом, что делает необходимым формирование комплексных лечебных и нейрореабилитационных программ в ранние сроки после развития ОНМК.

В основе нейрореабилитации лежит свойство нейропластичности головного мозга. Это свойство определяется как способность центральной нервной системы изменять свою функциональную и структурную организацию, а также способность структур центральной нервной системы вовлекаться в различные формы деятельности. Изучение роли нейропластичности играет значимую роль в оптимизации восстановления у лиц, перенесших ишемический инсульт. Не

меньшее значение имеет и поиск факторов и предикторов восстановления у лиц, перенесших инсульт, а также разработка подходов к их модификации с целью улучшения исходов инсульта.

Согласно выдвинутой гипотезе, циркадианные факторы принимают участие в восстановлении при ишемическом инсульте за счет сон-опосредованной регуляции синаптической пластичности.

Целью проекта является клинико-экспериментальное обоснование разработки персонализированного подхода к адьювантному лечению ишемического инсульта с учетом маркеров циркадианных ритмов в остром периоде ишемического инсульта. Для достижения поставленной цели планируется решить ряд задач:

- определить взаимодействие генетических, молекулярных и клинических циркадианных факторов с характеристиками и краткосрочным исходом ишемического инсульта
- определить взаимодействие генетических, молекулярных и клинических циркадианных факторов с характеристиками сна в остром периоде ишемического инсульта
- определить взаимосвязь характеристик сна с краткосрочным исходом ишемического инсульта
- определить возможности моно- и сочетанной адьювантной модуляции циркадианного ритма, направленной на улучшение краткосрочного исхода ишемического инсульта
- разработать дифференцированный подход к выбору индивидуального плана адьювантного лечения пациентов с острым ишемическим инсультом с учетом особенностей циркадианных ритмов.

Для реализации поставленных задач в проекте планируется проведение двух направлений (субисследований):

- 1) обсервационного субисследования, в ходе которого будет проведена оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом, будет включено 200-250 человек в остром периоде ишемического инсульта, у которых помимо стандартного обследования, будут выполнены оценка сна и определение полиморфизмов генов циркадианной системы (CLOCK, BMAL1, CRY1/2, PER1-3m, PAI, мелатониновых рецепторов 1-го типа) и маркера нейропластичности BDNF,
- 2) интервенционного субисследования (проспективное лонгитюдное) с целью оценки влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные и клинические циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом, в ходе которого пациенты с острым ишемическим инсультом (ок. 80 чел) будут рандомизированы в одну из 4 групп (ок. 20 чел. в каждой группе):
 - 1) Воздействие с использованием ламп дневного света (голубой спектр, далее - светотерапия): воздействие будет проводиться в утренние часы по протоколу, описанному Killgore et al. (2020) в течение 14 дней
 - 2) Терапия мелатонином: пациенты будут получать 3 мг мелатонина за 1 час до отхода ко сну (около 20:00) в течение 14 дней
 - 3) Комбинированное воздействие: светотерапия + мелатонин: воздействие будет проводиться в течение 14 дней (аналогично первым двум группам)
 - 4) Плацебо: пациенты будут получать плацебо светотерапию (лампа будет выключена) и плацебо таблетку вечером в течение 14 дней.

При поступлении и при выписке будет проводиться регистрация клинических и нейровизуализационных особенностей инсульта и объективная и субъективная оценка сна и суточный мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений, забор биологических образцов для оценки маркеров повреждения головного мозга и синаптической пластичности, а также генетических и молекулярных циркадианных факторов. В течение 14 дней будут выполнены актиграфия и термометрия.

Результаты. Результаты данного исследования будут иметь фундаментальное и прикладное значение. Фундаментальное значение результатов проекта состоит в определении взаимосвязи между молекулярно-генетическими факторами и маркерами нейропластичности при остром ишемическом инсульте, а также их взаимосвязи с оцениваемыми клинико-лабораторными показателями и данными инструментальных обследований (включая показатели сна, показатели функционирования сердечно-сосудистой системы, автономной регуляции и пр.).

Прикладная значимость результатов проекта состоит в определении возможностей моно- и сочетанной адьювантной модуляции циркадианного ритма, направленной на улучшение краткосрочного исхода ишемического инсульта. В свою очередь, это позволит получить клинико-экспериментальное обоснование для дифференцированного подхода к выбору индивидуального плана адьювантного лечения пациентов с острым ишемическим инсультом с учетом особенностей циркадианных ритмов, что может быть использовано для разработки дальнейших рекомендаций.

Материально-техническая база учреждения, совместный опыт коллектива в проведении как фундаментальных, так и клинических исследований, а также имеющийся задел по проекту обеспечивают достижимость поставленных задач и возможность получения запланированных результатов в указанные сроки.

Background. Stroke is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide, which explains the relevance and significance of the proposed project. In Russia, cardio-/cerebrovascular mortality comprises 17.5 millions annually (Nikolaeva et al., 2006). The stroke rate is estimated at 460-560 per 100000 population (Muraviova VN et al., 2014). In developed countries cerebrovascular disease takes the second position among causes of death (Global noncommunicable diseases 2014). While the recent technology developments and implementation are mainly aimed at the cerebral circulation restoration at early stages of stroke, other strategies which focus on the enhancement of the neuroprotective mechanisms and neuroplasticity are underestimated and underdeveloped. The assessment of various approaches for circadian modulation in order to regulate neuroplasticity and neural tissue repairment seems to be promising. The evaluation of association between genetic circadian factors, their expression modulation and clinical, laboratory parameters and stroke outcomes appear to be important. However, there is a lack of complex studies which could establish the association between genetic circadian factors with the features and short-term outcomes of ischemic stroke, as well as effects of various adjuvant therapies for circadian rhythm modulation for neuroplasticity enhancement and improvement of short-term outcomes in ischemic stroke.

We hypothesize circadian factors influence the recovery from ischemic stroke via sleep-mediated regulation of synaptic plasticity.

Objectives. The project aims at the development of clinical and experimental basis for the personalized approach for adjuvant treatment of ischemic stroke considering the circadian biomarkers in acute ischemic stroke.

In order to achieve the primary goal, the following objectives were set:

- to define the association between genetic, molecular and clinical circadian factors with the characteristics and short-term outcomes of stroke;
- to define the association between genetic, molecular and clinical circadian factors with the sleep parameters in acute ischemic stroke;
- to define the association between sleep parameters and short-term stroke outcomes;
- to define the opportunities of mono- and combination adjuvant modulation of circadian rhythms for the improvement of short-term outcomes of stroke;
- to develop differentiated approach for the individual adjuvant therapy in acute ischemic stroke considering the circadian rhythms features.

Design and methods. The research project will include 2 substudies:

1) Observational substudy aimed at the investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients, which will include approx.. 200-250 patients with acute ischemic stroke who will undergo standard procedures, sleep assessment and genetics studies (polymorphisms of genes of circadian system and neuroplasticity markers (BDNF, CLOCK, BMAL1, CRY1/2, PER1-3m, PAI, melatonin receptor 1)

2) Interventional substudy (prospective) aimed at the investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics, neuroplasticity markers and stroke outcome in acute stroke patients; it will include approx.. 80 patients who will be randomly assigned in 4 groups depending on the treatment or control arm with approximately 20 participants per group:

1) Blue light exposure: the participants will receive the morning blue light exposure according to the protocol described by Killgore et al. (2020) for 14 days

2) Melatonin treatment: the participants will receive 3 mg of melatonin 1 hour before going to sleep (approximately at 20:00) for 14 days

3) Blue light exposure + melatonin treatment: the participants will receive the combination blue light exposure and melatonin treatment for 14 days as described previously

4) Placebo group: the participants will receive placebo light exposure in the morning (lamp turned off) and placebo treatment in the evening for 14 days

At baseline and at 14-days after inclusion, the study participants will undergo clinical assessment, the assessment of clinical and neuroimaging stroke characteristics, objective and subjective sleep assessment, 24-hour monitoring of blood pressure and heart rate, biosampling for the assessment of neuroplasticity and brain damage markers as well as genetic and molecular circadian markers. The participants will also undergo 14-day actigraphy and termometry.

Results. The results of this study will have fundamental and applied value. The fundamental significance of the project is explained by the determination of the association between molecular and genetic factors and markers of neuroplasticity in acute ischemic stroke, as well as their association with the clinical, laboratory, instrumental parameters (including, sleep indices, parameters of cardiovascular functioning, autonomic regulation). The applied significance of the project results includes the assessment of the effects of mono- and combination adjuvant modulation of circadian system aiming at the improvement of short-term stroke outcomes.

The technical equipment of the laboratory, the common experience of the project team in both fundamental and clinical

trials as well as the groundwork for the project ensure success and feasibility of the project.

The achievement of the goals and objectives will be ensured by the use of modern survey methods and a comprehensive, multivariate data analysis.

1.5. Ожидаемые результаты и их значимость (указываются результаты, их научная и общественная значимость (соответствие предполагаемых результатов мировому уровню исследований, возможность практического использования ожидаемых результатов проекта в экономике и социальной сфере))

Данная информация может быть опубликована на сайте Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

на русском языке

В результате реализации запланированного проекта будут определены:

- Взаимосвязь генетических, молекулярных и клинических циркадианных факторов
 - с исходами инсульта
 - с характеристиками инсульта
 - с характеристиками сна
 - с маркерами нейропластичности
- Взаимосвязь показателей сна
 - с исходами инсульта
 - с характеристиками инсульта
 - с маркерами нейропластичности
- Роль светотерапии и лечения мелатонином в развитии исходов инсульта и в модуляции показателей сна у пациентов с острым инсультом

Направление проекта соответствует мировому уровню исследований, т.к. во всем мире ведется поиск новых факторов, влияющих на функциональное восстановление после перенесенного инсульта, и подходов к повышению эффективности проводимого лечения с целью улучшения исходов острых нарушений мозгового кровообращения. Среди потенциальных факторов рассматривается нейропротективная роль циркадианной системы и нормализации циркадианного ритма. В последние годы опубликованы данные, свидетельствующие о нейропротективных эффектах подходов, направленных на восстановление циркадианных ритмов у пациентов с поражением головного мозга (West et al. 2019, Killgore et al. 2020, Костенко и др. 2015, Кулеш и др. 2014). Однако в этих работах не применялся комплексный подход, учитывающий молекулярные и генетические факторы циркадианной системы и маркеры нейропластичности.

Таким образом, в ходе предлагаемого проекта будут определены изменения циркадианных генетических, молекулярных и клинических факторов в остром периоде ишемического инсульта, будет установлена их взаимосвязь с клиническими характеристиками и прогнозом ишемического инсульта. В результате реализации проекта будут получены данные, которые позволят охарактеризовать роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте, что позволит сформулировать клинко-экспериментальное обоснование для дифференцированного подхода к применению адъювантных методов нейропротекции для повышения эффективности лечебных и реабилитационных процедур при ишемическом инсульте. Последнее имеет высокую как научную, так и практическую значимость, учитывая медико-социальное бремя, связанное с ОНМК и их последствиями.

По результатам работы будет опубликовано 8 статей в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, будут подготовлены кандидатская и докторская диссертации. Результаты будут также представлены на российских и международных конференциях.

на английском языке

As a result of the project, we will establish:

- The association of genetic, molecular and clinical biomarkers of circadian rhythms
 - with stroke outcome
 - with stroke characteristics
 - with sleep characteristics
 - with neuroplasticity biomarkers
- The association of sleep characteristics
 - with stroke outcome
 - with stroke characteristics
 - with neuroplasticity biomarkers

- The association of blue light exposure and melatonin treatment with stroke outcome and with the modulation of sleep parameters in acute stroke patients

The research focus of the project corresponds to the worldwide scientific developments. The leading research groups are searching for the new factors associated with the functional outcomes in stroke and the approaches for increasing the treatment efficiency in order to improve stroke outcomes. Neuroprotective effects of circadian system are considered. Recent evidence suggests that reparation of circadian misalignment has neuroprotective effect in patients with brain lesions (West et al. 2019, Killgore et al. 2020, Kostenko et al 2015, Kulesh et al 2014). However, these studies did not imply a comprehensive approach with the assessment of molecular and genetic circadian factors as well as markers of neuroplasticity.

Therefore, within the project, we will establish the changes in circadian genetic, molecular and clinical factors in acute ischemic stroke. As well as their relation with ischemic stroke characteristics and outcome. The data will elucidate the role of circadian factors in the regulation of neuroplasticity in ischemic stroke. As a result, clinical and experimental data will provide evidence for the differential implementation of adjuvant methods of neuroprotection in order to increase the efficiency of the treatment and rehabilitation procedures in ischemic stroke.

The results will be reported in 8 articles published in the journals indexed in WoS and Scopus. PhD and doctoral thesis will be prepared based on the results. The results will be also reported at the national and international conferences.

1.6. В состав научного коллектива будут входить (указывается планируемое количество исполнителей в течение всего срока реализации проекта):

Несоответствие состава научного коллектива (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 12 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

8 исполнителей проекта (включая руководителя),

В соответствии с требованиями пункта 12 конкурсной документации от 4 до 8 человек. Вне зависимости от того, в трудовых или гражданско-правовых отношениях исполнители состоят с организацией.

в том числе

7 исполнителей в возрасте до 39 лет включительно,

из них:

3 очных аспирантов, адъюнктов, интернов, ординаторов, студентов.

1.7. Планируемый состав научного коллектива с указанием фамилий, имен, отчеств (при наличии) членов коллектива, их возраста на момент подачи заявки, ученых степеней, должностей и основных мест работы, формы отношений с организацией (трудовой договор, гражданско-правовой договор) в период реализации проекта

на русском языке

1. Коростовцева Людмила Сергеевна, 22.07.1985, 35 лет, к.м.н., старший научный сотрудник, группа по сомнологии, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, трудовой договор
2. Коломейчук Сергей Николаевич, 22.08.1976, 44 года, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии Карельского научного центра РАН, гражданско-правовой договор
3. Фильченко Ирина Александровна, 06.09.1994, 26 лет, врач-невролог, младший научный сотрудник, лаборатория сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии №10, ФГБУН "Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова" РАН, гражданско-правовой договор
4. Кемстач Валерия Всеволодовна, 08.08.1986, 34 года, психолог, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи, Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена; лаборант-исследователь, группа по сомнологии, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, трудовой договор
5. Осипенко Софья Игоревна, 27.10.1998, 22 года, студент 5-го курса, ФГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова", старший лаборант-исследователь, лаборатория сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии №10, ФГБУН "Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова" РАН, трудовой договор
6. Васильева Анастасия Алексеевна, 12.01.2000, 21 год, студент 2-го курса, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ (Институт медицинского образования), трудовой договор
7. Щербакowa Елизавета Алексеевна, 22.07.1996, 24 года, ординатор 1-го года, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, трудовой договор
8. Бочкарев Михаил Викторович, 11.04.1982, 38 лет, к.м.н., старший научный сотрудник, группа по сомнологии, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им.

на английском языке

1. Korostovtseva Lyudmila, 22.07.1985, 35 years, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, labour contract
2. Kolomeichuk Sergey, 22.08.1976, 44 years, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Genetics Laboratory at the Institute of Biology at Karelia Research Center, civil law contract
3. Filchenko Irina, 06.09.1994, 26 years, neurologist, Junior Researcher, Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology №10, Institute of evolutionary physiology and biochemistry n.a. I.M. Sechenov, civil law contract
4. Kemstach Valeria, 08.08.1986, 34 года, Psychologist, Senior Lecturer, Department of Clinical Psychology, Russian State Pedagogical University n.a. A.I. Herzen; Laboratory Assistant, Somnology Group, research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, labour contract
5. Osipenko Sofia, 27.10.1998, 22 years, 5th year Student, Pavlov University, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology №10, Institute of evolutionary physiology and biochemistry n.a. I.M. Sechenov, civil law contract
6. Vasilieva Anastasia, 12.01.2000, 21 year, 2nd year Student, Almazov National Medical Research Centre, labour contract
7. Scherbakova Elizaveta, 22.07.1996, 24 years, 1st year Resident (cardiology), Almazov National Medical Research Centre, labour contract
8. Bochkarev Mikhail, 11.04.1982, 38 years, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, labour contract

Соответствие профессионального уровня членов научного коллектива задачам проекта

на русском языке

1. Коростовцева Л.С. - к.м.н. (в 2013 г. защита диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук на тему "Прогностическая роль синдрома обструктивного апноэ во сне у больных артериальной гипертензией и ожирением"), старший научный сотрудник Группы сомнологии, доцент кафедры кардиологии НМИЦ им. В.А. Алмазова. Область научных интересов - взаимосвязь сна и здоровья, нарушений сна и кардиометаболических нарушений и и цереброваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистая профилактика профилактики и реабилитация. В 2014 г. получен сертификат Европейского общества по изучению сна "Сомнолог - эксперт в медицине сна". Имеет опыт руководства проектом при поддержке гранта Президента для поддержки молодых ученых (2016-2017 гг., проект № МК -7812.2015.7) и гранта РНФ (2017-2019, проект 17-75-10099 по теме "Структурно-функциональные изменения головного мозга у лиц с хронической инсомнией и их взаимосвязь с молекулярными маркерами функции нервной системы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний"), со-исследователь ряда грантов РФФИ, РГНФ, включая гранты, посвященные обработке больших данных и пр. Со-исследователь международного научно-клинического проекта eSATIS, посвященного оценке влияния нарушений дыхания во сне на прогноз при ишемических инсультах (с 2017 г.). В ходе реализации этих проектов получила опыт планирования, проведения и координирования крупных научных проектов, а также комплексного обследования (клинического, лабораторного, инструментального) пациентов с неврологическими заболеваниями и нарушениями сна, комплексного анализа данных. С 2011 г. принимает участие в проведении курсов повышения квалификации для врачей, координирует научную работу студентов, интернов и ординаторов на базе ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Коростовцева Л.С. является соавтором ряда образовательных модулей для системы непрерывного медицинского образования. Принимала участие в организации и проведении образовательного проекта - 8-й Российской молодежной школы-конференции с международным участием "Сон - окно в мир бодрствования" (2015, Проект РГНФ №15-06-14128, со-руководитель проекта); в организации и проведении (в т.ч. в качестве лектора) в образовательном научном Швейцарско-российском симпозиуме "Нарушения сна и сердце: время для совместных действий", 26-28 октября 2016 г., Берн (Бернская университетская клиника, Швейцария); в организации и проведении (в т.ч. в качестве лектора) PhD-курса «Концепция лидерства в здравоохранении» (27-29 февраля 2020 г.). Принимает участие в работе нескольких международных групп профессиональных сообществ, что позволило усовершенствовать коммуникационные навыки и навыки работы в команде: секретарь исполнительного комитета Ассамблеи национальных сомнологических сообществ (ANSS), член комитета по развитию цифровых и коммуникационных технологий Европейского общества по изучению сна (Digital and Communication Committee of the European Sleep Research Society), член исполнительного комитета молодых исследователей Международного общества артериальной гипертензии (New Investigator Committee of the International Society of Hypertension). Является научным редактором журнала «Артериальная гипертензия» (секретарь с 2008 г., научный редактор - с

2015 г.), член редколлегии польского журнала "Arterial Hypertension" (с 2018 г.). Победитель конкурса лучшего мероприятия ко Всемирному дню сна (2014, 2015, 2020), победитель конкурса FENS Brain Awareness Week 2021. Автор более 100 научных публикаций (в т.ч. более 30 в Scopus), в т.ч. автор глав в монографиях по сомнологии, аритмологии, трансляционной медицине, хронобиологии. Индекс Хирша Scopus - 7, индекс Хирша РИНЦ - 9.

2. Коломейчук С.Н. - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии КарНЦ РАН. Основные направления научных исследований: изучение сигнальных путей, регулирующих взаимосвязь клеточных процессов - пролиферации и апоптоза; исследование взаимосвязи циркадианных ритмов при различных патологиях человека. Владеет методами, которые отвечают стандартам международных исследований и необходимы для успешного выполнения предлагаемого проекта. Под руководством Коломейчука выполнены исследования, посвященные аспектам биомаркерной диагностики, прогнозирования и управляемой терапии сердечно-сосудистых заболеваний, оценке патогенетически значимых биомаркеров фиброза, почечной дисфункции, миокардиального стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, разработке оптимальной биомаркерной панели с целью персонализированного подхода ведения пациентов с сердечной недостаточностью. Владеет навыками определения концентрации гормонов в крови. Участвовал в создании коллекции геномной ДНК (более 1500 образцов), охватывающая как городское, так и сельское население Республики Карелия разного возраста. Данная коллекция стратифицирована как по возрасту, так и по этническим группам для проведения онтогенетических и прочих работ. Имеется необходимое оборудование для проведения экспериментов, сбора и анализа данных и соответствующее программное обеспечение. В 2004-2007 гг. вел курс по молекулярной биологии для студентов медвузов (США). Коломейчук С.Н. имеет более 90 публикаций, из них 46 в отечественных и зарубежных журналах, 4 базы данных. публикации, в том числе входящие в базы данных Web of Science и Scopus(включая Heliyon Q1 и J Sleep research Q2).

3. Фильченко И.А. – врач-невролог, младший научный сотрудник лаборатории сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии №10 ФГБУН "Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова" РАН. Основная область научных интересов – роль сна при восстановлении после ОНМК. К другим научным интересам относятся защитные стратегии при восстановлении после ОНМК, нарушения дыхания во сне у пациентов с ОНМК, инсомния, нарколепсия и взаимосвязь нарушений сна и сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек). Под руководством Коростовцевой Л. С. Фильченко И. А. принимала участие в реализации гранта РФФИ №17-75-10099 "Структурно-функциональные изменения головного мозга у лиц с хронической инсомнией и их взаимосвязь с молекулярными маркерами функции нервной системы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний" и гранта РФФИ №20-115-50512 для написания обзорной статьи "Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии". В 2019-2020 годах Фильченко И. А. прошла стажировку в Университетской клинике Берна под руководством профессора Бассетти К. при поддержке Swiss Government Excellence Scholarship. За время стажировки Фильченко И. А. принимала участие в обработке и анализе данных нескольких клинических исследований с участием пациентов с ишемическим инсультом (Sleep Deficiency & Stroke outcome study, Thalamic stroke & Sleep study; публикации в работе). Кроме того, Фильченко И. А. принимала участие в скрининге и наборе пациентов с изолированным инсультом таламуса для исследования Thalamic stroke & Sleep, а также в регистрации высокочастотной полисомнографии и оценке моторного и когнитивного дефицита у данных пациентов. Более того, Фильченко И. А. получила опыт преаналитической обработки лабораторных образцов, включающей забор, процессинг и хранение крови и ликвора в рамках исследования Swiss Primary Hypersomnolence and Narcolepsy Cohort Study (SPHYNCS). Полученный опыт позволит реализовать аналогичные стратегии клинического исследования пациентов с ишемическим инсультом и преаналитической обработки лабораторных образцов. Фильченко И. А. является автором 20 научных публикаций. Индекс Хирша Scopus - 3, индекс Хирша РИНЦ – 3.

4. Кемстач Валерия Всеволодовна, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи (РГПУ им. А.И. Герцена), лаборант-исследователь (НМИЦ им. В.А. Алмазова). Кандидатская диссертация по теме "Динамика когнитивной дисфункции у пациентов с нарушениями дыхания во сне после перенесенного ОНМК". Области научных и практических интересов – нейропсихологическая диагностика и реабилитация когнитивных нарушений пациентов после перенесенного ОНМК; когнитивно-поведенческий подход в работе с нарушениями сна; психофизиология активности. Участник гранта РФФИ 20-013-00874 "Нейрофизиологические механизмы высокой реактивности сна к стрессу при хронической инсомнии". Опыт работы с методом БОС производителей Биосвязь, Бослаб, Медиком. Работа с методом БОС в рамках комплексной терапии пациентов с тревожными, депрессивными расстройствами, острой и хронической инсомнией, функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта,

хроническими головными болями напряжения. Автор 7 публикаций в российских и международных изданиях, а также тезисов, представленных на национальных и международных конгрессах и конференциях по психологии, неврологии, нейрореабилитации.

5. Осипенко Софья Игоревна - студентка 4 курса ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, старший лаборант-исследователь лаборатории сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии № 10 ФГБУН "Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова" РАН. За время обучения участвовала в СНО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (доклад "Аспекты гистофизиологии эндотелия с точки зрения развития атеросклероза" 15.12.2018). Осипенко С. И. Выступала на VIII Международном молодёжном медицинском Конгрессе в секции "Общая гигиена и экология" с докладом "Оценка нарушения правил гигиены сна студентами медицинских вузов" (<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44797625&pff=1>). С 2019 года Осипенко С.И. работает в научной группе сомнологии НМИЦ им. В. А. Алмазова. В процессе работы обучилась проведению полисомнографии и интерпретации её результатов, проведению кардиореспираторного мониторинга, процедуры биологической обратной связи. В рамках исследования early Sleep Apnea Treatment in Stroke приобрела опыт работы с пациентами в отделении нейрореанимации. Под руководством Коростовцевой Л.С. Осипенко С. И. координирует проект "Здоровый сон - путь к успеху", в рамках программы Сириус - Лето, целью которого является оценка параметров сна и когнитивных функций школьников. Помимо научной деятельности Осипенко С. И., активно занимается научно-просветительской деятельностью: с 2019 года занимается чтением лекций по ЗОЖ для школьников, с 2020 года является соорганизатором проведения Всемирного дня сна в России (выставка "Про сон" совместно с Музеем здоровья в 2020 году, лекторий "Не проспай!" в 2021 году совместно с молодёжным пространством "ПРОСТО")

6. Васильева Анастасия Алексеевна является куратором 1-го курса Института медицинского образования (ИМО) ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, редактором группы ВКонтакте ИМО Центра Алмазова. Участвовала в соревнованиях по оказанию доврачебной помощи. Организатор научной конференции «Космос и медицина». Участник Школы молодого ученого при СОМУ НМИЦ, Алмазовского молодежного медицинского форума 2019 и 2020 годов.

7. Щербакоева Елизавета Алексеевна участвовала в СНО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, кафедра факультетской терапии, по специальности «кардиология» (доклад «Внезапная сердечная смерть на фоне желудочковых нарушений ритма», 16.03. 2018), по специальности «врач общей практики» (семейная медицина) (доклад «Дифференциальный диагноз и тактика врача при выслушивании шумов в сердце», 15.04.2019). Выступала на научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2020» с докладом «Гендерные особенности в клинике внутренних болезней».

8. Бочкарев М.В. - к.м.н., с.н.с. Группы сомнологии, занимается нарушениями сна с 2012г, стипендиат программы Фулбрайта для ученых, работал в Северо-Западном университете (Чикаго, США) в Лаборатории изучения сна и циркадианных ритмов, работает в Группе сомнологии с 2013 года, исследователь в ряде грантов РФФИ (20-013-00874 Нейрофизиологические механизмы высокой реактивности сна к стрессу при хронической инсомнии, 18-29-02013 Биорадиолокатор для медицинских приложений, 16-07-01096 Бесконтактное определение параметров дыхания человека по данным биорадиолокационного мониторинга), организация и проведение образовательного проекта - 8-й Российской молодежной школы-конференции с международным участием "Сон - окно в мир бодрствования" (2015, Проект РГНФ №15-06-14128, исследователь проекта), участие (в качестве лектора) в образовательном научном Швейцарско-российском симпозиуме "Нарушения сна и сердце: время для совместных действий", 26-28 октября 2016 г., Берн (Бернская университетская клиника, Швейцария), Сертифицирован Европейским обществом изучения сна "Сомнолог - эксперт в медицине сна" (2014г). Соавтор ряда глав в учебном пособии по сомнологии для неврологов, главы в монографиях по аритмологии, хронобиологии, методическом пособии по синдрому обструктивного апноэ во сне, модулей непрерывного медицинского образования, 2х статей в Q1, более 40 статей в рецензируемых журналах, индекс Хирша 4, РИНЦ индекс - 6.

на английском языке

1. Lyudmila Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher at the Somnology Group at Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg). Main research interests include associations between sleep and health, sleep disorders and cardiometabolic and cerebrovascular diseases, cardiovascular prevention and rehabilitation. Dr. Korostovtseva has a certificate "Somnologist – expert in sleep medicine" (2014) of the Europeans Sleep Research Society. She has an experience of leading grant-supported projects (grant of the President of the Russian Federation, 2016-2017, project № МК -7812.2015.7, grant of the Russian Scientific Foundation, 2017-2019, project 17-75-10099, "Structural and

functional brain changes in chronic insomnia and their association with the molecular markers of neural system and cardiovascular risk factors"). She has an experience of conducting other studies supported by the RFFI grants etc. L. Korostovtseva is a co-investigator of the international project eSATIS on the impact of sleep disorders on the post-stroke prognosis (since 2017). During the training she has got an experience of study design and planning, research coordination as well as complex examination (clinical, laboratory, instrumental) of patients with neurological and sleep disorders. Since 2011 Dr. Korostovtseva has been taking part in the postgraduate education programs, has been coordinating the research projects of the medical undergraduate and postgraduate students at Almazov Centre. Dr. Korostovtseva is a co-author of several educational on-line modules, including those developed within the Governmental Task Program. She was a co-organizer of the 8th educational workshop for young specialists "Sleep – the window to the wakefulness" (2015, grant of the Russian Humanitarian Foundation №15-06-14128), of the educational scientific Swiss-Russian symposium "Sleep disorders and heart: time for the joint efforts" (2016, Bern), of the PhD leadership course "Leadership concept in healthcare system" (2020). L. Korostovtseva is involved in several professional organizations, which helped to develop and improve communication and teamwork skills: secretary of Assembly of the National Sleep Societies, member of the Executive committees of the Digital and Communication Committee of the European Sleep Research Society, member of the New Investigator Committee of the International Society of Hypertension. In 2018 L. Korostovtseva was awarded by the Austine Doyle Award (International Society of Hypertension, Beijing, China). She is a scientific editor of the journal "Arterial Hypertension" (Russ) and the member of the editorial board of the journal "Arterial Hypertension" (Polish). She was awarded by the World Sleep Society award for the best activity for the World Sleep Day (2014, 2015, 2020), and for the FENS Brain Awareness Week activity (2021). She is the author (co-author) of over 100 publications, including >30 cited in Scopus, including chapters in textbooks on somnology, arrhythmology, translational medicine, chronobiology. H-index Scopus - 7, H-index RSCI - 9.

2. Kolomeichuk Sergey, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Genetics Laboratory at the Institute of Biology at Karelia Research Center. Main research focus: signal pathways regulating cellular proliferation and apoptosis; circadian rhythms in different diseases. Kolomeichuk has experience of molecular, genetic and hormonal studies which correspond to the international standards. Under supervision of S. Kolomeichuk, the studies on biomarker diagnostics, prognosis and target therapy of cardiovascular diseases were conducted. He participated in formation of the genomic DNA collection (>1500 samples) in Karelia. In 2004-2007 was coordinating course on molecular biology for medical students (USA). S. Kolomeichuk is the author of over 90 publications (including those indexed in Web of Science и Scopus - H-index Q1 and J Sleep research Q2), 4 databases..

3. Filchenko Irina, neurologist, Junior Researcher, Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology №10, Institute of evolutionary physiology and biochemistry n.a. I.M. Sechenov. Main research focus: the role of sleep in post-stroke reparation; neuroprotection, sleep-disordered breathing in stroke, other sleep disorders. Under the supervision of L. Korostovtseva I. Filchenko took part in the grant-supported projects RSF №17-75-10099 "Structural and functional brain changes in chronic insomnia and their association with molecular markers of neural system and cardiovascular factors" and RFFS №20-115-50512 "Brain damage in sleep-disordered breathing: the role of glia". In 2019-2020 she passed training at the Bern University clinic (supervisor – prof. Bassetti) (supported by the Swiss Government Excellence Scholarship). There she took part in data analysis and processing of several clinical stroke trials (Sleep Deficiency & Stroke outcome study, Thalamic stroke & Sleep study; in press). She took part in screening and selection of patients with thalamic stroke (Thalamic stroke & Sleep) and in registration of high-frequency polysomnography, assessment of neurological deficits. Moreover, she has got experience in preanalytical processing of biosamples (sampling, processing and storage of blood and liquor within Swiss Primary Hypersomnolence and Narcolepsy Cohort Study - SPHYNCS). This experience will help to conduct the proposed project. She is the author of 20 publications. H-index Scopus - 3, RSCI – 3.

4. Kemstach Valeria, senior Lecturer, Department of Clinical Psychology and Psychological Aid (Herzen State Pedagogical University of Russia), research laboratory assistant (Almazov National Medical Research Centre). PhD thesis on "Cognitive dysfunction dynamics in stroke patients with sleep disordered breathing". Areas of scientific and practical interests: neuropsychological assessment and rehabilitation of cognitive dysfunction in stroke; cognitive-behavioral approach in working with sleep disorders; psychophysiology of activity. Participant of RFBR grant 20-013-00874 "Neurophysiological mechanisms of high sleep reactivity in chronic insomnia". V. Kemstach is an author of 7 publications in Russian and international journals, as well as of the abstracts presented at national and international congresses on psychology, neurology and neurorehabilitation.

5. Osipenko Sofya is a 4th year student of the Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Senior Research Assistant

of the Laboratory for Comparative Somnology and Neuroendocrinology No. 10, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. During her studies Osipenko S.I. participated in the session of the student science society of the Department of Histology, Cytology and Embryology (Pavlov University) (report "Aspects of the histophysiology of the endothelium from the point of view of the development of atherosclerosis" 15.12.2018). Osipenko S. I. reported at the VIII International Youth Medical Congress in the section "General Hygiene and Ecology" with a report "Evaluation of violations of the rules of sleep hygiene by students of medical universities" (<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44797625&pff=1>). Since 2019 Osipenko S.I. works in the scientific group of somnology of Almazov National Medical Research Centre. During the work, she learned conducting polysomnography and its analysis, conducting cardiorespiratory monitoring and biofeedback procedures. As part of the early Sleep Apnea Treatment in Stroke study, Osipenko S.I. gained experience working with patients in the neurological intensive care unit. Under the supervision of L. Korostovtseva, Osipenko SI coordinates the project "Healthy Sleep - the Way to Success" within the framework of the Sirius-Leto program/ Project's purpose is to assess the sleep parameters and cognitive functions of schoolchildren. In addition to scientific activities, Osipenko S.I. is actively involved in sci pop activities: since 2019 she has been giving lectures on healthy lifestyles for schoolchildren, since 2020 she has been a co-organizer of the World Sleep Day in Russia (exhibition "About Sleep" together with the Museum of Health in 2020, lecture cycle "Don't oversleep!" in 2021 together with the youth space "PROSTO")

6. Anastasia Vasilieva is the coordinator of the 1st course at the Institute of Medical Education at Almazov National Medical Research Centre, editor of the social media account of the Institute of Medical Education at Almazov National Medical Research Centre ("vkontakte"). She took part in the competitions on first aid, was an organizer of the scientific conference "Cosmos and medicine". A. Vasilieva took part in the School of young scientist and Almazov Young Medical Forum in 2019, and 2020.

7. Elizaveta Shcherbakova participated in the student scientific society of the First Pavlov State Medical University, Department of Faculty Therapy, specialty "Cardiology" (report "Sudden cardiac death on the background of ventricular arrhythmias", 16.03. 2018), specialty "general practitioner" (family medicine) (report "Differential diagnosis and doctor's tactics when listening to heart murmurs", 15.04.2019). She gave a talk at the scientific and practical conference "Actual issues of experimental and clinical medicine-2020" on the topic "Gender characteristics in the clinic of internal diseases".

8. Bochkarev Mikhail, MD, PhD, senior researcher, Somnology Group, is doing research in sleep disorders since 2012, Fulbright scholar, worked at Northwestern University (Chicago, USA) in the Laboratory of Sleep and Circadian Rhythms Research, has been working in Somnology Group since 2013, researcher in a number of RFBR grants (20-013-00874 Neurophysiological mechanisms of high stress sleep reactivity in chronic insomnia, 18-29-02013 Bioradiolocator for medical applications, 16-07-01096 Non-contact determination of human breathing parameters by bioradiolocation monitoring), organization and carrying out of an educational project - 8th Russian Youth School-Conference with international participation "Sleep is a Window to the World of Wakefulness (2015, RFBR Project №15-06-14128, project researcher), participation (as a lecturer) in an educational scientific Swiss-Russian symposium "Sleep and Heart Disorders: Time for Collaborative Action," October 26-28, 2016., Bern (Bern University Hospital, Switzerland), Certified by the European Sleep Research Society "Sleep Medicine Expert - Somnologist" (2014). Co-author of several chapters in manual on somnology for neurologists, chapters in monographs on arrhythmology, chronobiology, methodological manual on obstructive sleep apnea syndrome, modules of continuing medical education, 2 articles in Q1, over 40 articles in peer-reviewed journals, H-index 4, RSCI index - 6.

1.8. Планируемый объем финансирования проекта Фондом по годам (указывается в тыс. рублей):

по 30 июня 2022 г. – **6000** тыс. рублей,
с 1 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г. - **6000** тыс. рублей,
с 1 июля 2023 г. по 30 июня 2024 г. - **6000** тыс. рублей.

Несоответствие планируемого объема финансирования проекта (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 10 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

1.9. Научный коллектив по результатам проекта в ходе его реализации предполагает опубликовать в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях не менее

Приводятся данные за весь период выполнения проекта. Уменьшение количества публикаций (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) по сравнению с порогом, установленным в пункте 16.2 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

10 публикаций,

из них

8 в изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus).

Информация о научных изданиях, в которых предполагается опубликовать результаты проекта, в том числе следует указать в каких базах индексируются данные издания - «Сеть науки» (Web of Science Core Collection), «Скопус» (Scopus), РИНЦ, иные базы, а также указать тип публикации - статья, обзор, тезисы, монография, иной тип

Российские журналы:

Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (Q4, Web of Science, Scopus, РИНЦ, PubMed/Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar), 2 статьи

Артериальная гипертензия (Q4, Scopus, РИНЦ, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar), статья

Российский кардиологический журнал (Q4, Web of Science, Scopus, РИНЦ, PubMed/Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar), статья

Иностранные журналы:

Journal of Sleep Research (Q1, Web of Science, Scopus, PubMed/Medline), статья + тезисы

International Journal of Molecular Sciences (Q1, Web of Science, Scopus, PubMed/Medline), 2 статьи

Biological Rhythm Research (Q3, Scopus), статья

European Heart Journal (Web of Science, Q1, Scopus, PubMed/Medline), тезисы

Arterial Hypertension (Pol) (Q4, Scopus, Ulrich's Periodicals Directory), статья

Chronobiology International (Q2, Web of Science, Scopus, PubMed/Medline), статья

Иные способы обнародования результатов выполнения проекта

публикации на сайтах профессиональных сообществ (Российское кардиологическое общество, Национальное сомнологическое общество, European Sleep Research Society, International Society of Hypertension)

1.10. Число публикаций членов научного коллектива, опубликованных в период с 1 января 2016 года до даты подачи заявки,

96, из них

54 – опубликованы в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или в Scopus.

1.11. Планируемое участие научного коллектива в международных коллаборациях (проектах) (при наличии)

eSATIS (2017- июнь 2021, «Early Sleep Apnea Treatment in Stroke: A Multicenter, Randomized, Rater-Blinded, Clinical Trial of Adaptive Servo-Ventilation», главный исследователь - профессор К.Л. Бассетти (Берн, Швейцария))

Руководитель проекта подтверждает, что

- все члены научного коллектива (в том числе руководитель проекта) удовлетворяют пунктам 4, 6, 7, 13 конкурсной документации;
- на весь период реализации проекта руководитель проекта будет состоять в трудовых отношениях с организацией, при этом трудовой договор не будет договором о дистанционной работе;
- при обнародовании результатов любой научной работы, выполненной в рамках поддержанного Фондом проекта, руководитель проекта и научный коллектив будут указывать на получение финансовой поддержки от Фонда и организацию, а также согласны с опубликованием Фондом аннотации и ожидаемых результатов поддержанного проекта, соответствующих отчетов о выполнении проекта, в том числе в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»;
- помимо гранта Фонда проект не будет иметь других источников финансирования в течение всего периода практической реализации проекта с использованием гранта Фонда;
- проект не является аналогичным по содержанию проекту, одновременно поданному на конкурсы научных фондов и иных организаций;
- проект не содержит сведений, составляющих государственную тайну или относимых к охраняемой в соответствии с законодательством Российской Федерации иной информации ограниченного доступа;
- доля членов научного коллектива в возрасте до 39 лет включительно в общей численности членов научного коллектива будет составлять не менее 70 процентов в течение всего периода практической реализации проекта;
- в установленные сроки будут представляться в Фонд ежегодные отчеты о выполнении проекта и о целевом использовании средств гранта.

Подпись руководителя проекта _____/Л.С. Коростовцева/

Форма 2. Сведения о руководителе и основных исполнителях проекта

собираются автоматически (частично) на основе анкетных данных руководителя и исполнителей, подтвердивших свое участие. Список исполнителей формируется в "Форме Т"

Форма 2. Сведения о руководителе

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Коростовцева Людмила Сергеевна

на английском языке фамилия и инициалы

Korostovtseva L.S.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.
<https://publons.com/researcher/l-8639-2014/>

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=37013624000>

ORCID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.
<https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

Несоответствие возраста руководителя проекта (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 4 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

22.07.1985

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

Несоответствие ученой степени (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 4 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Кандидат медицинских наук, 2014

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии), участие в оргкомитетах или программных комитетах известных международных конференций, иной опыт организации международных мероприятий

член Российского кардиологического общества, группа молодых ученых (с 2011)

член Санкт-Петербургского кардиологического общества (с 2012)

член Европейского общества по изучению сна (с 2013), в т.ч. член комитета молодых ученых Европейского общества по изучению сна (с 2016 г.), член образовательного комитета Европейского общества по изучению сна (с 2016 г.), член комитета по развитию онлайн-ресурсов (с 2018 г.)

член исполнительного комитета Ассамблеи национальных сомнологических сообществ (с 2018 г.)

член Международного общества по артериальной гипертензии (с 2010 г.), в т. ч. член комитета молодых ученых (с 2018 г.)

член Национального общества сомнологов, со-председатель молодежного комитета (с 2013 г.)

Грант Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых МК-7812.2015.7 (2015-2016)

Грант Санкт-Петербурга для студентов, аспирантов, молодых ученых, молодых кандидатов наук 2013 года, диплом серия ПСП №13218 по проекту «Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во время сна в развитии

нарушений углеводного обмена»

делегат-победитель в конкурсе Комитета Всемирного Дня сна на лучшее мероприятие, посвященное Всемирному дню сна 2014 и 2015 года (World Sleep Day 2014 и 2015)

Научный редактор научно-практического рецензируемого журнала "Артериальная гипертензия" (с 2015 г., секретарь с 2008 по 2015 гг.)

Член редколлегии журнала "Medical Science Monitor" (с 2015 г.)

Член редколлегии польского журнала "Arterial Hypertension" (с 2018 г.)

Сертификат Европейского общества по изучению сна "Эксперт-сомнолог" (2014)

Награда Остина Дойля Международного общества по артериальной гипертензии (2018)

FENS Brain Awareness Week (2021)

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

Руководитель проекта может на момент подачи заявки не являться работником организации, но, в случае победы в конкурсе, должен заключить с ней трудовой договор. В случае, если руководитель проекта не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

старший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, г Санкт-Петербург)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

сомнология, кардиология, неврология, кардиоваскулярная патология, нарушения сна, инсомния, нарушения дыхания во сне, сердечно-сосудистые прогностические факторы, нейрокогнитивное тестирование, нейровизуализация, превентивная кардиология

на английском языке

somnology, cardiology, neurology, cardiovascular diseases, sleep disorders, insomnia, sleep breathing disorders, cardiovascular prognostic factors, neurocognitive testing, neuroimaging, preventive cardiology

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

05-202 05-106

2.9. Перечень публикаций руководителя проекта, опубликованных в период с 1 января 2016 года до даты подачи заявки, подтверждающий выполнение условия пункта 9 конкурсной документации

Для лиц, находившихся в указанный в настоящем пункте период в отпусках по беременности и родам, отпусках по уходу за ребенком, а также отпусках работникам, усыновившим ребенка, допускается наличие соответствующих публикаций также в период, предшествующий 1 января 2016 года, и равный продолжительности таких отпусков.

Достаточно привести ссылки на публикации в количестве, равном установленному в конкурсной документации порогу. Несоответствие количества публикаций (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы), приводимое в перечне и/или численно в строке ниже, требованиям пункта 9 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу в соответствии с подпунктом «е» пункта 21 конкурсной документации.

на английском языке

1. Duss S, Brill AK, Baillieux S, Horvath T, Zubler F, Flügel D, Kägi G, Benz G, Bernasconi C, Ott S, Korostovtseva L, Sviryaev Y, Salih F, Endres M, Tamisier R, Gouveris H, Winter Y, Denier N, Wiest R, Arnold M, Schmidt M, Pépin JL, Bassetti C. Effect of early sleep apnoea treatment with adaptive servo-ventilation in acute stroke patients on cerebral lesion evolution and neurological outcomes: study protocol for a multicentre, randomized controlled, rater-blinded, clinical trial (eSATIS: early Sleep Apnoea Treatment in Stroke). *Trials*, 2021, 22(1), 83.

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04977-w> (Q1, Scopus, WoS, impact 2.063)

2. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, Egger M, Bassetti CL. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019 Feb 12;92(7):e648-e654. doi: 10.1212/WNL.0000000000006904. (Q1, Scopus, WoS, impact-factor 8.77)

3. Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, Bochkarev MV, Sviryaev YV, Alekhin AN. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020;120(1):90-95. Russian. doi: 10.17116/jnevro202012001190. (Q4, Scopus, WoS, impact factor 0.15)

4. Ott SR, Korostovtseva L, Schmidt M, Horvath T, Brill AK, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing: clinical features,

pathophysiology and diagnosis. Swiss Med Wkly. 2020 Dec 30;147:w14436. doi: 10.4414/smw.2020.14436. (Q2, Scopus, WoS, impact factor - 1.822)

5. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Medvedeva EA, Rotar OP, Sviryaev YV, Zhernakova YV, Shalnova SA, Konradi AO, Chazova IE, Boitsov SA, Shlyakhto EV. [Sleep disorders and stroke: data of the esse-rf study]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2019;119(4. Vyp. 2):73-80. Russian. doi: 10.17116/jnevro201911904273. (Q4, Scopus, WoS, impact factor 0.15)

6. Korostovtseva L, Alieva A, Rotar O, Bochkarev M, Boyarinova M, Sviryaev Y, Konradi A, Shlyakhto E. Sleep Duration, Lipid Profile and Insulin Resistance: Potential Role of Lipoprotein(a). Int J Mol Sci. 2020 Jun 30;21(13):4680. doi: 10.3390/ijms21134680. (Q1, Scopus, WoS, impact factor - 7.583)

7. Korostovtseva L, Alieva A, Rotar O., Bochkarev M., Boyarinova M., Sviryaev Yu.V., Zvartau N.E., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Is self-reported insomnia a risk factor for subclinical carotid atherosclerosis? Arterial Hypertension. 2019; 23(2): 105-113. (Q4, Scopus, impact factor 0.3)

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

Перечень содержит 7 публикаций в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection, Scopus.

Перечень содержит 3 публикации в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>).

2.10. Основные научные результаты руководителя проекта за период с 1 января 2016 года (результаты должны подтверждаться сведениями из заявки, например - публикациями)

на русском языке

За последние 5 лет по результатам научной работы Коростовцевой Л.С. (в соавторстве) опубликовано более 50 работ, из них более 20 цитируются в международных базах цитирования (Scopus, Web of Science), включая 4 публикации в изданиях, относящихся к Q1 (включая 1 метаанализ в журнале Q1 с импакт-фактором 8 - Neurology), в том числе по результатам проектов, поддержанных научными фондами; также результаты научной работы представлены на международных и национальных конференциях в виде устных и постерных докладов (тезисы выступлений опубликованы в сборниках материалов конференций, в т.ч. цитируемые в Web of Science).

Основное направление работы - исследования по изучению нарушений сна и их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями, нарушениями обмена веществ. Коростовцева Л.С. прошла стажировки (в 2011 и в 2015-2016 гг.) в Неврологическом отделении больницы г. Лугано и в Неврологическом Центре Университетской клиники Берна (Швейцария), где участвовала в исследовательских проектах по изучению нарушений сна и их прогностической роли у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (SAS-CARE – sleep disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack; eSATIS – Early Sleep Apnea Treatment in Stroke; Stroke and Sleep Deficiency). В настоящее время принимает участие в совместном проекте eSATIS с Неврологическим центром Университетской клиники Берна (главный исследователь – проф. К.Бассетти); опубликованы (со-автор) три статьи с коллективом Университетской клиники Берна в международных журналах (Trials 2020, ScQ1, Neurology 2019, ScQ1, импакт-фактор 8,055; Swiss Medical Weekly 2020, ScQ2).

В 2018-2019 гг. проведен метаанализ распространенности нарушений дыхания во сне среди лиц перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, показавший, что у 71% встречаются нарушения дыхания во сне, и у 30% нарушения дыхания тяжелой степени (Seiler A et al., Q1, 2019).

В рамках изучения механизмов и процессов нейропластичности проведена оценка уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пилотном исследовании у пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения. На примере малой выборки показана прямая зависимость концентрации белка BDNF в плазме крови и объема очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте (Кемстач и соавт. 2020).

В 2020 г. под руководством и при непосредственном участии Коростовцевой Л.С. выполнены обзоры литературы по взаимосвязи нарушений дыхания во сне с локализацией и типом ишемического инсульта (Кравченко М.В. и соавт. 2020) и по влиянию синдрома обструктивного апноэ во сне на когнитивные нарушения - в первую очередь на исполнительные функции, внимание и эпизодическую память, а также на динамический фактор психической деятельности. (Кемстач В.В. и соавт. 2020).

Коростовцева Л.С. принимает активное участие в анализе данных эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (совместно с научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний) - эпидемиологического исследования по оценке сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, а именно связи продолжительности сна, его качества, жалоб на нарушения сна, храп и

апноэ во сне с различными клинико-демографическими и лабораторными показателями. Проведена оценка предсказательной ценности опросников для скрининга нарушений сна и оценена их точность [Gortseva, et al., 2019]. Выявлена частота нарушений сна среди 20359 респондентов исследования из 13 регионов России [Бочкарев М.В., и соавт., 2018, Bochkaev, et al., 2019)]. Выявлена ассоциация между риском наличия инсульта и жалобами на нарушения сна (храп, апноэ во сне, трудности засыпания и поддержания сна, а также их сочетания). По данным регрессионного анализа, после введения поправки на пол, возраст, индекс массы тела, офисное артериальное давление, относительный риск был незначимым для всех жалоб, кроме сочетания апноэ во сне с частой дневной сонливостью - 1,7 (95% ДИ 1,04-2,8) ($p=0,034$ Сочетание жалоб на апноэ во сне и сонливости может свидетельствовать о более тяжелых нарушениях сна у перенесших инсульт).

По результатам исследования ЭССЕ-РФ показана ассоциация субклинического атеросклероза сонных артерий с выраженностью инсомнии (Korostovtseva, et al., 2019), а также связь между короткой продолжительностью сна и уровнем прогностического маркера аполинпопротеина (а) (Korostovtseva, et al., Q1 2020).

Пропекутивное наблюдение пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в течение 108 месяцев показало, что при наличии синдрома обструктивного апноэ во сне риск развития нарушений ритма повышается в 4 раза [Korostovtseva, et al., 2017].

Другое направление научной работы связано с разработкой диагностических систем для длительного мониторингирования (в том числе и бесконтактного с помощью биорадиолокации) показателей сна и сердечно-сосудистой системы и для скрининговой диагностики нарушений сна в повседневной терапевтической и кардиологической практике. В результате проведенной работы совместно с инженерами (совместные разработки с Лабораторией дистанционного зондирования «МГТУ имени Н.Э. Баумана») разработаны алгоритмы анализа и классификации структуры сна и его нарушений по данным, полученным с помощью биорадиолокатора. Удалось выделить параметры дыхания и сердцебиения человека, разделить паттерны физиологических сигналов в случае нескольких одновременно наблюдаемых биологических объектов. Показана достаточно высокая точность разработанного подхода, позволяющего классифицировать сон на легкий и глубокий и выявлять и классифицировать типы нарушений дыхания во время сна. Также разработаны алгоритмы для оценки структуры сна по кардиореспираторным параметрам (позволяющий с достаточно высокой точностью - 71% - классифицировать 3 стадии сна и бодрствование) и алгоритм для оценки цикла сна-бодрствования по данным актиграфии (регистрации двигательной активности человека). В настоящее время разрабатывается тестовая программа и проводится апробация данного подхода в клинике. (Tataraidze, 2016, Anishchenko 2020)

Отдельным направлением является совместная работа с педиатрами и валидация международных опросников на русском языке. Так, проведено обследование детей и подростков в Арктике Европейском Севере РФ, выполнена валидизация Детского опросника дневной сонливости (Randler et al., Q1, 2019) .

на английском языке

Within the last 5 years, L. Korostovtseva has published over 50 papers, among them over 20 papers are cited in Scopus/Web of Science, including 5 papers in Q1 journals (1 meta-analysis in Neurology journal with the impact factor 8) and those reporting the results of the grant-supported projects; the results are also presented at national and international congresses and conferences.

The main field of interest is the association between sleep disorders and cardio- and cerebrovascular diseases, and metabolic disorders.

L. Korostovtseva has undergone trainings (2011, 2015-2016) at the Neurological department at the Ospedale Civico do Lugano and at the Neurological Clinic at the Bern University Hospital (Switzerland). There she took part in the projects aimed to assess sleep disorders and their prognostic role in patients with acute stroke (SAS-CARE – sleep disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack; eSATIS – Early Sleep Apnea Treatment in Stroke; Stroke and Sleep Deficiency). Currently, L. Korostovtseva is the coordinator of the Russian center within the multicenter study eSATIS. Within the collaborative project with Bern University Hospital, three papers have been published (Trials 2020, ScQ1, Neurology 2019, ScQ1, импакт-фактор 8,055; Swiss Medical Weekly 2020, ScQ2).

In 2019, a meta-analysis aimed to assess of sleep apnea prevalence in post-stroke survivors was performed. Prevalence of SDB with apnea-hypopnea index greater than 5/h and greater than 30/h was found in 71% (95% confidence interval 66.6%-74.8%) and 30% (95% confidence interval 24.4%-35.5%) of patients, respectively. The high prevalence of SDB after stroke and TIA, which persists over time, is important in light of recent studies reporting the (1) feasibility and (2) efficacy of SDB treatment in this clinical setting. [Seiler et al 2019].

Within the study of mechanisms of neuroplasticity, a pilot study was performed to assess the levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in stroke survivors. In a small sample, a direct relation between BDNF and brain lesion volume

was shown (Kemstach V et al. 2020).

In 2020, two review papers were published: 1) on association between sleep-disordered breathing and brain lesion location and type (Kravchenko M et al. 2020); and 2) association between obstructive sleep apnea and cognitive functions (Kemstach V et al, 2020).

Together with the research laboratory of the epidemiology of arterial hypertension, a population of St. Petersburg has been examined as part of a large-scale epidemiological study evaluating cardiovascular diseases in various regions of the Russian Federation, the duration of sleep, its quality, complaints of sleep disturbances, snoring and sleep apnea. The predictive value of questionnaires for screening sleep disorders and their accuracy were evaluated [Gortseva, et al., 2019]. The population rates of sleep disorders and their association with clinical and laboratory parameters were assessed among 20359 respondents from 13 regions of Russia [Bochkarev M.V. et al., 2018, Bochkarev, et al., 2019, Bochkarev, et al., 2015]. The risk of stroke was shown to be associated with sleep-related complaints (snoring, sleep apnea, difficulty falling and maintaining sleep, as well as their combinations). After adjustment for gender, age, body mass index, office blood pressure, the regression analysis showed that odds ratio was not significant for all complaints, except the combination of sleep apnea with frequent daytime sleepiness (1.7 (95% CI 1.04-2.8) (p=0.034). Therefore, symptoms of sleep-disordered breathing and insomnia are more common in respondents with the history of stroke. The combination of sleep apnea and frequent sleepiness complaints may indicate more severe sleep disorders in post-stroke patients [Bochkarev et al. 2019]. The association between subclinical carotid atherosclerosis and symptoms of insomnia was found [Korostovtseva, et al., 2019], as well as the relation between short sleep duration and the level of the prognostic marker apolipoprotein (a) (Korostovtseva, et al., Q1 2020).

Follow-up of patients with hypertension and obesity for 108 months has shown that obstructive sleep apnea is associated with the higher risk of developing conductive heart disorders - 4-fold increase [Korostovtseva, et al, 2017]. Together with the Laboratory of Remote Sensing at the N.E. Bauman University (Moscow) led to the development of algorithms for processing bio-radar data in order to distinguish the parameters of human respiration and heartbeat, to separate patterns of physiological signals in case of several simultaneously observed biological objects [Tataraidze, et al., 2015-2018].

A survey of children and adolescents in the Arctic of the European North of the Russian Federation was conducted, and the Children's Daytime Sleepiness Questionnaire was validated [Randler, et al., Q1, Helyon, 2019].

2.11. Общее число публикаций за период с 1 января 2016 года, 71, из них:

45 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus, в том числе

5 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>).

2.12. Дополнительный список публикаций руководителя проекта с 1 января 2016 года (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR))

на английском языке

1. Randler C, Kolomeichuk SN, Morozov AV, Petrashova DA, Pozharskaya VV, Martynova AA, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev YV, Polouektov MG, Drake C. Psychometric properties of the Russian version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). Heliyon. 2019 Jul 25;5(7):e02134. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02134. (Q1, Scopus, WoS, impact factor 1.857)
2. Kruger R, Brunström M, Burger D, Charchar F, Climie R, Mirabito Colafella KM, Kempny P, Korostovtseva L, Marques FZ, Picone D, Romero C, Steckelings UM, Velkoska E, Wainford R, Wynne BM, Zanuzzi MG. Highlights from the International Society of Hypertension's New Investigators Network during 2019. J Hypertens. 2020 May;38(5):968-973. doi: 10.1097/HJH.0000000000002365. (Q1, Scopus, WoS, impact factor - 4.171)
3. Filchenko I, Bochkarev M, Kandinsky A, Korostovtseva L, Sviryaev Y, Konradi A. Continuous positive airway pressure therapy restores bradyarrhythmia with 10-second asystole in hypertensive obese patient with obstructive sleep apnea. HeartRhythm Case Rep. 2020 Feb 14;6(6):300-303. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.02.005. (Q3, Scopus)
4. Korostovtseva LS, Zvartau NE, Rotar OP, Sviryaev YV, Konradi AO. Predictors of heart rhythm disturbances in hypertensive obese patients with obstructive sleep apnea. J Geriatr Cardiol. 2017 Sep;14(9):553-562. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.09.010. (Q2, Scopus, impact factor - 1.056)
5. Tataraidze A, Anishchenko L, Korostovtseva L, Bochkarev M, Sviryaev Y, Ivashov S. Estimation of a priori probabilities of sleep

stages: A cycle-based approach. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2017 Jul;2017:3745-3748. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037671. (Scopus)

6. Medvedeva EA, Shumeyko AA, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev YV. [Sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: prognosis and management]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2020;120(9. Vyp. 2):85-90. Russian. doi: 10.17116/jnevro202012009285. (Q4, WoS, Scopus)

7. Zhuravlyova EV, Dubinina EA, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Bochkarev MV, Stankova EP, Sviryaev YV, Alekhin AN, Konradi AO. [Stress levels and coping behavior in patients with chronic insomnia]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(4. Vyp. 2):35-42. Russian. doi:10.17116/jnevro20181184235. (Q4, WoS, Scopus)

8. Tataraidze A, Korostovtseva L, Anishchenko L, Bochkarev M, Sviryaev Y, Ivashov S. Bioradiolocation-based sleep stage classification. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug;2016:2839-2842. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591321. (Scopus)

9. Korostovtseva LS, Kravchenko SO, Sviryaev YV, Konradi AO, Oganessian GA. [Brady-arrhythmias in the obstructive sleep apnea syndrome: dangerous complication or defense mechanism?]. Zh Evol Biokhim Fiziol. 2016 Jul;52(4):275-280. Russian. (Q4, Scopus)

10. Korostovtseva, L.S., Bochkarev, M.V., Shumeyko, A.A., Sviryaev, Y.V., Konradi, A.O. COVID-19: what are the risks for patients with sleep disorders? Arterial Hypertension (Russian Federation), 2020, 26(4):468–484 (Q4, Scopus)

Пункт не является обязательным к заполнению. Могут приводиться публикации, свидетельствующие о научной квалификации и достижениях руководителя проекта, за исключением публикаций, указанных в п. 2.9 настоящей формы.

2.13. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение (страна), форма участия, номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

Грант РФФИ - экспансия, "Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во время сна: роль глии", 20-115-50512 (2020 - июнь 2021), руководитель

Грант РФФИ, "Нейрофизиологические механизмы высокой реактивности сна к стрессу при хронической инсомнии" (2020-2022), 20-013-00874, со-исследователь

Грант РФФИ, «Методы анализа больших неструктурированных данных для разработки системы оценки прогноза восстановления интегративной функции мозга и создания методов лечения в условиях нарушенного сознания-сочетания выпадения и новой патологической интеграции организма», проект № 19-29-01066, со-исследователь (2019- 2021)

Грант ведущей научной школы "Разработка персонифицированных подходов к терапии артериальной гипертензии с учетом молекулярно-генетических и цитокиновых маркеров, нейрогенных влияний, органических поражений и метаболических расстройств", соглашение № 075-15-2019-161 (2017-2019), со-исполнитель (главный исследователь - А.О. Конради)

Грант РНФ, проект 17-75-10099 по теме "Структурно-функциональные изменения головного мозга у лиц с хронической инсомнией и их взаимосвязь с молекулярными маркерами функции нервной системы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний" (2017-2019), руководитель

Грант РФФИ №18-29-02013 мк «Биорадиолокатор для медицинских приложений» (2018-2020), исполнитель

Проект № МК-7812.2015.7 - победитель конкурса 2015 года по государственной поддержке молодых российских ученых-кандидатов наук «Разработка портативного аппаратного комплекса для полифункциональной оценки состояния сердечно-сосудистой системы с учетом особенностей цикла сон-бодрствование» (2015-2016, руководитель гранта).

Российский гуманитарный научный фонд: 14-06-00219. Теоретико-экспериментальное обоснование технологии скрининговых исследований качества сна для профилактики и доклинической коррекции стресс-индуцированных социально значимых заболеваний населения, сроки – 2014-2016 (со-исследователь)

Российский фонд фундаментальных исследований: 14-07-31151 мол_а. Разработка алгоритма определения макроструктуры сна по вариабельности кардиореспираторных параметров, со-исследователь, сроки - 2014-2015 (со-исследователь)

Грант "Проект по господдержке программ развития журналов: основные показатели, анализ и определение дальнейших путей успешного продвижения журналов проекта в мировое информационное пространство" (2014-2016, журнал "Артериальная гипертензия", основной исполнитель)

В том числе проектов, финансируемых РНФ (при наличии):

Являлся руководителем проекта № 17-75-10099, 2017-2018 гг. **успешно завершен**

2.14. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2021 году

Общее количество – 2, из них:

руководство – 1, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

2020-2022: Грант РФФИ, "Нейрофизиологические механизмы высокой реактивности сна к стрессу при хронической инсомнии", 20-013-00874, со-исследователь

2020- июнь 2021: Грант РФФИ - экспансия (написание обзорной статьи), "Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во время сна: роль глии", 20-115-50512 (руководитель)

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.15. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на руководство данным проектом в случае победы в конкурсе Фонда -

60 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.16. Предполагаемая форма трудовых отношений с организацией, через которую будет осуществляться финансирование

В соответствии с пунктом 8 конкурсной документации трудовой договор с руководителем проекта не может быть договором о дистанционной работе.

В соответствии со статьями 91, 100 ТК РФ исчисление продолжительности рабочего времени осуществляется исходя из еженедельного графика работы (за исключением (ст. 104 ТК РФ) работников, занятых на круглосуточных непрерывных работах, а также на других видах работ, где по условиям производства (работы) не может быть соблюдена установленная ежедневная или еженедельная продолжительность рабочего времени).

Руководитель проекта может на момент подачи заявки не являться работником организации, но, в случае победы в конкурсе, должен заключить с ней трудовой договор. В случае, если руководитель проекта не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

Организация будет являться основным местом работы (характер работы – не дистанционный): да;

Трудовой договор по совместительству (характер работы – не дистанционный): нет.

2.17. Опыт образовательной деятельности за последние 5 лет (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

С 2020 г. - координатор проекта программы Сириуса, проект "Здоровый сон - путь к успеху"

С 2011 г. принимает участие в проведении курсов повышения квалификации для врачей, проводит лекции и семинары для врачей (тема "Артериальная гипертензия", "Нарушения дыхания во время сна", "Сердечная недостаточность"), координирует научную работу студентов и интернов / ординаторов на базе ФГБУ ☒СЗФМИЦ им. В.А.

Алмазова ☒Минздрава России.

В 2015 г. участвовала как соавтор в подготовке трех обучающих модулей для системы непрерывного медицинского образования «Обструктивное апноэ во сне: диагностика и лечение», "Лечение артериальной гипертензии в особых группах", "Лечение артериальной гипертензии при сопутствующей патологии" <http://www.sovetnmo.ru/>

Организация и проведение образовательного проекта - 8-й Российской молодежной школы-конференции с

международным участием "Сон - окно в мир бодрствования" (2015, Проект РГНФ №15-06-14128, руководитель проекта)

Организация и участие (в качестве лектора) в образовательном научном Швейцарско-российском симпозиуме

"Нарушения сна и сердце: время для совместных действий", 26-28 октября 2016 г., Берн (Бернская университетская клиника, Швейцария)

Организация и участие (как лектор) в обучающем курсе для аспирантов "Концепция лидерства в здравоохранении" (26-28 февраля 2020 г., СПб).

Организация и проведение семинара для молодых сомнологов- Early Career Day в рамках международного конгресса ESRS (2018 г., Базель).

Участие (лектор) в 5-м португальском образовательном курсе по сомнологии (2017, онлайн).

2.18. Почтовый адрес

Всеволода Вишневого, д. 18, кв. 38, Санкт-Петербург, Россия 197022

2.19. Контактный телефон

+78127026810

2.20. Электронный адрес (E-mail)

korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

2.21. Участие в проекте:

Руководитель проекта

2.22. Файлы с дополнительной информацией (резюме, другая дополнительная информация, которая, по мнению руководителя проекта, может быть полезна для принятия решения о целесообразности финансирования данного проекта)

В формате pdf, до 3 Мб.

на русском языке

Файл, скачать

на английском языке

Файл (en), скачать

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 6 и 7 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Короствовцева Людмила Сергеевна
Данные документа, удостоверяющего личность** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	Всеволода Вишневого, д. 18, кв. 38, Санкт-Петербург, Россия 197022
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие*** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

*** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись руководителя проекта _____/Л.С. Короствовцева/

Дата подписания «___» _____ 2021 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Кемстач Валерия Всеволодовна

на английском языке фамилия и инициалы

Kemstach V.V.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57210288770>

ORCID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.

<https://orcid.org/0000-0002-0047-3428>

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

08.08.1986

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

старший преподаватель, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена" (РГПУ им. А. И. Герцена, г Санкт-Петербург)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

Нейрореабилитация, ОНМК, психофизиология, когнитивный резерв, инсомния

на английском языке

Neurorehabilitation, stroke, psychophysiology, cognitive reserve, insomnia

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

08-552 08-555

2.9. Общее число публикаций за период с 1 января 2016 года, 8, из них:

2 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus, в том числе

0 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>).

2.10. Список публикаций основного исполнителя проекта с 1 января 2016 года (монографии, результаты

интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR)) на английском языке

1. Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Alekhin AN. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(1):64-69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190>
Impact factor 0,798.
2. Alekhin AN, Sakovskiy IV, Kemstach VV, Pomnikov VG, Tarantseva VM, Dorofeeva VV. The motor activity in acute cerebral stroke based on the Performance Oriented Mobility Assessment test modified by M. Tinetti (1986), functional stress tests and screening assessment of visual-spatial disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):169–175.
doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-169-175
Impact factor 0,7.
3. Kemstach, V.V., Korostovtseva, L.S., Alekhin, A.N., Milovanova, A.V., Bochkarev, M.V., & Sviryaev, Yu.V. (2020). Studies of insomnia psychophysiological aspects and etiopathogenesis: Russian and foreign approaches. RUDN Journal of Psychology and Pedagogics, 17(2), 288–309. <http://dx.doi.org/10.22363/2313-1683-2020-17-2-288-309>
4. Kemstach, V.V., Korostovtseva L.S., Sviryaev, Yu.V., I.V. Sakowsky, Golovkova-Kucheriavaia M.S., Bochkarev, M.V. The role of brain-derived neurotrophic factor in mental impairment and rehabilitation after stroke. Psychophysiology News. 2020;2:110-119.
Impact factor 0,161.
5. Cardiorespiratory feedback training as a non-pharmacological intervention and its application in stroke patients. Integrative Physiology, vol. 1, no. 3, pp. 196–201. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-3- 196-201

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение (страна), форма участия, номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

Участник гранта РФФИ 20-013-00874 “Нейрофизиологические механизмы высокой реактивности сна к стрессу при хронической инсомнии”.

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2021 году

Общее количество – 1, из них:

руководство – 0, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

Участник гранта РФФИ 20-013-00874 “Нейрофизиологические механизмы высокой реактивности сна к стрессу при хронической инсомнии”.

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

Старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи. Учебные программы по дисциплинам "Практикум по нейрофизиологии", "Практикум по психофизиологии", "Когнитивно-поведенческий подход в оказании психологической помощи".

2.15. В 2019 или в 2020 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом, или исполнителя проекта, финансируемого Фондом, в следующих проектах (при наличии):

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79213183601, v.kemstach@icloud.com

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Кемстач Валерия Всеволодовна
Данные документа, удостоверяющего личность** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	198332
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие*** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

*** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/В.В. Кемстач/

Дата подписания «___» _____ 2021 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Коломейчук Сергей Николаевич

на английском языке фамилия и инициалы

Kolomeichuk S.N.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

<https://publons.com/researcher/K-3674-2017/>

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6602476796>

ORCID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.

<https://orcid.org/0000-0003-3104-3639>

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

22.08.1976

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Кандидат биологических наук, 2003

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

Российское биохимическое общество (с 2001 г.)

Лауреат программы Регионального Общественного Фонда содействия отечественной науке «Выдающиеся ученые.

Кандидаты и доктора наук РАН» 2008 и 2009 гг

приглашенная рецензия на статью в журнал Journal of Affective Disorders (11.2016),

рецензент журналов Biological Rhythm Research, Тюменский медицинский журнал, International Journal for molecular Studies

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр Карельский научный центр Российской академии наук (ИБ КарНЦ РАН, Республика Карелия)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

молекулярная биология, генетика, сердечно-сосудистые заболевания, полиморфизм, патологии, циркадные ритмы, циркадные гены

на английском языке

molecular biology, genetics, cardiovascular diseases, polymorphism, pathologies, circadian rhythms, circadian genes

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

04-210 05-401

2.9. Общее число публикаций за период с 1 января 2016 года, 35, из них:

10 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus, в том числе

1 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>).

2.10. Список публикаций основного исполнителя проекта с 1 января 2016 года (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR))

на английском языке

1. Putilov, A.A., Nechunaev, V.V., Budkevich, R.O. Elena V. Budkevich, Sergey N. Kolomeichuk, Artem V. Morozov, Juri M. Plusnin, Dmitry S. Sveshnikov, Olga G. Donskaya, Evgeniy G. Verevkin, Gleb N. Arsen'ev, Alexandra N. Puchkova Vladimir B. Dorokhov. Overlap between individual variation in personality traits and sleep-wake behavior. Curr Psychol. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-01495-z>
2. Neroev, V.; Malishevskaya, T.; Weinert, D.; Astakhov, S.; Kolomeichuk, S.; Cornelissen, G.; Kabitskaya, Y.; Boiko, E.; Nemtsova, I.; Gubin, D. Disruption of 24-Hour Rhythm in Intraocular Pressure Correlates with Retinal Ganglion Cell Loss in Glaucoma. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 359. <https://doi.org/10.3390/ijms22010359>
3. Randler C., Kolomeichuk S.N., Morozov A.V., Petrashova D.A., Pozharskaya V.V., Martynova A.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Y.V., Polouektov M.G., Drake C. Psychometric characterization of the Russian version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) // Helijon, 2019. V. 5. – №7. – e02134. doi: 10.1016/j.helijon.2019.e02134 (Impact Factor =1,9) Q1
4. Kolomeichuk S.N., Morozov A.V., Petrashova D.A., Pozharskaya V.V., Stafeeva E.B., Vinogradova I.A., Bochkarev M.V., Tarasov B.A. DAYTIME SLEEPINESS AND SLEEP PARAMETERS IN CHILDREN LIVING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA. YAKUT MEDICAL JOURNAL. 2019. V. 3. Issue 67 P. 88-90. DOI: 10.25789/YMJ.2019.67.26 ; Q4
5. S. N Kolomeichuk, YP Nizhnik, NN Makhova, IV. Ovchinnikov. Cytotoxic and Apoptogenic Activity of Nitrofurans on Lymphoma Cells // Chem Heterocycl Comp. - 2018. V.54(1).P.70-75 (Impact Factor =1,49); Q3
6. Basnakian A.G., Braman N., Yin X, Kolomeichuk S.N., Apostolov E.O. Toxicological Analysis Using DNA Fragmentation // Encyclopedia of Analytical Chemistry. 2017. 1-18. doi: 10.1002/9780470027318.a9629;
7. Kolomeichuk, S.N., Alekseev, R.V., Putilov, A.A., Meigal, A.Yu. Association of polymorphic variants of ACE and BDKRB2 with heart rate variability in athletes of the Republic of Karelia // Bulletin of Russian State Medical University. 2017. 6(4), с. 45-52;
8. Kolomeichuk, S.N., Ilyukha, V.V., Korneva, V.A., Kuznetsova, T.Y. PER3 VNTR circadian gene is associated with arterial stiffness variable in healthy subjects // Biological Rhythm Research. 2017. 48(2), с. 239-242;
9. Borisenkov, M.F., Tserne, T.A., Panev, A.S. et al. Seven-year survey of sleep timing in Russian children and adolescents: chronic 1-h forward transition of social clock is associated with increased social jetlag and winter pattern of mood seasonality // Biological Rhythm Research. 2017. 48(1), с. 3-12;
10. Kolomeichuk, S.N., Teplova, L.I. Sleep quality and its parameters in schoolchildren // Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 2017. 117(11), с. 92-96; Q4
11. Kolomeichuk S. N., Randler C., Shabalina I.M., Fradkova L.I., Borisenkov M.F. The influence of chronotype on the academic achievement of children and adolescents – evidence from Russian Karelia // Biol. Rhythm Research. – 2016. V.47, №6. P.873-883. DOI: 10.1080/09291016.2016.1207352;
12. Borisenkov M.F., Cerne T.A., Panev A.S., Kuznetsova E.S., Petrova N.B., Timonin V.D., Kolomeichuk S.N., Vinogradova I.A., Kovyazina M.S., Khokhlov N.A., Kosova A.N., Kasyanova O.N. Seven-year survey of sleep timing in Russian children and adolescents: chronic 1-h forward transition of social clock is associated with increased social jetlag and winter pattern of mood seasonality// Biol.Rhythm Research. – 2016;

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение

(страна), форма участия, номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

2015-2016 – руководитель гранта РГНФ Молекулярно-биологические маркеры развития психоэмоционального состояния детей и подростков Республики Карелия, проект № 15-16-10001 а(р)

2018-2019 - руководитель проекта РФФИ 18-413-100002

2018- 2019 - руководитель проекта "Сон детей в Арктике", финансирование - Экспертный центр АНО ПОРА

2019-2021 - исполнитель гранта РФФИ 19-015-00329 Полиморфизм, суточная динамика экспрессии ключевых генов биологических часов, рецепторов мелатонина и продукции мелатонина в патогенезе первичной открыто-угольной формы глаукомы.

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2021 году

Общее количество – 2, из них:

руководство – 0, участие в качестве исполнителя – 2,

а именно:

Бюджетная тема лаборатории генетики 2017-2021 годы (Минобрнауки РФ), Light in Arctic проект Минобрнауки в Тюменском НОЦ

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

2005-2007- University of Arkansas for Medical Sciences, руководство над студентами во время лабораторных ротаций

2011 -2014- преподавание на кафедре биохимии и молекулярной биологии ПетрГУ - курс Геном человека и курс Молекулярная биология эукариот.

2.15. В 2019 или в 2020 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом, или исполнителя проекта, финансируемого Фондом, в следующих проектах (при наличии):

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79114292043, sergeykolomeychuk@hotmail.com

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Коломейчук Сергей Николаевич
Данные документа, удостоверяющего личность** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	185031 Петрозаводск ул.Лисицыной, д.17, кв.39
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие*** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

*** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/С.Н. Коломейчук/

Дата подписания «___» _____ 2021 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Фильченко Ирина Александровна

на английском языке фамилия и инициалы

Filchenko I.A.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

<https://publons.com/researcher/I-7838-2018/>

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202901526>

ORCID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.

<https://orcid.org/0000-0002-9486-1017>

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

06.09.1994

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

Членство в обществах:

- The International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism (ISCBFM)
- The European Sleep Research Society
- The European Academy of Neurology

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

младший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН, г Санкт-Петербург)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

инсульт, нейропротекция, нейрореабилитация, сон

на английском языке

stroke, neuroprotection, neurorehabilitation, sleep

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

05-202 05-219 05-102

2.9. Общее число публикаций за период с 1 января 2016 года, 20, из них:

7 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus, в том числе

1 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>).

2.10. Список публикаций основного исполнителя проекта с 1 января 2016 года (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях, публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science Core Collection, Scopus, приводится не более 10 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR))

на английском языке

1. Filchenko I, Blochet C, Buscemi L, Price M, Badaut J, Hirt L. Caveolin-1 regulates perivascular aquaporin-4 expression after cerebral ischemia. Front Cell Dev Biol. 2020;8;1-10. doi: 10.3389/fcell.2020.00371. (Q1, Scopus, WoS, impact factor 5.206)
2. Filchenko I, Bochkarev M, Kandinsky A, Korostovtseva L, Sviryaev Y, Konradi A. Continuous positive airway pressure therapy restores bradyarrhythmia with 10-second asystole in hypertensive obese patient with obstructive sleep apnea. HeartRhythm Case Rep. 2020. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.02.005. (Q4, Scopus, impact factor 0.8)
3. Filchenko IA, Korostovtseva LS, Tereshchenko NM, Sviryaev YV, Voznjouk IA. Comorbid insomnia and arterial hypertension: pathogenetic models and promising biomarkers. Arterial Hypertension. 2019;25(2):143-157. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-143-157. (Q4, Scopus, impact factor 0.3)
4. Filchenko I, Simanenkova A, Chefu S, Kolpakova M, Vlasov T. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats. Diab Vasc Dis Res. 2018;15(6):567-570. doi: 10.1177/1479164118788079. (Q1, Scopus, WoS, impact factor 2.357)
5. Zhuravlyova EV, Dubinina EA, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Bochkarev MV, Stankova EP, Sviryaev YV, Alekhin AN, Konradi AO. [Stress levels and coping behavior in patients with chronic insomnia]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(4. Vyp. 2):35-42. doi: 10.17116/jnevro20181184235. [Original research in Russian]. (Q4, Scopus, WoS, impact factor 0.15)
6. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar OP, Svirjaev YuV, Zhernakova YV, Shalnova SA, Konradi AO, Chazova IE, Boytsov SA, Shlyakhto EV. [Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study]. Journal of Cardiology. 2018;6:152-158. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-152-158. (Q4, Scopus, WoS, impact factor 0.159)
7. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar OP, Sviryaev YV, Zhernakova YV, Shalnova SA, Konradi AO, Boitsov SA, Chazova IE, Shlyakhto EV. [Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(4. Vyp. 2):26-34. doi: 10.17116/jnevro20181184226. (Q4, Scopus, WoS, impact factor 0.15)

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение (страна), форма участия, номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

Грант РНФ №17-15-10099 “Структурно-функциональные изменения головного мозга у лиц с хронической инсомнией и их взаимосвязь с молекулярными маркерами функции нервной системы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний” (участие в качестве исполнителя; руководитель: Коростовцева ЛС)

Грант РФФИ №20-115-50512 на написание обзорной статьи “Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии” (участие в качестве исполнителя; руководитель: Коростовцева ЛС)

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2021 году

Общее количество – 1, из них:

руководство – 0, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

РФФИ, проект №20-115-50512

Руководитель: Коростовцева ЛС

Написание обзорной статьи "Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии" (руководитель: Коростовцева ЛС)

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

2.15. В 2019 или в 2020 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом, или исполнителя проекта, финансируемого Фондом, в следующих проектах (при наличии):

Грант РНФ, проект 17-75-10099 по теме "Структурно-функциональные изменения головного мозга у лиц с хронической инсомнией и их взаимосвязь с молекулярными маркерами функции нервной системы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний" (2017-2019), руководитель

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79117414721, iriina6994@gmail.com

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Фильченко Ирина Александровна
Данные документа, удостоверяющего личность** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 15. к. 3, кв. 86, 195257
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие*** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

*** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/И.А. Фильченко/

Дата подписания «___» _____ 2021 г.

Форма 3. Сведения об организации

собираются автоматически на основе регистрационных данных организации, через которую будет осуществляться финансирование ("Форма Т")

3.1. Полное наименование *(приводится в соответствии с регистрационными документами)*

федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

3.2. Сокращенное наименование

ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России

3.3. Наименование на английском языке

Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation

3.4. Организационно-правовая форма *(указывается по ОКОПФ)*

Государственные бюджетные учреждения субъектов Российской Федерации

3.5. Форма собственности *(указывается по ОКФС)*

Государственная собственность

3.6. Ведомственная принадлежность

Министерство здравоохранения РФ

3.7. ИНН, КПП, ОГРН, ОКТМО

7802030429, 781401001, 1037804031011, 40327000

3.8. Адрес

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

3.9. Фактический адрес

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

3.10. Субъект Российской Федерации

г Санкт-Петербург

3.11. Должность, фамилия, имя, отчество *(при наличии)* руководителя организации

генеральный директор, Шляхто Евгений Владимирович

3.12. Контактный телефон

8127023700

3.13. Электронный адрес *(E-mail)*

info@almazovcentre.ru

Руководитель организации подтверждает, что:

- ознакомлен с условиями конкурса Фонда и согласен на финансирование проекта, в случае его поддержки, через организацию;
- согласен с пунктами 8, 14, 33, 35, 36 конкурсной документации, иными условиями конкурса;
- подтверждает сведения¹ о руководителе проекта, изложенные в данной заявке;

¹ В том числе сведения о дате рождения, ученой степени.

- организация исполняет обязательства по уплате налогов в бюджеты всех уровней и обязательных платежей в государственные внебюджетные фонды, платежеспособна, не находится в процессе ликвидации, не признана несостоятельной (банкротом), на ее имущество не наложен арест и ее экономическая деятельность не приостановлена;
- в случае признания заявки победителем организация берет на себя следующие обязательства:
 - заключить с членами научного коллектива гражданско-правовые или трудовые (срочные трудовые)

договоры² (трудовой договор с руководителем проекта не может быть договором о дистанционной работе);

² Если таковые не заключены ранее. В случае, если член научного коллектива не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

- о по поручению руководителя проекта выплачивать членам научного коллектива вознаграждение за выполнение работ по проекту;
- о ежегодно в установленные сроки представлять отчет о целевом использовании гранта Российского научного фонда;
- о рассмотреть вопрос о включении руководителя проекта в кадровый резерв (при наличии).

Руководитель организации гарантирует, что:

- вознаграждение за выполнение работ по реализации проекта будет ежегодно получать³ каждый член научного коллектива;

³ Лица, не являющиеся налоговыми резидентами Российской Федерации, могут осуществлять работы по проекту на безвозмездной основе (за исключением руководителя проекта).

- общий размер ежегодного вознаграждения члена научного коллектива не будет превышать 30 процентов от суммы ежегодного вознаграждения всем членам научного коллектива⁴;

⁴ Включая установленные законодательством Российской Федерации гарантии, отчисления по страховым взносам на обязательное пенсионное страхование, на обязательное медицинское страхование, на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством, на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний.

- общий размер ежегодного вознаграждения членов научного коллектива в возрасте до 39 лет включительно не будет меньше 70 процентов от суммы ежегодного вознаграждения всех членов научного коллектива;
- общее число членов научного коллектива (вместе с руководителем проекта) не будет превышать 8 человек, при этом членом научного коллектива не будет являться работник организации, в непосредственном административном подчинении которого находится руководитель проекта;
- научному коллективу будет предоставлено помещение и обеспечен доступ к имеющейся экспериментальной базе для осуществления научного исследования.

Подпись руководителя организации (уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа)⁵, **печать** (при ее наличии) **организации**

⁵ В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации.

_____/_____/_____
М.П.

Форма 4. Содержание проекта

4.1. Научная проблема, на решение которой направлен проект

на русском языке

Проект направлен на решение фундаментальной проблемы нейробиологии и медицины – разработку персонализированного подхода к адьювантному лечению ишемического инсульта с учетом циркадианных ритмов и их нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Несмотря на развитие высокотехнологичных методов лечения и оптимизации системы оказания медицинской помощи при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастрофах, ишемический инсульт сохраняет лидирующую позицию в структуре смертности, а также среди причин снижения трудоспособности и инвалидизации населения во всем мире. Помимо оптимизации стратегий реперфузионного лечения и схем медикаментозной терапии, ведется поиск новых факторов, влияющих на функциональное восстановление после перенесенного инсульта, и подходов к повышению эффективности проводимого лечения с целью улучшения исходов острых нарушений мозгового кровообращения. Среди потенциальных факторов рассматривается нейропротективная роль циркадианной системы и нормализации циркадианного ритма. В ходе предлагаемого проекта будут изучены взаимосвязи генетических, молекулярных и клинических циркадианных факторов в остром периоде ишемического инсульта с клиническими характеристиками и исходом ишемического инсульта. В результате реализации проекта будут получены данные, которые позволят охарактеризовать роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте. Результаты проекта позволят сформулировать клинко-экспериментальное обоснование для дифференцированного подхода к применению адьювантных методов нейропротекции для повышения эффективности лечебных и реабилитационных процедур при ишемическом поражении головного мозга.

на английском языке

The project aims to solve out a fundamental question of neurobiology and medicine, i.e. the development of the personalized approach for the adjuvant treatment of patients with ischemic stroke taking into account individual circadian rhythm profile and their disturbances in acute period of stroke. Stroke remains the leading cause of mortality and disability worldwide despite the development and implementation of novel methods of treatment (thrombolysis, endovascular treatment etc.) as well as optimization of health care system. Besides the optimization of reperfusion therapy and other therapeutical strategies, the research is focused on the other factors which might affect the rehabilitation after stroke and other approaches aimed at increasing the efficiency of post-stroke treatment. Among candidate factors, the neuroprotective role of circadian system and normalization of circadian rhythms should be considered. Within the project, we will establish the changes in genetic, molecular and clinical circadian factors in acute ischemic stroke. As well as their relation with the neurological deficits, clinical indices and stroke outcomes. The data will elucidate the role of circadian factors in the regulation of neuroplasticity after ischemic stroke. The results of the project will provide clinical experimental basis for the differential implementation of adjuvant methods of neuroprotection to increase the efficiency of the treatment and rehabilitation procedures in ischemic stroke.

4.2. Научная значимость и актуальность решения обозначенной проблемы

на русском языке

Актуальность и масштабность данной проблемы определяется тем, что инсульт – одна из ведущих причин смерти и инвалидизации во всем мире. В РФ ежегодно умирают 17,5 млн человек от сосудистых заболеваний сердца и головного мозга (Николаева и др., 2006). Частота инсульта колеблется от 460 до 560 случаев на 100000 населения (Муравьева В.Н. и др. 2014). В экономически развитых странах цереброваскулярная болезнь остается второй по частоте причиной смертности населения (Global noncommunicable diseases 2014). Несмотря на развитие и внедрение современных высокотехнологичных методов лечения, которые прежде всего направлены на восстановление кровотока в максимально ранние сроки от начала развития, значительно меньше внимания уделяется стратегиям, нацеленным на усиление нейропротективных механизмов и на повышение нейропластичности головного мозга. Несмотря на то, что в настоящее время накоплен большой объем данных о структуре, функциях и регуляции циркадианной системы и ее компонентов, сведения об изменениях ее функционирования и нарушениях циркадианных ритмов у пациентов с ишемическим инсультом крайне скудны. Показано, что как при хронических нейродегенеративных заболеваниях, так и при острых поражениях головного мозга, в частности в остром периоде инсульта, часто регистрируются нарушения циркадианного ритма, что может оказывать негативное влияние на когнитивные функции, эмоциональное состояние и функциональное восстановление пациентов. Перспективным

представляется оценка различных подходов к модуляции циркадианных ритмов с целью влияния на процессы нейропластичности и восстановления нервной ткани после ишемического повреждения. В единичных работах (West et al. 2019) использовались подходы, направленные на восстановление циркадианных ритмов у пациентов с ишемическим поражением головного мозга. У лиц, перенесших травмы головы, аналогичные подходы оказали благоприятное действие на восстановление после травмы, включая исполнительные функции, улучшение функциональных связей по данным нейровизуализирующих методов обследования (фМРТ), когнитивные функции и показатели сна (Killgore et al. 2020). Важным представляется определение взаимосвязи между генетическими циркадианными факторами, возможностями модуляции их экспрессии и клинико-лабораторными показателями и функциональными исходами при ишемическом инсульте. Однако в указанных исследованиях не применялись подобные комплексные подходы, позволяющие установить взаимодействие генетических циркадианных факторов с характеристиками и краткосрочным исходом ишемического инсульта, а также влияние различных вариантов адъювантной модуляции циркадианного ритма для регуляции нейропластичности и улучшения краткосрочного исхода ишемического инсульта, что будет реализовано в ходе представленного проекта.

на английском языке

Stroke is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide, which explains the relevance and significance of the proposed project. In Russia, cardio-/cerebrovascular mortality comprises 17.5 millions annually (Nikolaeva et al., 2006). The stroke rate is estimated at 460-560 per 100000 population (Muraviova VN et al., 2014). In developed countries cerebrovascular disease takes the second position among causes of death (Global noncommunicable diseases 2014). While the recent technology developments and implementation are mainly aimed at the cerebral circulation restoration at early stages of stroke, other strategies which focus on the enhancement of the neuroprotective mechanisms and neuroplasticity are underestimated and underdeveloped.

Despite our knowledge of structure, functions and regulation of circadian system and its components, the evidence of circadian functioning and dysregulation in stroke survivors are rather scarce. Circadian misalignment and dysregulation are rather common in both neurodegenerative diseases (Videnovic et al. 2017) and acute stroke (Adamczak-Ratajczak et al. 2017) and can affect cognitive functioning, emotions and functional outcomes. The assessment of various approaches for circadian modulation in order to regulate neuroplasticity and neural tissue repairment seems to be promising. Single studies (West et al. 2019) applied approaches aimed at the restoration of circadian rhythms in ischemic stroke. In patients with traumatic brain injuries similar approaches showed favourable effects on executive functions, improvement of functional connectivity based on fMRI studies, cognitive functions and sleep indices (Killgore et al. 2020). The evaluation of association between genetic circadian factors, their expression modulation and clinical, laboratory parameters and functional outcomes in stroke appear to be important. However, the above mentioned studies did not apply complex approaches to establish the association between genetic circadian factors with the features and short-term outcomes of ischemic stroke, as well as effects of various adjuvant therapies for circadian rhythm modulation for neuroplasticity enhancement and improvement of short-terms outcomes in ischemic stroke. These tasks will be achieved in the proposed project.

4.3. Конкретная задача (задачи) в рамках проблемы, на решение которой направлен проект, ее масштаб и комплексность

на русском языке

Целью проекта является клинико-экспериментальное обоснование разработки персонализированного подхода к адъювантному лечению ишемического инсульта с учетом маркеров циркадианных ритмов в остром периоде ишемического инсульта. Д

Согласно выдвинутой гипотезе, циркадианные факторы принимает участие в восстановлении при ишемическом инсульте за счет сон-опосредованной регуляции синаптической пластичности.

Для достижения поставленной цели планируется решить ряд задач:

- определить взаимодействие генетических, молекулярных и клинических циркадианных факторов с характеристиками и краткосрочным исходом ишемического инсульта
- определить взаимодействие генетических, молекулярных и клинических циркадианных факторов с характеристиками сна в остром периоде ишемического инсульта
- определить взаимосвязь характеристик сна с краткосрочным исходом ишемического инсульта
- определить возможности моно- и сочетанной адъювантной модуляции циркадианного ритма, направленной на улучшение краткосрочного исхода ишемического инсульта
- разработать дифференцированный подход к выбору индивидуального плана адъювантного лечения пациентов с острым ишемическим инсультом с учетом особенностей циркадианных ритмов.

Масштабность проекта обусловлена сохраняющейся высокой частотой острых нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза, сопровождающихся высокими показателями смертности и инвалидизации. Актуальность проекта обусловлена распространенностью ОНМК (в частности, ишемического инсульта) при отсутствии высокоэффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение повреждения нервной ткани при данных заболеваниях. На сегодняшний день в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными болезнями (Николаева и др., 2006). Основное место среди них занимают ОНМК, которые каждый год поражают 5,6-6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней (Николаева и др., 2006). Смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12% (Николаева и др., 2006).

ОНМК характеризуются высокой летальностью (летальность при ишемическом инсульте составляет 39%) и являются основной причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации (уровень инвалидизации через 1 год после ОНМК составляет 76%) (Скоромец и др., 1998).

Комплексный подход, обозначенный в исследовании, позволит впервые получить разнонаправленную оценку наблюдаемых изменений и в полной степени охарактеризовать роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте. Подобные исследования ранее не проводилось, и данное исследование может стать первым в своем роде.

на английском языке

The project aims at the development of clinical and experimental basis for the personalized approach for adjuvant treatment of ischemic stroke considering the circadian biomarkers in acute ischemic stroke.

We hypothesize circadian factors influence with the recovery from ischemic stroke via sleep-mediated regulation of synaptic plasticity.

In order to achieve the primary goal, the following objectives were set:

- to define the association between genetic, molecular and clinical circadian factors with the characteristics and short-term outcomes of stroke;
- to define the association between genetic, molecular and clinical circadian factors with the sleep parameters in acute ischemic stroke;
- to define the association between sleep parameters and short-term stroke outcomes;
- to define the opportunities of mono- and combination adjuvant modulation of circadian rhythms for the improvement of short-term outcomes of stroke;
- to develop differentiated approach for the individual adjuvant therapy in acute ischemic stroke considering the circadian rhythms features.

The project is relevant and large-scale due to the high rates of acute cerebrovascular events associated with high mortality and disability and the lack of effective strategies for the amelioration of brain lesions. Currently, about 9 million have cerebrovascular diseases (Nikolaeva et al., 2006) with acute strokes taking the leading position. Annually, 5.6-6.6 millions suffer from stroke while 4.6 millions die (Nikolaeva et al., 2006). Cerebrovascular mortality takes the second place after mortality from cardiovascular and oncological diseases and achieves 11–12% in developed countries (Nikolaeva et al., 2006). Besides high mortality (up to 39% stroke patients), stroke are the main reason for emergency calls and hospital admissions associated with high costs and long-term disability (76% patients are disabled one year after stroke) (Skoromets et al., 1998).

Complex approach proposed in the project enables for a comprehensive assessment of studied parameters and to define the role of circadian factors in modulation of neuroplasticity in ischemic stroke. This kind of studies are lacking, and the proposed project might be the first one to show the associations between circadian factors and neuroplasticity biomarkers in ischemic stroke.

4.4. Научная новизна исследований, обоснование достижимости решения поставленной задачи (задач) и возможности получения предполагаемых результатов

на русском языке

Результаты данного исследования имеют фундаментальное и прикладное значение

Фундаментальное значение результатов проекта состоит в определении взаимосвязи между маркерами циркадианных ритмов и маркерами нейропластичности при остром ишемическом инсульте, а также их взаимосвязи с оцениваемыми

клинико-лабораторными показателями и данными инструментальных обследований (включая показатели сна, показатели функционирования сердечно-сосудистой системы, автономной регуляции и пр.).

Прикладная значимость результатов проекта состоит в определении возможностей моно- и сочетанной адъювантной модуляции циркадианного ритма, направленной на улучшение краткосрочного исхода ишемического инсульта. В опубликованных на данный момент работах, посвященных оценке циркадианного ритма и его модуляции при поражениях центральной нервной системы, не применялся комплексный подход, позволяющий оценить биомаркеры нейропластичности и роль циркадианного фактора в регуляции нейропластичности при данных заболеваниях, что обуславливает новизну предлагаемого проекта.

Научная новизна предлагаемого проекта определяется следующими аспектами:

- будет определено взаимодействие генетических, молекулярных и клинических циркадианного фактора с характеристиками и краткосрочным исходом ишемического инсульта
- будет определено взаимодействие генетических, молекулярных и клинических циркадианного фактора с характеристиками сна в остром периоде ишемического инсульта
- будет определена взаимосвязь характеристик сна с краткосрочным исходом ишемического инсульта
- будут определены возможности моно- и сочетанной адъювантной модуляции циркадианного ритма, направленной на улучшение краткосрочного исхода ишемического инсульта
- будет дано обоснование для разработки дифференцированного подхода к выбору индивидуального плана адъювантного лечения пациентов с острым ишемическим инсультом с учетом особенностей циркадианного ритма.

Материально-техническая база учреждения, опыт коллектива в проведении как фундаментальных, так и клинических исследований, а также имеющийся задел по проекту подтверждают возможность получения запланированных результатов в указанные сроки.

Выполнение поставленных цели и задач будет обеспечено применением современных методов обследования и комплексным, многофакторным анализом данных. Комплексный подход с использованием инструментальных, лабораторных (включая генетические исследования) и клинических исследований, обозначенный в проекте, позволит впервые получить разнонаправленную оценку роли циркадианного фактора в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте.

Достижимость решения поставленных задач и получения запланированных результатов основана на высокой квалификации участников проекта, имеющих необходимый опыт проведения исследований по оценке сна, ритма сна-бодрствования, в том числе у пациентов неврологического профиля. Среди участников предлагаемого проекта есть специалисты, имеющие публикации мирового уровня в высокорейтинговых, международных журналах с высоким импакт-фактором и проводящие исследования в ведущих научных центрах.

Привлечение к выполнению проекта сотрудников различных специальностей (биолог/генетик, психолог, невролог, кардиолог), в том числе и из др. учреждений (Карельский научный центр в Петрозаводске, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова в Санкт-Петербурге) позволяет сделать проект комплексным и мультидисциплинарным.

на английском языке

The results of this study will have fundamental and applied value. The fundamental significance of the project is explained by the determination of the association between circadian factors and markers of neuroplasticity in acute ischemic stroke, as well as their association with the clinical, laboratory, instrumental parameters (including, sleep indices, parameters of cardiovascular functioning, autonomic regulation). The applied significance of the project results includes the assessment of the effects of mono- and combination adjuvant modulation of circadian system aiming at the improvement of short-term stroke outcomes.

Available published studies did not imply a complex approach for the assessment of both biomarkers of neuroplasticity and the role of circadian factors in modulation of neuroplasticity in ischemic stroke. Thus, our proposed project is innovative. The scientific novelty of the project is determined by the following aspects:

- the association between genetic, molecular and clinical circadian factors with the characteristics and short-term outcomes of stroke will be defined;
- the association between genetic, molecular and clinical circadian factors with the sleep parameters in acute ischemic stroke will be defined;
- the association between sleep parameters and short-term outcomes of stroke will be defined;
- the opportunities of mono- and combination adjuvant modulation of circadian rhythms for the improvement of short-term outcomes of stroke will be defined;
- a differentiated approach for the individual adjuvant therapy in acute ischemic stroke considering the circadian rhythms

features will be developed.

The technical equipment of the laboratory, the experience of the project team in both fundamental and clinical trials as well as the groundwork for the project ensure success and feasibility of the project.

The achievement of the goals and objectives will be ensured by the use of modern survey methods and a comprehensive, multivariate data analysis. The integrated approach using instrumental, laboratory (including genetic studies) and clinical studies, outlined in the project, will allow for comprehensive assessment of the role of circadian factors in modulation of neuroplasticity in ischemic stroke.

The feasibility of the tasks and outlined results is based on the high qualification and experience of the project investigators in required field (the assessment of circadian rhythms, sleep and sleep-wake cycle in patients with neurological diseases). Several participants of the project have high-impact publications. The multidisciplinary team (biologist/geneticist, psychologist, neurologist, cardiologist), including specialists from other institutions (Karelia Research Centre in Petrozavodsk, Institute of evolutionary physiology and biochemistry n.a. I.M. Sechenov in St Petersburg) contribute to the complex and comprehensive project.

4.5. Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке и научные конкуренты

на русском языке

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – одна из ведущих причин смерти и инвалидизации во всем мире. В РФ ежегодно умирают 17,5 млн человек от сосудистых заболеваний сердца и головного мозга. На сегодняшний день в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными болезнями (Николаева et al., 2006). Основное место среди них занимают ОНМК, частота которых колеблется от 460 до 560 случаев на 100000 населения (Муравьева и др. 2014), и каждый год ОНМК поражают 5,6-6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней (Николаева et al., 2006). В экономически развитых странах цереброваскулярная болезнь остается второй по частоте причиной смертности населения (Global noncommunicable diseases 2014), несмотря на развитие и внедрение современных высокотехнологичных методов лечения. Смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12% (Николаева et al., 2006). В частности, летальность при ишемическом инсульте составляет 39%, а уровень инвалидизации через 1 год после ОНМК составляет 76% (Скоромец et al., 1998). Медико-социальная значимость данной проблемы обуславливает необходимость выявления формирования комплексных профилактических, лечебных и нейрореабилитационных программ в ранние сроки после развития цереброваскулярной катастрофы.

В основе нейрореабилитации лежит свойство нейропластичности головного мозга. Это свойство определяется как способность центральной нервной системы изменять свою функциональную и структурную организацию для обеспечения различных видов деятельности. Изучение роли нейропластичности играет значимую роль в оптимизации функционального восстановления у лиц, перенесших инсульт. В основе реорганизации лежат такие факторы, как мультифункциональность нейрона и нейронального пула, иерархичность структур головного мозга и спрутинг (прорастание и дальнейшее анастомозирование нервных волокон). Показано, что процессы структурной и функциональной нейропластичности, включая компенсацию поражения вследствие инсульта, во многом генетически детерминированы и имеют определенные гендерные различия (Дамулин, Екушева, 2016; Дамулин, Екушева, 2014). Данные процессы протекают на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом с вовлечением больших групп нейронов) в корковых и подкорковых структурах.

Среди маркеров нейропластичности особого внимания заслуживает BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor, мозговой нейротрофический фактор), являющийся биомаркером повреждения и восстановления функций нервной системы, оказывающий влияние на пролиферацию и дифференцировку нервных клеток. Белок BDNF принадлежит к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов; выявляется в глиальных и, преимущественно, в нейрональных клетках. BDNF играет важную роль в развитии и функционировании ЦНС и имеет существенное значение в развитии ее различных патологических состояний. В работах, посвященных исследованиям нейродегенеративных заболеваний, ишемических повреждений и травм ЦНС, установлено, что BDNF обладает выраженными нейрозащитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз, препятствует гибели нейронов и стимулирует рост холинергических нервных волокон. Высокая экспрессия BDNF выявляется в центральной нервной системе (в т.ч. в супрахиазматическом ядре), где данный фактор регулирует процессы синаптической пластичности, преимущественно через сигнальный путь с участием тропомиозин-рецепторную киназу B (TrkB) (Bramham и Messaoudi, 2005). Связь BDNF с последней запускает внутриклеточные сигнальные молекулы, направленные на выживание нейронов и поддержание нормальной синаптической пластичности. TrkB-сигналинг считается одним из важнейших защитных механизмов, который запускается при повреждениях мозга (Острова И.В. и др. 2018). В экспериментальном

исследовании (Острова И.В. и др. 2018), целью которого являлись оценка содержания BDNF и TrkB в популяциях пирамидных нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде и выявление роли этих факторов в устойчивости нейронов к ишемии, были получены результаты, свидетельствующие о том, что лучшую выживаемость показывали нейроны с наибольшим содержанием этих белков, а наименьшей устойчивостью к гибели обладали нейроны с минимальным и умеренным содержанием BDNF и его рецептора.

BDNF также выявляется в периферической крови (Krabbe et al., 2007; Rasmussen et al., 2009), и были показаны изменения уровней BDNF при различных соматических заболеваниях (Takashio et al. 2015). Исследования уровня экспрессии BDNF в мозге в постишемическом периоде демонстрируют данные как о его увеличении (Lee et al. 2008, Miyake et al. 2002, Mokhtari et al. 2017, Tsukahara et al. 1998), что может быть обусловлено существенным количеством факторов, влияющих на изменение концентрации BDNF.

Уровень BDNF чувствителен к различным воздействиям (стресс, травма, гипогликемия, ишемия). В то же время выраженность экспрессии BDNF может быть и генетически обусловленной. Выявлены полиморфизмы гена BDNF, ассоциированные с изменением (снижением) секреции BDNF (Val66Met) (Egan et al. 2003). В исследованиях с применением 30-часового постоянного рутинного протокола показано, что экспрессия в тканях (в частности, в различных отделах головного мозга) и циркулирующие уровни BDNF у здоровых людей характеризуются индивидуальной суточной ритмичностью (Piccinni et al., 2008; Choi et al., 2011, Cain et al. 2017), и некоторыми авторами данный фактор рассматривается как потенциальный модулятор циркадианных ритмов (Liang et al., 1998), а также как регулятор пластичности структур супрахиазматического ядра (Girardet et al., 2013).

В последние десятилетия доказано, что широкий спектр разнообразных физиологических процессов, протекающих в организме человека, регулируются циркадианной системой, в основе которой лежит ритмическая (циркадианная) регуляция по механизму обратной связи транскрипции тысяч генов, локализующихся в различных органах и тканях. В свою очередь сбой в циркадианной системе ассоциирован с повышением риска заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, неврологические и психические расстройства, нарушения метаболизма (например, сахарный диабет, ожирение) и многих других. В значительной степени циркадианные ритмы имеют генетическую обусловленность. Основным внутренним регулятором, задающим («задатчик ритма») циркадианные ритмы (master clock), является супрахиазматическое ядро, локализующееся в гипоталамусе, которое под влиянием, прежде всего, освещения, осуществляет регуляцию секреции в эпифизе мелатонина, рассматриваемого в роли основного гормона циркадианной системы. Однако периферические «задатчики» локализуются повсеместно, и ритмическая экспрессия clock-генов (CLOCK, BMAL1, CRY1/2, PER1-3) наблюдается в различных органах и тканях, обеспечивая нормальную суточную регуляцию процессов. К процессам, характеризующимся циркадианной ритмичностью, относятся и процессы, обеспечивающие нейропластичность. Clock-гены участвуют в регуляции активности нейронов головного мозга, компонентов глии, которой придается огромное значение в реализации нейропластичности. Исследования, проведенные у лиц, задействованных на сменной работе, у которых отмечается нарушение циркадианных ритмов, подтверждают связь циркадианных расстройств с когнитивными нарушениями, изменениями настроения, патологическими изменениями в иммунной системе.

Применение экзогенного мелатонина используется для коррекции циркадианных нарушений, в частности, у лиц с ночными сменами, с синдромом задержки ритма сна-бодрствования. В дальнейшем ввиду выраженных антиоксидантных и противовоспалительных свойств было предложено включение препаратов мелатонина в комплексную терапию различных расстройств (Esposito et al 2010, Кулеш А.А. и др. 2014), включая повреждения спинного мозга (Park et al. 2013), нейродегенеративные заболевания (Pandi-Perumal et al. 2013), психические заболевания /деменцию (Mishima et al. 1994), нарушений мозгового кровообращения (Арушанян и др. 2011, Костенко и др. 2015). В экспериментальных исследованиях на мышах и крысах было показано, что мелатонин обладает существенным нейропротективным свойством, позволяя значительно ограничить площадь поражения при экспериментальном инсульте (Reiter et al. 2005; Torri et al. 2004; Арушанян и др. 2011). Нейропротективный эффект мелатонина обусловлен его антиоксидантными, антиапоптозными, иммуномодулирующими свойствами, а также влиянием на секрецию нейромедиаторов и ресинхронизацию биологических ритмов. Более того, в исследовании с использованием культуры стволовых клеток показано, что через мелатониновые рецепторы 1-го типа, экспрессируемые этими клетками, мелатонин стимулирует нейрогенез через индукцию экспрессии мРНК ростовых факторов, в частности глиального ростового фактора (GDNF) (Niles et al. 2004). В единичных клинических исследованиях добавление к терапии препаратов мелатонина сопровождалось повышением уровней BDNF у пациентов в раннем восстановительном периоде ОНМК (Костенко и др. 2017)

Ряд внешних факторов (освещение, физические нагрузки, режим приема пищи) оказывает модулирующее и настраивающее действие на циркадианные ритмы. Среди них наиболее сильным является действие (дневного) освещения. Влияние дневного света, длительности светового дня на когнитивные процессы, настроение были показаны как в экспериментальных, так и в клинических условиях.

У пациентов, госпитализированных в отделения нейрореанимации и нейрореабилитации, зачастую, помимо иммобилизации, непривычной стрессовой обстановки, отмечается и недостаток естественного дневного освещения утром и днем, в то время как в вечернее и ночное время эти пациенты, как правило, подвергаются воздействию искусственного освещения, что может приводить к нарушениям суточных ритмов (West et al. 2019, Maas et al. 2020), включая изменение экспрессии clock-генов (Maas et al. 2020), нарушение суточной секреции мелатонина (в частности, показано снижение ночной экскреции мелатонина с мочой (Ritzenthaler et al. 2009, Костенко и др. 2015)), кортизола и других гормонов и биологических веществ. Хотя и само по себе повреждение головного мозга может вызывать сбой в циркадианной системе, и некоторыми авторами было показано смещение пика секреции мелатонина (экскреция 6-сульфатоксимелатонина) на более поздние часы при сохранении суточной ритмичности (Beloosesky et al. 2002), а также зависимость выраженности нарушений суточной динамики секреции мелатонина от зоны поражения головного мозга (Pang et al. 1990). Можно предположить, что, в свою очередь, это может вызывать нарушение регуляции других процессов, включая репарацию нервной ткани.

В исследованиях на мышах воздействие света в ночное время нарушало репарацию нервной ткани после тотальной ишемии головного мозга, сопровождалось усилением воспалительных реакций (повышение экспрессии провоспалительных цитокинов – IL1β, TNFα), активацией микроглии, нейронального повреждения и большей частотой летальных исходов (Fonken et al. 2019). В экспериментальном исследовании Zang et al. (2020) показано, что нейропротективные эффекты мелатонина могут реализовываться через ядерный рецептор RORα. Исследования последних лет свидетельствуют о негативном влиянии освещения в поздние вечерние и ночные часы на здоровье. Доказано, что внешнее освещение оказывает влияние на clock-гены и экспрессию нейромедиаторов в супрахиазматическом ядре, а также в областях мозга, отвечающих за настроение, эмоции, сон, мотивацию и другие функции (Vadnie et al. 2017, Porcu et al. 2018). Оценка вечернего искусственного освещения по данным экспериментальных исследований на здоровых добровольцах показала, что индекс инсулинорезистентности выше в группе лиц, подвергающихся воздействию яркого света в вечерние часы по сравнению с группой контроля, находящейся в темноте (Mason et al. 2018). Исследования Губина и соавт. (2017) выявили, что искусственный свет в вечерние часы может повышать артериальное давление (АД). Большая доля исследований, изучавших влияние освещения на клинко-лабораторные показатели, проводилась в Арктике и других регионах, характеризующихся значимыми сезонными различиями в продолжительности светового дня. Так, исследования Цфасман и соавт. (2011) показали, что у живущих за полярным кругом суточный ритм АД зависит от смены освещенности в течение суток, а не от степени артериальной гипертензии (АГ) и продолжительности воздействия освещения. Негативные эффекты на здоровье, ассоциированные со смещением ритма сна-бодрствования могут быть связаны с употреблением большего количества пищи в вечерние часы, и последующей прибавкой веса (Haggarty et al. 2002). Отсутствие естественного освещения в зимний период в северных регионах также влияет на бодрость и скорость реакции, приводит к снижению работоспособности и концентрации внимания, и может быть причиной инцидентов и аварий в утренние часы. Кроме влияния на сон, сезонные изменения светового дня в Арктике тесно связаны с психическим состоянием, и развитием сезонных аффективных расстройств (САР), а именно - развитие “зимней депрессии” осенью/зимой со спонтанной ремиссией весной/летом. В отличие от зимней инсомнии, САР сопровождается гиперсомнией (Baron et al. 2011). В зимний период, на фоне сокращения светового дня, вследствие смещения времени начала секреции мелатонина отмечается задержка ритма сна-бодрствования. С целью коррекции данных изменений в 1987 г. J Arendt и соавт. предложено использовать яркий свет в утренние часы для смещения суточных ритмов на более ранние часы. Последующие эксперименты показали, что экспозиция яркого света с преобладанием голубого спектра освещения (17000 К) в течение 1,5ч после пробуждения более эффективна, чем обычная (5000 К) цветовая температура в опережении циркадианных ритмов, уменьшении длительности засыпания, увеличении эффективности сна и повышении бодрости в течение дня (Paul et al. 2015). Альтернативой является использование индивидуальных источников яркого света в виде очков, что позволяет достигать более стабильного результата при повышении мобильности.

В дальнейшем эти исследования послужили основой для применения методов коррекции циркадианных ритмов и в других ситуациях, в частности, при различных соматических заболеваниях, сопровождающихся нарушением циркадианного ритма, при психических заболеваниях (например, депрессии, не связанной с сезонными изменениями). Оба указанных метода светотерапии могут успешно применяться и в стационарных условиях. Так как применение источников искусственного освещения голубого спектра оказывает влияние на экспрессию clock-генов и нейромедиаторов как в супрахиазматическом ядре, так и в других отделах головного мозга и в других органах и тканях, это может использоваться для регуляции функций головного мозга и циркадианных ритмов. Показано, что светотерапия (применение источников искусственного освещения голубого спектра/яркого освещения в утренние часы) сопровождается улучшением качества сна, уменьшением выраженности циркадианных расстройств (Videnovic et al. 2017), улучшением психокогнитивной сферы (West et al. 2019). Светотерапия хорошо переносится, в том числе и

пациентами с тяжелыми неврологическими (нейродегенеративными) заболеваниями, сопровождающимися снижением когнитивных функций (например, у пациентов с болезнью Паркинсона). Несмотря на наличие данных о возможной роли мелатонина как нейропротективного фактора и о перспективах применения светотерапии у пациентов с острыми нарушениями кровообращения, сведения о взаимодействии маркеров циркадианных ритмов и нейропластичности при ишемических инсультах крайне скудны. Более того, исследований, оценивавших суточную динамику экспрессии молекулярно-генетических циркадианных факторов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в литературе не встречается.

Среди других факторов необходимо отметить, что физическая активность и прием пищи также влияют на циркадианные ритмы, и их роль повышается при отсутствии естественного освещения. Проводятся исследования по оценке влияния изменений времени активности и приема пищи на ритм сна-бодрствования (Longo et al. 2016).

Генетические исследования - близнецовые и семейные, показывают, что вклад наследственности в хронотип составляет, по разным оценкам, 12 – 42%, но генетические основы вариативности еще подробно не исследованы. Мутации в генах компонентов молекулярных часов и их регуляторов в теории могут приводить к изменению или сдвигу ритмов активности и, соответственно, хронотипа. Сейчас уже обнаружен ряд генетических вариантов, способствующих формированию того или иного хронотипа и даже развитию нарушений ритма сна – бодрствования (Blum et al. 2018). Понимание взаимосвязи генетических основ продолжительности сна, вариативности ритма сна-бодрствования, специфики влияния освещения важно для планирования дополнительных методов в комплексной терапии соматических заболеваний, в частности, цереброваскулярных заболеваний.

В заявленной области исследования ведутся во всем мире, однако исследований, воспроизводящих предлагаемый проект, на данный момент в научной литературе не описано.

Можно выделить несколько научных групп, занимающихся изучением процессов, наиболее близких к предлагаемому проекту.

Группа под руководством профессора К.Л. Бассетти и профессора А. Адамантидиса (Центр экспериментальной неврологии, Неврологическая Клиника Бернской университетской больницы, Берн, Швейцария) в течение ряда лет занимается изучением нарушений сна при инсультах и их взаимосвязи с прогнозом после инсульта и механизмов нейропластичности. Сотрудники этой лаборатории показали, что нарушения сна, в частности депривация сна, в раннем постинсультном периоде сопровождается ухудшением восстановления моторных функций (Gao B et al., Sleep 2010; Zunzunegui C et al. Sleep 2011; Pace M et al. Sleep 2015), в то время как увеличение доли дельта-сна ассоциировано с улучшением моторных функций и активацией нейропластических процессов (Hodor A et al. Ann Clin Transl Neurol 2014; Cam E et al. Exp Neurol 2013; Hodor A et al. Neuroscience 2015). Также ими изучались эффекты различных вариантов воздействия (например, транскраниальная стимуляция («катодная»)) на объем поражения – размеры зоны инфаркта - головного мозга у крыс, подвергшихся длительной (4-часовой) ишемии головного мозга (Nottuno F et al., J Neurol Sci 2014). В настоящее время в лаборатории активно изучаются пути регуляции сна и модуляции процессов нейропластичности за счет активации и ингибции отдельных групп нейронов при использовании оптогенетических методов, также исследуются возможности транскраниальной стимуляции в нейрореабилитации.

В области циркадианных нарушений также можно выделить несколько лидеров, внесших наиболее значимый вклад в изучение циркадианных ритмов:

Группа под руководством профессор Phyllis Zee (Мичиган, США), основным направлением исследований данной группы является изучение роли взаимодействия циркадианных ритмов и сна и развития кардиометаболических и неврологических заболеваний. В одной из последних работ членами данной научной группы было показано, что у лиц, находящихся в крайне тяжелом, критическом состоянии (сепсис, геморрагический инсульт) отмечается отсутствие циркадианной ритмичности в экспрессии clock-генов.

Группой под руководством Н. Iversen (Копенгаген, Дания) изучалось влияние естественного освещения на суточную секрецию мелатонина и кортизола у пациентов, находящихся в отделениях нейрореабилитации и нейрореанимации (West et al. 2019).

В Швейцарии группа под руководством С. Cajochen занимается изучением влияния освещения на когнитивные функции, циркадианные ритма и сон, а также взаимосвязью циркадианных нарушений с психическими нарушениями, когнитивно-поведенческими изменениями.

В области экспериментальных исследований, изучением влияния освещения на реабилитацию после повреждения головного мозга занимается группа под руководством R. Nelson (США), показавшая, что воздействие света в ночное время замедляет репарацию нервной ткани, при этом большая роль отводится активации воспалительного ответа/

В России лидерами в области изучения циркадианных ритмов и взаимосвязи их нарушений с различными заболеваниями являются Губин Д.Г. (Тюмень) и К.В. Даниленко (Новосибирск)

Работы Губина Д.Г. и соавт направлены на выявление закономерностей возрастной динамики циркадианной

организации и спектра ритмов в процессе старения; диагностике десинхронизации физиологических параметров в условиях вахтового труда на Крайнем Севере, эффективности мелатонина в коррекции физиологических проявлений десинхроноза при старении и при хронической патологии.

Исследования К.В. Даниленко и соавт. направлены на установление роли световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека, взаимосвязи между изменением световых воздействий и заболеваний у человека.

Список литературы

1. Adamczak-Ratajczak A, Kupsz J, Owecki M et al.. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in manifest Huntington's disease and in acute cortical ischemic stroke. *J Physiol Pharmacol*. 2017 Aug;68(4):539-546.
2. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982;1(5):549-553.
3. Baron K. G., Reid K. J., Kern A. S., Zee P. C. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity*. 2011;19(7): 1374-1381
4. Beloosesky Y, Grinblat J, Laudon M et al. Melatonin rhythms in stroke patients. *Neurosci Lett*. 2002 Feb 15;319(2):103-6. doi: 10.1016/s0304-3940(01)02568-x.
5. Blum I. D., Bell B., Wu M. N. Time for bed: Genetic mechanisms mediating the circadian regulation of sleep *Trends in Genetics*. 2018;34(5):379-388.
6. Broadway J., Arendt J., Folkard S. Bright light phase shifts the human melatonin rhythm during the Antarctic winter. *Neuroscience letters*. 1987; 79(1-2): 185-189
7. Cain SW, Chang A-M, Iasac I et al. Circadian Rhythms in Plasma Brain-derived Neurotrophic Factor Differ in Men and Women. *J. Biol Rhythms*. 2017
doi: 10.7150/ijms.28863. eCollection 2019.
8. Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep;8(3):228-42. doi: 10.2174/157015910792246155.
9. Finken L, Bedrosian TA, Zhang N et al. Dim light at night impairs recovery from global cerebral ischemia. *Experimental Neurology*. 2019;317: 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.02.008>
10. Fiorina P., Lattuado G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients. *Scand. J. Immunol*. 1999;50:228–231.
11. Gubin D. G., Weinert D., Rybina S. V., Danilova L. A., Solovieva S. V., Durov A. M., et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiology international*, 2017; 34(5): 632-649
12. Henderson C.E. Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr. Opin. Neurobiol*. 1996;6, 1:64-70.
13. Henriques, G., Keffer, S., Abrahamson, C., Horst, S. J. Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 36. 2011;101–112. doi: 10.1007/s10484-011-9151-4
14. Killgore W., Vanuk J, Shane BR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*. 2020;134: 104679. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104679>
15. Kober S.E., Schweiger D., Reichert J.L. et al. Upper Alpha Based Neurofeedback Training in Chronic Stroke: Brain Plasticity Processes and Cognitive Effects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2017;42(1): 69–83. doi: 10.1007/s10484-017-9353-5
16. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itoyama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res*. 2008;1187:1-11. doi:10.1016/j.brainres.2007.09.078.
17. Longo V. D., Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism*. 2016; 23(6): 1048-1059
18. Maas MB, Iwanaszko M, Lizza BD et al. Circadian Gene Expression Rhythms During Critical Illness. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):e1294-e1299. doi: 10.1097/CCM.0000000000004697.
19. Mason I. C., Boubekri M., Figueiro M. G., Hasler B. P., Hattar S., Hill S. M., et al. Circadian Health and Light: A Report on the National Heart, Lung, and Blood Institute's Workshop. *J. Biol. Rhythms*. 2018; 33(5), 451-457
20. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y et al. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Jan;89(1):1-7. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01477.x.
21. Miyake K, Yamamoto W, Tadokoro M, Takagi N, Sasakawa K, Nitta A, Furukawa S, Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res*. 2002;935 (1-2):24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4.
22. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T., Noorbakhs F., Ghazi-Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G.

Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru*. 2017; 25(1):4. doi:10.1186/s40199-017-0169-x.

23. Niles L.P., Armstrong K.J., Rincon Castro L.M. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT 1 receptors with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci*. 2004;5: 41–50.
24. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res*. 2013 Apr;23(3):267–300. doi: 10.1007/s12640-012-9337-4.
25. Pang SF, Li Y, Jiang DH et al. Acute cerebral hemorrhage changes the nocturnal surge of plasma melatonin in humans. *J Pineal Res*. 1990;9(3):193–208. doi: 10.1111/j.1600-079x.1990.tb00708.x.
26. Park S, Park K, Lee Y et al. New Prophylactic and Therapeutic Strategies for Spinal Cord Injury. *J Lifestyle Med*. 2013 Mar;3(1):34–40.
27. Patron E., Benvenuti S., Favretto G. et al. Biofeedback assisted control of respiratory sinus arrhythmia as a biobehavioral intervention for depressive symptoms in patients after cardiac surgery: a preliminary study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 2013;38:1–9. doi: 10.1007/s10484-012-9202-5
28. Paul M. A., Love R. J., Hawton A., Brett K., McCreary D. R., Arendt J. Light treatment improves sleep quality and negative affectiveness in high arctic residents during winter. *Photochem. Photobiol*. 2015; 91(3): 567–573.
29. Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S et al. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod*. 2009;24:2303–2309.
30. Porcu A, Riddle M, Dulcis D, Welsh DK. Photoperiod-Induced Neuroplasticity in the Circadian System. *Neural Plasticity*. 2018;Volume 2018, Article ID 5147585,13p. <https://doi.org/10.1155/2018/5147585>
31. Reiter R.J., Tan D.X, Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke. *Exp. Biol. Med*. 2005;230:104–117.
32. Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J Pineal Res*. 2009 Apr;46(3):349–52. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00670.x.
33. Shu X, Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural. Regen. Res*. 2013;8 (25):2370–2378. DOI:10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008.
34. Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M et al. Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2015;116:243–249.
35. Torii K., Uneyama H., Nishino H. Melatonin suppresses cerebral edema caused by middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats assessed by magnetic resonance imaging. *J.Pineal Res*. 2004;36:18–24.
36. Tsukahara T., Iihara K., Hashimoto N., Nishijima T., Taniguchi T. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochem. Int*. 1998;33 (2):201–207. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00112-5.
37. Vadnie C, McClung C. Circadian Rhythm Disturbances in Mood Disorders: Insights into the Role of the Suprachiasmatic Nucleus. *Neural Plasticity*. 2017; 2017:Article ID 1504507,28 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1504507>
38. Videnovic A., Klerman E, Wang W et al. Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):411–418. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5192.
39. West A, Jennum P, Simonsen SA et al. Impact of naturalistic lighting on hospitalized stroke patients in a rehabilitation unit: Design and measurement. *Chronobiol Int*. 2017; 34(6):687–697.
40. West AS, Sennels HP, Simonsen S et al. The Effects of Naturalistic Light on Diurnal Plasma Melatonin and Serum Cortisol Levels in Stroke Patients during Admission for Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. *Int J Med Sci*. 2019 Jan 1;16(1):125–134.
41. Zang M, Zhao Y, Gao L et al. The circadian nuclear receptor ROR α negatively regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and mediates the neuroprotective effects of melatonin. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Nov 1;1866(11):165890. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165890.
42. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Ограничение мелатонином поведенческих нарушений у крыс, обусловленных геморрагическим инсультом и черепно-мозговой травмой. *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, 2013, 11, с.13–14. / E B Arushanian, S S Naumov. [Influence of pineal hormone melatonin on behavioral disturbances and neurological status of animals after hemorrhagic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(4 Pt 2):51–4.
43. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10., № 1:57–64.
44. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;№ 3:69–74.
45. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема. *ПМЖ*. 2018;№ 12(1):32–37.
46. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной

- интеграции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013; № 113(12):35-41.
47. Костенко Е. В., Петрова Л. В., Энеева М. А., Камчатнов П. Р. Нарушения сна и циркадианных ритмов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):30-36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153130-36> / Kostenko E.V., Petrova L.V., Eneeva NA et al. Sleep disorders and circadian rhythms in diseases of the cardiovascular system. Journal of neurology and psychiatry n.a. S.S. Korsakov. 2015;115(3):30-36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153130-36>
48. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Особенности нарушений сна в ранний восстановительный период инсульта и возможности хронотерапевтической коррекции. Медицинский Совет. 2017;(10):42-52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-42-52> / Kostenko E.V., Petrova L.V. Sleep disorders in the early recovery period of cerebral stroke and the possibility of chronotherapeutical correction. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;(10):42-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-42-52>
49. Кулеш А.А., Лапаева Т.В., Шестаков В.В. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; № 11; 31-34. / A A Kulesh, T V Lapaeva, V V Shestakov. [Chronobiological characteristics of stroke and poststroke cognitive impairment]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2014;114(11):32-5.
50. Муравьева В.Н., Карпова Е.Н. Современные представления о факторах риска и профилактики ОНМК (обзор литературы). Международный Журнал Экспериментального Образования. 2014; (3-2): 59-64
51. Острова И. В., Аврущенко М. Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. Общая реаниматология. 2015;11, №3:45-53.
52. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Голубев А. М., Голубева Н. В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2018;14. №6:41-50.
53. Острова И. В., Голубева Н. В., Кузовлев А. Н., Голубев А. М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). Общая реаниматология. 2019;15. №1:70-86.
54. Попова Н. К., Ильчибаева Т. В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. Биохимия. 2017;82, №3:449-459.
55. Соколова М. Г., Алексеева Т. М., Лобзин С. В., Демешонок В. С., Никишина О. А., Ульянова Н. В. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2014;6. №3:75-81.
56. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4-10.
57. Цфасман, А. З., Алпаев, Д. В. Природная освещенность и суточные ритмы артериального давления. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (4): 333-336

на английском языке

Acute cerebrovascular accidents (ACVA) - are one of the leading causes of death and disability all over the world. In the Russian Federation, 17.5 million people die annually from vascular diseases of the heart and brain. Today, about 9 million people in the world suffer from cerebrovascular diseases (Nikolaeva et al., 2006). The main place among them is occupied by ACVA, the frequency of which ranges from 460 to 560 cases per 100,000 population (Muravyova et al. 2014), and ACVA affect 5.6-6.6 million people and claim 4.6 million lives (Nikolaeva et al., 2006) every year. In economically developed countries, cerebrovascular disease remains the second most common cause of death in the population (Global noncommunicable diseases 2014), despite the development and introduction of modern high-tech treatment methods. Mortality from cerebrovascular diseases is second only to mortality from heart diseases and tumors of all localizations and reaches 11-12% in economically developed countries (Nikolaeva et al., 2006). In particular, the mortality rate in ischemic stroke is 39%, and the disability rate 1 year after ACVA is 76% (Skoromets et al., 1998). The medical and social significance of this problem makes it necessary to identify the formation of complex preventive, therapeutic and neurorehabilitation programs in the early stages after the development of a cerebrovascular accident.

Neurorehabilitation is based on the property of neuroplasticity of the brain. This property is defined as the ability of the central nervous system to change its functional and structural organization, as well as the ability of the structures of the central nervous system to be involved in various forms of activity. The study of the role of neuroplasticity plays a significant role in optimizing functional recovery in stroke survivors. The reorganization is based on such factors as the multifunctionality of the neuron and the neuronal pool, the hierarchy of brain structures, and sprouting (germination and further anastomosis of nerve

fibers). It has been shown that the processes of structural and functional neuroplasticity, including compensation of damage due to stroke, are largely genetically determined and have certain gender differences (Damulin, Ekusheva, 2016; Damulin, Ekusheva, 2014). These processes occur at different levels (molecular, cellular, synaptic, and anatomical, involving large groups of neurons) in cortical and subcortical structures.

Among the markers of neuroplasticity, special attention should be paid to BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), which is a biomarker of damage and restoration of the functions of the nervous system, which affects the proliferation and differentiation of nerve cells. The BDNF protein belongs to the class of cytokines, the family of growth factors and the subfamily of neurotrophins; it is detected in glial and, mainly, in neuronal cells. BDNF plays an important role in the development and functioning of the central nervous system and is essential in the development of its various pathological conditions. In studies of neurodegenerative diseases, ischemic damage and injuries of the central nervous system, it was found that BDNF has pronounced neuroprotective properties, inhibits cell apoptosis, prevents neuronal death and stimulates the growth of cholinergic nerve fibers. High expression of BDNF is detected in the central nervous system (including the suprachiasmatic nucleus), where this factor regulates the processes of synaptic plasticity, mainly through a signaling pathway involving tropomyosin-receptor kinase B (TrkB) (Bramham and Messaoudi, 2005). The connection of BDNF to the latter triggers intracellular signaling molecules aimed at the survival of neurons and the maintenance of normal synaptic plasticity. TrkB signaling is considered one of the most important protective mechanisms that is triggered by brain damage (Ostrov I. V. et al., 2018). In an experimental study (Ostrov I. V. et al., 2018), the aim of which was to assess the content of BDNF and TrkB in populations of hippocampal pyramidal neurons in the post-resuscitation period and to identify the role of these factors in the resistance of neurons to ischemia, results were obtained indicating that the best survival was shown by neurons with the highest content of these proteins, and the least resistance to death was possessed by neurons with minimal and moderate content of BDNF and its receptor.

BDNF is also detected in peripheral blood (Krabbe et al., 2007; Rasmussen et al., 2009), and changes in BDNF levels have been shown in various somatic diseases (Takashio et al., 2015).

Studies of the level of BDNF expression in the brain in the postischemic period show evidence of both its increase (Lee et al. 2008, Miyake et al. 2002, Mokhtari et al. 2017, Tsukahara et al. 1998), which may be due to a significant number of factors affecting on the change in the concentration of BDNF.

The level of BDNF is sensitive to various influences (stress, injury, hypoglycemia, ischemia).

At the same time, the severity of BDNF expression may also be genetically determined. Polymorphisms of the BDNF gene associated with a change (decrease) in BDNF secretion (Val66Met) were identified (Egan et al. 2003). In studies using a 30-hour continuous routine protocol, it was shown that the expression in tissues (in particular, in various parts of the brain) and circulating levels of BDNF in healthy people are characterized by individual daily rhythmicity (Piccinni et al., 2008; Choi et al., 2011, Cain et al. 2017), and some authors consider this factor as a potential modulator of circadian rhythms (Liang et al., 1998), as well as as a regulator of the plasticity of the suprachiasmatic nucleus structures (Girardet et al., 2013).

Among other neuroplasticity factors NMDA receptors and Neurofilament light chains (NF-L) are the most promising. NMDA-receptors play crucial role in regulating neuronal activation, synaptic plasticity and excitotoxic effects. In normal state, they are activated by low doses of glutamate for millisec. In pathology, they are activated for longer time which leads to neuronal death via activation of calcium-dependent pathways (activation of proteases, endonucleases, kinases etc.). In experiment (hamsters) activation of NMDA receptors in suprachiasmatic nucleus via NMDA injection shifted circadian rhythms showing similar effects to light exposure (Mintz et al. 1999). At the same time the channel subunits of NMDA receptors are modulated by light which is shown by their changed mRNA expression (Ishida M et al. 1994). We might speculate that the expression of NMDA receptors in peripheral blood is also modulated by circadian processes and can be assessed in a clinical experimental study (Makhro et al. 2017). NF-L is a component of neuron cytoskeleton and is considered a biomarker of microglia activation and neurodegeneration, i.e. non-inflammatory loss of neurons in various diseases (Zetterber 2017). Their circulating levels correlate with neuronal damage, however, the data on their circadian modulation in sleep disorders, circadian misalignment are contradictory (Lysen et al. 2020, Benedict 2020).

In recent decades, the evidence showed that various physiological processes show clear day-night variations. These are regulated by circadian system. Circadian disorders are associated with the risk of cardiovascular, neurological, metabolic and psychiatric diseases etc. The circadian system includes a central pacemaker in the brain (suprachiasmatic nucleus entrained by light) and a number of clocks in peripheral tissues which integrate signals from central pacemaker, external (light, physical activity, food intake etc.) and endogenous stimuli and regulate visceral functions and hormonal secretion.

Genetic experimental and clinical studies provide the evidence on the role of clock genes (e.g. the CLOCK gene - circadian locomotor output cycles kaput gene, BMAL1, Per, and Cry) in modulation of cardiovascular functioning and metabolism. (Richards, Diaz and Gumz, 2014; Dashti et al., 2016; Rüger and Scheer, 2009; Turek et al., 2005). Suprachiasmatic nucleus can directly control cardiovascular function (Buijs et al., 2014). Some authors suggest that suprachiasmatic nucleus is involved in

modulation of cardiovascular responses rather than basic parameters and synchronizes activity of different components of cardiovascular system.

It should be noted, that circadian genes are modulated by endocrine stimuli, in particular, via the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and melatonin (Ivy et al., 2016). At the same time, few studies demonstrate that light may influence blood pressure independently of melatonin secretion (Ichikawa, 2014)(Obayashi et al., 2014).

Various processes, including neuroplasticity are characterized by circadian rhythmicity. Clock-genes participate in regulation of activity of neurons, glia components, which participate in neuroplasticity processes. Studies in shift-workers confirm the association between circadian misalignment and cognitive dysfunction, mood disorders, immunological abnormalities. Exogenous melatonin is used for circadian misalignment treatment, in particular, in shift-workers, in delayed sleep-phase onset. Later, due to clear antioxidant and anti-inflammatory effects it was suggested as part of complex therapy for various diseases (Esposito et al 2010, Kulesh et al 2014), including spinal injuries (Park et al. 2013), neurodegenerative diseases (Pandi-Perumal et al. 2013), psychiatric diseases/ dementia (Mishima et al. 1994), stroke (Arushanyan 2011, Kostenko et al. 2015). In experiment (mice, rats), melatonin showed neuroprotective effects leading to a decrease in brain lesion volume (Reiter et al. 2005; Torri et al. 2004; Arushanyan et al. 2011). This is mediated by antioxidant, antiapoptotic, immunomodulation effects of melatonin, as well as his ability to modulate neurotransmission and resynchronize biological rhythms. In cell culture, melatonin induces neurogenesis via increasing mRNA expression of growth factors (GDNF) (Niles et al. 2004). In single clinical trials melatonin supplementation led to increase in BDNF in acute stroke (Kostenko et al. 2017) Some environmental factors (light, physical load, eating) modulate circadian system. Natural light is the strongest modulator. Its effects on cognition, mood, emotions were proven in both clinical and experimental studies.

In hospitalized patients (in particular, to acute/emergency units) a number of factors affect circadian rhythmicity, including immobilization, stress and lack of natural light in daytime and high exposure to artificial light at night. This might lead to a circadian misalignment (West et al. 2019, Maas et al. 2020), including changes in clock-gene expression (Maas et al. 2020), changes in melatonin secretion (decreased nocturnal urine excretion (Ritzenthaler et al. 2009, Kostenko et al 2015)), as well as of cortisol and other hormones. At the same the brain lesion itself may directly affect circadian system. Thus, changes in melatonin secretion (shift to later hours) with preserved rhythmicity (Beloozesky et al. 2002) and dependence on the location of lesion were shown (Pang et al. 1990). One might suggest that these changes can affect other processes, including neuroplasticity.

In mice, dim light at night led to impairment in neural reparation after total cerebral ischemia associated with inflammatory reactions (increased levels of IL1 β and TNF α), microglia activation, neuron damage and higher rate of death (Fonken et al. 2019). Zang et al. (2020) showed that neuroprotection effects of melatonin are mediated via nuclear receptor ROR α .

Recent studies have shown the negative health effects of late evening and night hours. Thus, the evaluation of evening artificial lighting according to experimental studies on healthy volunteers showed that the insulin resistance index is higher in the group receiving bright light in the evening hours compared to the control group in the dark (Vadnie et al, 2017, Porcu et al. 2018, Mason et al. 2018)..

Gubin et al. (2017) found that artificial light in the evening can increase blood pressure (BP). In addition, in women, the reaction of blood pressure to the surrounding light is more pronounced. Some of these studies can be broadcast on bright daylight on a polar day, but require additional confirmation. Tsfasman et al. (2011) showed that in those living beyond the Arctic Circle the daily rhythm of blood pressure depends on the change in illumination during the day, and not on the degree of hypertension and the duration of light exposure. So, during the periods of the polar day and night, the daily blood pressure profile didn't differ, and the degree of night-time decrease in blood pressure approaches zero, while in the control average spring and autumn periods, when the time of daylight and dark night time is almost equal, a night decrease is recorded. Negative health effects associated with a shift in the sleep-wake rhythm may be associated with eating more food in the evening, and subsequent weight gain (Haggarty et al. 2002).. The lack of natural light in the winter in the Arctic also affects the alertness and speed of the reaction, leads to reduced efficiency and concentration, and can be the cause of incidents and accidents in the morning.

In addition to the effect on sleep, seasonal changes in daylight in the Arctic are closely related to the mental state and the development of seasonal affective disorders (SAD), namely, the development of "winter depression" in the fall / winter with spontaneous remission in the spring / summer/ (Baron et al. 2011)..According to Russian researchers, the main issues for the prevention of diseases in the Arctic in relation to sleep and the rhythm of sleep-wakefulness should include the following [22]: improving living conditions, ultraviolet irradiation during the period of "biological darkness", dynamic light regime and ensuring full sleep. Considering the delay in the rhythm of sleep-wakefulness that occurs in winter against the background of a shift in the time of onset of melatonin secretion, in 1987 J Arendt et al. proposed to use bright light in the morning hours to shift the daily rhythms to earlier hours. Subsequent experiments showed that exposure to bright light with a predominance of the blue light spectrum (17000 K) for 1.5 hours after waking up is more effective than the usual (5000 K) color

temperature in advancing circadian rhythms, reducing the duration of falling asleep, increasing sleep efficiency and increasing vigor during the day (Paul et al. 2015). It is also acceptable to use individual sources of bright light in the form of glasses, which allows you to achieve a more stable result and be more mobile.

Later on these studies served as a basis for application of methods of correction of circadian rhythms in other situations as well, in particular, in various somatic diseases accompanied by circadian rhythm disturbances, in mental diseases (for example, depression not connected with seasonal changes). Both mentioned methods of light therapy can be successfully applied in inpatient conditions as well. Since the use of artificial light sources of the blue spectrum influences the expression of clock genes and neurotransmitters both in the suprachiasmatic nucleus and in other parts of the brain and in other organs and tissues, this can be used to regulate brain functions and circadian rhythms. Light therapy (application of artificial blue spectrum/bright light sources in the morning hours) has been shown to be accompanied by improved sleep quality, reduced severity of circadian disorders (Videnovic et al. 2017), and improved psychocognitive functioning (West et al. 2019). Light therapy is well tolerated, including in patients with severe neurological (neurodegenerative) diseases accompanied by cognitive decline (e.g., in patients with Parkinson's disease). Despite the availability of data on the possible role of melatonin as a neuroprotective factor and the prospects for the use of light therapy in patients with acute circulatory disorders, data on the interaction of circadian rhythm markers and neuroplasticity in ischemic strokes is very limited. Moreover, there are no published studies evaluating daily dynamics of molecular genetic circadian factors expression in patients in the acute period of ischemic stroke.

Among other factors, it should be noted that physical activity and food intake also influence circadian rhythms, and their role is increased in the absence of natural light. There are studies aiming to assess the effect of changes in activity time and food intake on sleep-wake rhythms (Longo et al. 2016). Genetic studies, both twin and familial, show that the contribution of heritability to chronotype is variously estimated at 12-42%, but the genetic basis of variability has not yet been investigated in detail. Mutations in the genes of components of the molecular clock and its regulators could, in theory, lead to changes or shifts in activity rhythms and, consequently, chronotype. A number of genetic variants have now been found to contribute to a particular chronotype and even to the development of sleep-wake rhythm disorders (Blum et al. 2018). Understanding relationship between the genetic basis of sleep duration, sleep-wake rhythm variability, and the specific influence of lighting is important for planning additional methods in the complex therapy of somatic diseases, in particular cerebrovascular diseases.

Research in this field is being conducted all over the world, but no studies replicating the proposed project have been described in the scientific literature to date.

It is possible to distinguish several scientific groups engaged in the studies closest to the proposed project.

The group led by Professor C.L. Bassetti and Professor A. Adamantidis (Center for Experimental Neurology, Neurology Clinic of the Bern University Hospital, Bern, Switzerland) has been studying sleep disorders in stroke and their relationship with prognosis after stroke and mechanisms of neuroplasticity for several years. Staff at this laboratory have shown that sleep disturbances, particularly sleep deprivation, in the early post-stroke period are accompanied by impaired motor function recovery (Gao B et al. Sleep 2010; Zunzunegui C et al. Sleep 2011; Pace M et al. Sleep 2015), while an increase in delta sleep is associated with improved motor function and activation of neuroplasticity processes (Hodor A et al. Ann Clin Transl Neurol 2014; Cam E et al. Exp Neurol 2013; Hodor A et al. Neuroscience 2015). They also studied the effects of different exposure options (e.g., transcranial stimulation ("cathodic")) on the lesion volume - the size of the infarct zone - of the brain in rats subjected to prolonged (4-hour) cerebral ischemia (Notturmo F et al., J Neurol Sci 2014). Currently, this group is actively studying the ways of sleep regulation and modulation of neuroplasticity processes by activation and inhibition of individual groups of neurons using optogenetic methods, the possibilities of transcranial stimulation in neurorehabilitation are also investigated.

In the field of circadian disorders we can also identify several leaders who have made the most significant contribution to the study of circadian rhythms:

A group led by Professor Phyllis Zee (Michigan, USA). The main focus of the research of this group is to study the role of the interaction between circadian rhythms and sleep and the development of cardiometabolic and neurological diseases. In a recent study by members of this research group it was shown that in persons in extremely severe, critical condition (sepsis, hemorrhagic stroke) there is a lack of circadian rhythmicity in the expression of clock genes.

A group led by H. Iversen (Copenhagen, Denmark) studied the effect of natural light on the daily secretion of melatonin and cortisol in patients in neurorehabilitation and neuroresuscitation units (West et al. 2019).

In Switzerland, a group led by C. Cajochen is studying the effects of lighting on cognitive function, circadian rhythms, and sleep, as well as the relationship of circadian disturbances to psychiatric disorders and cognitive-behavioral changes.

In the field of experimental research, the study of the effect of lighting on rehabilitation after brain damage is engaged in the group led by R. Nelson (USA), who showed that exposure to light at night slows the repair of nervous tissue, with a major role

played by the activation of the inflammatory response.

In Russia the leaders in the study of circadian rhythms and the relationship of their disorders with various diseases are Gubin D.G. (Tyumen) and K.V. Danilenko (Novosibirsk)

The works of Gubin D.G. et al. are aimed to reveal the regularities of age dynamics of circadian organization and rhythms spectrum in the process of aging; diagnostics of desynchronization of physiological parameters in the conditions of shift work in the Far North, effectiveness of melatonin in correction of physiological manifestations of desynchronization in aging and in chronic pathology.

Research by K.V. Danilenko is aimed at establishing the role of light influences in the regulation of daily, monthly and annual cyclicity in humans, the relationship between changes in light influences and diseases in humans.

References

1. Adamczak-Ratajczak A, Kupsz J, Owecki M et al.. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in manifest Huntington's disease and in acute cortical ischemic stroke. *J Physiol Pharmacol.* 2017 Aug;68(4):539-546.
2. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1(5):549-553.
3. Baron K. G., Reid K. J., Kern A. S., Zee P. C. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity.* 2011;19(7): 1374-1381
4. Beloosesky Y, Grinblat J, Laudon M et al. Melatonin rhythms in stroke patients. *Neurosci Lett.* 2002 Feb 15;319(2):103-6. doi: 10.1016/s0304-3940(01)02568-x.
5. Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, Cedernaes J. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology®* 2020;94:1-9. doi:10.1212/WNL.0000000000008866
6. Blum I. D., Bell B., Wu M. N. Time for bed: Genetic mechanisms mediating the circadian regulation of sleep //Trends in Genetics. – 2018. – T. 34. – №. 5. – C. 379-388.
7. Broadway J., Arendt J., Folkard S. Bright light phase shifts the human melatonin rhythm during the Antarctic winter. *Neuroscience letters.* 1987; 79(1-2): 185-189
8. Cain SW, Chang A-M, Iasac I et al. Circadian Rhythms in Plasma Brain-derived Neurotrophic Factor Differ in Men and Women. *J. Biol Rhythms.* 2017
doi: 10.7150/ijms.28863. eCollection 2019.
9. Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Sep;8(3):228-42. doi: 10.2174/157015910792246155.
10. Finken L, Bedrosian TA, Zhang N et al. Dim light at night impairs recovery from global cerebral ischemia. *Experimental Neurology.* 2019;317: 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.02.008>
11. Fiorina P., Lattuada G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients. *Scand. J. Immunol.* 1999;50:228–231.
12. Gubin D. G., Weinert D., Rybina S. V., Danilova L. A., Solovieva S. V., Durov A. M., et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiology international,* 2017; 34(5): 632-649
13. Henderson C.E. Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996;6, 1:64-70.
14. Henriques, G., Keffer, S., Abrahamson, C., Horst, S. J. Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 36. 2011;101–112. doi: 10.1007/s10484-011-9151-4
15. Ishida N, Matsui M, Mitsui Y, Mishina M. Circadian expression of NMDA receptor mRNAs, epsilon 3 and zeta 1, in the suprachiasmatic nucleus of rat brain. *Neurosci Lett.* . 1994 Jan 31;166(2):211-5. doi: 10.1016/0304-3940(94)90488-x.
16. Killgore W., Vanuk J, Shane BR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease.* 2020;134: 104679. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104679>
17. Kober S.E., Schweiger D., Reichert J.L. et al. Upper Alpha Based Neurofeedback Training in Chronic Stroke: Brain Plasticity Processes and Cognitive Effects. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2017;42(1): 69–83. doi: 10.1007/s10484-017-9353-5
18. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itoyama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008;1187:1-11. doi:10.1016/j.brainres.2007.09.078.
19. Longo V. D., Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism.* 2016; 23(6): 1048-1059
20. Lysen T, Ikram MA, Ghanbari M, Luik A. Sleep, 24-h activity rhythms, and plasma markers of neurodegenerative disease. *Scientific Reports.* 2020; 10: 20691
21. Maas MB, Iwanaszko M, Lizza BD et al. Circadian Gene Expression Rhythms During Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020

Dec;48(12):e1294-e1299. doi: 10.1097/CCM.00000000000004697.

22. Makhro A, Kaestner L, Bogdanova A. NMDA Receptor Activity in Circulating Red Blood Cells: Methods of Detection. *Methods Mol Biol.* 2017;1677:265-282. doi: 10.1007/978-1-4939-7321-7_15.
23. Mason I. C., Boubekri M., Figueiro M. G., Hasler B. P., Hattar S., Hill S. M., et al. Circadian Health and Light: A Report on the National Heart, Lung, and Blood Institute's Workshop. *J. Biol. Rhythms.* 2018; 33(5), 451-457
24. Mintz E, Marvel C L, Gillespie C F et al. Activation of NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus produces light-like phase shifts of the circadian clock in vivo. *J Neurosci.* 1999 Jun 15;19(12):5124-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-12-05124.1999.
25. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y et al. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 1994 Jan;89(1):1-7. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01477.x.
26. Miyake K, Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002;935 (1-2):24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4.
27. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T., Noorbakhs F., Ghazi-Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25(1):4. doi:10.1186/s40199-017-0169-x.
28. Niles L.P., Armstrong K.J., Rincon Castro L.M. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT 1 receptors with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci.* 2004;5: 41–50.
29. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res.* 2013 Apr;23(3):267-300. doi: 10.1007/s12640-012-9337-4.
30. Pang SF, Li Y, Jiang DH et al. Acute cerebral hemorrhage changes the nocturnal surge of plasma melatonin in humans. *J Pineal Res.* 1990;9(3):193-208. doi: 10.1111/j.1600-079x.1990.tb00708.x.
31. Park S, Park K, Lee Y et al. New Prophylactic and Therapeutic Strategies for Spinal Cord Injury. *J Lifestyle Med.* 2013 Mar;3(1):34-40.
32. Patron E., Benvenuti S., Favretto G. et al. Biofeedback assisted control of respiratory sinus arrhythmia as a biobehavioral intervention for depressive symptoms in patients after cardiac surgery: a preliminary study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 2013;38:1–9. doi: 10.1007/s10484-012-9202-5
33. Paul M. A., Love R. J., Hawton A., Brett K., McCreary D. R., Arendt J. Light treatment improves sleep quality and negative affectiveness in high arctic residents during winter. *Photochem. Photobiol.* 2015; 91(3): 567-573.
34. Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S et al. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod.* 2009;24:2303-2309.
35. Porcu A, Riddle M, Dulcis D, Welsh DK. Photoperiod-Induced Neuroplasticity in the Circadian System. *Neural Plasticity.* 2018;Volume 2018, Article ID 5147585,13p. <https://doi.org/10.1155/2018/5147585>
36. Reiter R.J., Tan D.X, Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke. *Exp. Biol. Med.* 2005;230:104–117.
37. Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J Pineal Res.* 2009 Apr;46(3):349-52. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00670.x.
38. Shu X, Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural. Regen. Res.* 2013;8 (25):2370-2378. DOI:10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008.
39. Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M et al. Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2015;116:243-249.
40. Torii K., Uneyama H., Nishino H. Melatonin suppresses cerebral edema caused by middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats assessed by magnetic resonance imaging. *J.Pineal Res.* 2004;36:18–24.
41. Tsukahara T., Iihara K., Hashimoto N., Nishijima T., Taniguchi T. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochem. Int.* 1998;33 (2):201-207. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00112-5.
42. Vadnie C, McClung C. Circadian Rhythm Disturbances in Mood Disorders: Insights into the Role of the Suprachiasmatic Nucleus. *Neural Plasticity.* 2017; 2017:Article ID 1504507,28 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1504507>
43. Videnovic A, Klerman E, Wang W et al. Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Apr 1;74(4):411-418. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5192.
44. West A, Jennum P, Simonsen SA et al. Impact of naturalistic lighting on hospitalized stroke patients in a rehabilitation unit: Design and measurement. *Chronobiol Int.* 2017; 34(6):687-697.
45. West AS, Sennels HP, Simonsen S et al. The Effects of Naturalistic Light on Diurnal Plasma Melatonin and Serum Cortisol Levels in Stroke Patients during Admission for Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. *Int J Med Sci.* 2019 Jan

1;16(1):125-134.

46. Zang M, Zhao Y, Gao L et al. The circadian nuclear receptor ROR α negatively regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and mediates the neuroprotective effects of melatonin. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Nov 1;1866(11):165890. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165890.
47. Zetterberg H. Fluid biomarkers for microglial activation and axonal injury in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2017 Nov;136 Suppl 201:15-17. doi: 10.1111/ane.12845.
42. E B Arushanian, S S Naumov. [Influence of pineal hormone melatonin on behavioral disturbances and neurological status of animals after hemorrhagic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(4 Pt 2):51-4.
43. Ekusheva Ev, Damulin IV. Rehabilitation after stroke: role of neuroplasticity and sensorimotor integration. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova.* 2013; № 113(12):35-41.
44. Kostenko E.V., Petrova L.V., Eneeva NA et al. Sleep disorders and circadian rhythms in diseases of the cardiovascular system. *Journal of neurology and psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2015;115(3):30-36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153130-36>
45. Kostenko E.V., Petrova L.V. Sleep disorders in the early recovery period of cerebral stroke and the possibility of chronotherapeutic correction. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(10):42-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-42-52>
46. A A Kulesh, T V Lapaeva, V V Shestakov. [Chronobiological characteristics of stroke and poststroke cognitive impairment]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2014;114(11):32-5.
47. Muraviova VN, Karpova EN. Modern views on risk factors and prevention of stroke. *Int. J. Education.* 2014; (3-2): 59-64
48. Ostrova IV, Avrushchenko MSh. BDNF Expression increases neuron tolerance to apoptosis in post-resuscitation period. *General reanimatology.* 2015;11, №3:45-53.
49. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. BDNF, GDNF and serotonergic system in brain. *Biochemistry.* 2017;82, №3:449-459.
50. Sokolova MG, Alekseeva TM, Lobzin SV et al. Neurotrophic factors. Prospects of implementation. *Bulletin of North-West Medical University n.a. Sechenov.* 2014;6. №3:75-81.
51. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD et al. Epidemiology of stroke in Russia: registry data (2009-2010). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2013;113(5):4-10.
52. Tsfasman AZ, Alpaev DV. Natural lights and blood pressure circadian profile. *Arterial Hypertension.* 2011; 17 (4): 333-336

4.6. Предлагаемые методы и подходы, общий план работы на весь срок выполнения проекта и ожидаемые результаты (объемом не менее 2 стр.; в том числе указываются ожидаемые конкретные результаты по годам; общий план дается с разбивкой по годам)

на русском языке

В данном проекте планируется проведение двух направлений (субисследований)

1. Обсервационное (наблюдательное) субисследование: оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом
2. Интервенционное субисследование: оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом

I. Обсервационное (наблюдательное) субисследование: оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом

Данное исследование спланировано как проспективное лонгитюдное когортное исследование пациентов с острым ишемическим инсультом (n=200-250), госпитализированных в отделение нейрореанимации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Рис. 1).

Критерии включения:

- Острый (поступление в течение <1 суток от начала симптомов) ишемический инсульт
- ишемический инсульт в бассейне передней, средней или задней мозговых артерий
- возраст 18-80 лет
- инсульт средней или тяжелой степени (NIHSS $\geq$ 5 баллов)

- проведение реперфузионной терапии (тромболизис или тромбэктомия) с удовлетворительным результатом (если применимо)

- информированное согласие

Критерии исключения:

- вторичное паренхиматозное кровоизлияние (>HI-2)
- клинически нестабильное или жизнеугрожающее состояние
- известное прогрессирующее неврологическое заболевание
- известное психическое заболевание
- сопутствующая терапия бензодиазепинами
- злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков
- беременность
- неспособность/невозможность следования всем процедурам протокола

У всех пациентов будет проведено изучение медицинской документации, особенностей инсульта, оценка показателей сна и забор крови для оценки генетических циркадианных биомаркеров.

Будут оцениваться следующие характеристики инсульта:

- Подтип инсульта (TOAST, OCSP)
- Показатели нейровизуализирующих методов обследования (локализация зоны повреждения)
- Тяжесть инсульта (NIHSS)
- Функциональный дефицит (mRS, индекс Ривермид, шкала Бартела)
- Оценка когнитивных функций

Все показатели будут оцениваться в течение первых 2 дней от момента поступления, оценка тяжести инсульта и неврологического дефицита будет проводиться повторно через 10 дней после инсульта.

В течение 2-3 days после поступления будет выполнена объективная оценка сна (полисомнография) и субъективная оценка показателей сна с помощью опросников.

Будут оцениваться следующие параметры:

- Макроструктура сна: стадии сна, доли стадий сна, число циклов сна, длительность пробуждений, индекс пробуждений, индекс периодических движений нижних конечностей
- Микроструктура сна: спектральные характеристики (амплитуда, плотность, сопряженность волн, топографическое распределение и другие)
- Дыхательные параметры: индекс апноэ-гипопноэ, индекс десатураций, длительность сатурацией менее 90%, минимальный уровень сатурации
- Вариабельность ритма сердца в ночное время: стандартные отклонения интервалов, спектральные характеристики в высокочастотном и низкочастотном диапазоне

Субъективная оценка сна будет включать батарею валидированных опросников:

- Питтсбургский опросник - Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) - для оценки качества сна (Byssse et al, 1989)
- Эпвортская шкала сонливости - Epworth Sleepiness Scale (ESS) – для оценки выраженности сонливости в течение последних 4 недель (Johns, 1991)
- Шкала выраженности усталости - Fatigue severity Scale (FSS) - для количественной оценки усталости как субъективного ощущения истощения, недостатка энергии и быстрого изнурения (Hoddes 1972)
- Индекс тяжести инсомнии для оценки инсомнии (Bastien et al. 2001)
- Шкала оценки синдрома беспокойных ног (Sharon et al. 2019)
- Опросник MEQ для оценки хронотипа (Horne et al. 1976).

При поступлении будет производиться забор крови для оценки следующих генетических факторов:

Полиморфные варианты генов BDNF, CLOCK, BMAL1, CRY1/2, PER1-3m, PAI, мелатониновых рецепторов 1-го типа.

Перечень генов-мишеней может быть изменен или дополнен в зависимости от результатов биоинформационного анализа.

Будут применены методы описательной и дедуктивной статистики.

Будут оцениваться следующие взаимосвязи:

- Взаимосвязь генетических факторов с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней), с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования) и с характеристиками сна.
- Взаимосвязь показателей сна с исходами инсульта (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования).

MatLab и статистический пакет R будут использоваться для статистической обработки данных. Уровень значимости двухсторонний $\alpha=0.05$.

II. Интервенционное субисследование: оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом

Данное субисследование запланировано как проспективное лонгитюдное исследование пациентов с острым ишемическим инсультом (ок 80 человек), госпитализированных в отделение нейрореанимации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Рис. 2).

После исходного обследования пациенты будут рандомизированы в одну из 4 групп (ок. 20 человек в каждой группе):

- 1) Воздействие с использованием ламп дневного света (голубой спектр, далее - светотерапия): воздействие будет проводиться в утренние часы по протоколу, описанному Killgore et al. (2020) в течение 14 дней
- 2) Терапия мелатонином: пациенты будут получать 3 мг мелатонина за 1 час до отхода ко сну (около 20:00) в течение 14 дней (Ramos et al. 2020)
- 3) Комбинированное воздействие: светотерапия + мелатонин: воздействие будет проводиться в течение 14 дней (аналогично первым двум группам)
- 4) Плацебо: пациенты будут получать плацебо светотерапию (лампа будет выключена) и плацебо таблетку вечером в течение 14 дней.

Критерии включения:

- Острый (поступление в течение <1 суток от начала симптомов) ишемический инсульт
- ишемический инсульт в бассейне передней, средней или задней мозговых артерий
- возраст 18-80 лет
- инсульт средней или тяжелой степени (NIHSS ≥ 5 баллов)
- проведение реперфузионной терапии (тромболизис или тромбэктомия) с удовлетворительным результатом (если применимо)
- информированное согласие

Критерии исключения:

- вторичное паренхиматозное кровоизлияние (>HI-2)
- клинически нестабильное или жизнеугрожающее состояние
- известное прогрессирующее неврологическое заболевание
- известное психическое заболевание
- сопутствующая терапия бензодиазепинами
- злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков
- беременность
- неспособность/невозможность следования всем процедурам протокола

У всех пациентов будет проведено изучение медицинской документации, особенностей инсульта, оценка показателей сна, оценка суточных ритмов функционирования сердечно-сосудистой системы и забор крови для оценки молекулярно-генетических циркадианных биомаркеров и маркеров нейропластичности.

Будут оцениваться следующие характеристики инсульта:

- Подтип инсульта (TOAST, OCSP)
- Показатели нейровизуализирующих методов обследования (локализация зоны повреждения)
- Тяжесть инсульта (NIHSS)
- Функциональный дефицит (mRS, индекс Ривермид, шкала Бартела)
- Оценка когнитивных функций
- Сенсомоторная функция верхних конечностей (оценка по тесту Fugl-Meyer, исходно)
- Оценка когнитивных функций исходно (скрининг на выявление афазии и геминглект, в случае афазии, приводящей к нарушению произнесения речи, но при сохраненном понимании речи: Alertness, Go/No-Go task, PVT, trail making test, в случае афазии с нарушением понимания речи: нейропсихологические тесты не могут быть проведены; тесты для оценки вербальной и визуальной коротко- и долгосрочной памяти -последовательности цифр)

Все показатели будут оцениваться в течение первых 2 дней от момента поступления, оценка тяжести инсульта и неврологического дефицита будет проводиться повторно через 14 дней после инсульта и через 3 мес.

В течение 2-3 days после поступления будет выполнена объективная оценка сна (полисомнография) и 7-дневную актиграфию (с заполнением дневников сна пациентов при возможности или медперсоналом) и субъективная оценка показателей сна с помощью опросников. Полисомнография будет выполнена повторно через 14 дней после включения.

В дополнение к ранее описанным показателям полисомнографии будут оцениваться показатели по актиграфии: время

пребывания в постели, общее время бодрствования, длительность дневного сна, фрагментация сна, эффективность сна, латентность сна, число пробуждений >5, средняя двигательная активность

Субъективная оценка сна будет включать батарею валидированных опросников:

- Питтсбургский опросник - Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) - для оценки качества сна (Byusse et al, 1989)
- Эпвортская шкала сонливости - Epworth Sleepiness Scale (ESS) – для оценки выраженности сонливости в течение последних 4 недель (Johns, 1991)
- Шкала выраженности усталости - Fatigue severity Scale (FSS) - для количественной оценки усталости как субъективного ощущения истощения, недостатка энергии и быстрого изнурения (Hoddes 1972)
- Индекс тяжести инсомнии для оценки инсомнии (Bastien et al. 2001)
- Шкала оценки синдрома беспокойных ног (Sharon et al. 2019)
- Опросник MEQ для оценки хронотипа (Horne et al. 1976).

Оценка по данным опросникам будет выполнена повторно через 14 дней от момента включения.

Будет проведен мониторинг температурных изменений в режиме реального времени (считывание сигнала устанавливается с частотой от 1 минуты до 30 минут) в течение 7 дней – с помощью носимого индивидуального устройства iButton 1921-G (Maxim Integrated, США), устанавливаемое на запястье. Это позволит точнее оценить синхронизацию циркадианных ритмов.

Будет проведена оценка суточной динамики функционирования сердечно-сосудистой системы с помощью 24-часового мониторинга артериального давления и ЭКГ исходно и через 14 дней. Будет проведено сравнение ночных и дневных показателей ритма сердца (стандартные отклонения интервалов, спектральные характеристики в высокочастотном и низкочастотном диапазоне и др.) и вариабельность артериального давления (стандартное отклонение, средняя вариабельность и др.).

Исходно и на 14-й день будет проведена оценка психофизиологического состояния, а также состояния вегетативной нервной системы посредством диагностического инструментария метода биологической обратной связи (БОС). Будут зарегистрированы и проанализированы следующие физиологические показатели: биоэлектрическая активность головного мозга (электроэнцефалограмма), вариабельность сердечного ритма (электрокардиограмма, рекурсия дыхания), кожно-гальваническая реакция, фотоплетизмограмма, электромиограмма. Исследование будет проведено в дневное время.

Будет произведен забор следующих биообразцов для оценки указанных молекулярно-генетически факторов:

- Экспрессия мРНК Bmal1, экспрессия мРНК мелатониновых рецепторов 1-го типа в клетках буккального эпителия: образцы будут собираться каждые 4 часа в течение 24 часов исходно и через 14 дней после включения
- Уровни BDNF и экспрессия мРНК BDNF: уровни NMDA рецепторов и экспрессия NMDA-R мРНК: образцы крови будут забираться каждые 4 часа в течение 24 часов исходно и через 14 дней после включения (проведение анализа на 2-й-3й годы проекта)
- Секретция Melatonin: моча будет забираться каждые 4 часа в течение 24 часов исходно и через 14 дней после включения; заборы слюны будут проводиться каждые 2 часа в течение 24 часов исходно и через 14 дней после включения (будут оцениваться акрофаза, амплитуда, мезор и пик, DLMO)
- Уровни кортизола (в слюне): заборы слюны будут проводиться каждые 2 часа в течение 24 часов исходно и через 14 дней после включения (будут оцениваться акрофаза, амплитуда, мезор и пик).

Будет создана коллекция образцов. На данном этапе исследования в лаборатории будет проводиться криоконсервация образцов для длительного хранения, включая образцы плазмы, нуклеиновых кислот и образцов клеток, что обеспечит эффективное выполнение исследования. Для криохранения будет использован низкотемпературный морозильник (Snejders Scientific $t = -86$ C). Также предполагается замораживание образцов в газовой фазе жидкого азота в сосудах Дьюара (-196 C).

С помощью ПЦР амплификатора Light Cycler (Roche) будет проведен анализ содержания циркадных генов в образцах пациентов. ПЦР в реальном времени будет проведена по технологии TaqMan с использованием специфических праймеров и пробы. Метод оценки полуколичественный.

Оценка содержания гормонов будет проведена с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

Метод секвенирования ДНК для оценки полиморфных вариантов генов в группах без нарушений сна и с нарушениями. Собранные образцы будут транспортированы в специальной среде для дальнейшего исследования. Работу планируется сделать совместно скомпанией "Генотек" (имеется предварительная договоренность).

Будут применены методы описательной и дедуктивной статистики.

Будут оцениваться следующие показатели:

- Роль светотерапии и лечения мелатонином в развитии исходов инсульта
- Роль светотерапии и лечения мелатонином в модуляции показателей сна у пациентов с острым инсультом
- Взаимосвязь молекулярных биомаркеров циркадианных ритмов и нейропластичности с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования, рутинный протокол).
- Взаимосвязь показателей сна с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования, рутинный протокол).

Согласно нашему опыту, ежегодно в отделение нейрореанимации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» госпитализируется **450** пациентов с инсультом. Из них **40-50%** соответствуют критериям включения/исключения. Таким образом, около 400 пациентов потенциально могут быть включены в ходе реализации предлагаемого проекта.

План и ожидаемые результаты проекта (Рис. 3):

1. 2021:

- Подготовка и подача документов на рассмотрение в Этический комитет, регистрация исследования, начало включения пациентов
- Закупка расходников и оборудования
- Промежуточный анализ обсервационного субисследования «оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом» для:
 - Оценки взаимосвязи генетических циркадианных факторов с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования).
 - Оценка взаимосвязи показателей сна с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования).
- Представление данных на национальных и международных конференциях

Ожидаемые результаты (1-й год, 2021)

- Будет получено одобрение протокола Этическим комитетом, исследование будет зарегистрировано (получен номер)
- Будут разработаны формы информированного согласия и формы индивидуальных карт пациентов
- Будут разработаны процедуры проведения рандомизации и макет базы данных
- Будут произведены закупки оборудования и реагентов
- Будут начаты скрининг, отбор и включение пациентов (по крайней мере 10-15% пациентов от запланированного числа)
- Дизайн и обоснование исследования будут оформлены для публикации и поданы в журнал
- По результатам предварительного анализа наблюдательного исследования будет подготовлена публикация
- Будет подготовлен промежуточный отчет

2. 2022

- Продолжение включения пациентов с ишемическим инсультом в исследование
- Закупка расходников и оборудования
- Промежуточный анализ обсервационного субисследования «оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом»
- Представление данных на национальных и международных конференциях
- Будет опубликована часть результатов обсервационного субисследования: «оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом»
- Будет выполнен промежуточный анализ интервенционного субисследования: «Оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом»:
 - Роль светотерапии и лечения мелатонином в развитии исходов инсульта
 - Роль светотерапии и лечения мелатонином в модуляции показателей сна у пациентов с острым инсультом

- Взаимосвязь молекулярных биомаркеров циркадианных ритмов и нейропластичности с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования, рутинный протокол).
- Взаимосвязь показателей сна с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования, рутинный протокол).

Ожидаемые результаты (2-й год, 2022)

1. Будет проводиться скрининг, отбор и включение пациентов (по крайней мере 40-50% пациентов от запланированного числа)
2. Будут произведены закупки оборудования и реагентов
3. По результатам предварительного анализа наблюдательного исследования будут подготовлены публикации (не менее 2)
4. Будет проведен промежуточный анализ интервенционного субисследования: «Оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом», при необходимости стратегия будет адаптирована
5. Будет подготовлен промежуточный отчет

3. 2023

- a. Продолжение включения пациентов с ишемическим инсультом в интервенционное субисследование
- b. Промежуточный и финальный анализ обсервационного субисследования
- c. Закупки оборудования и реагентов
- d. Представление данных на национальных и международных конференциях

Ожидаемые результаты (3-й год, 2023)

1. Будет проводиться скрининг, отбор и включение пациентов (по крайней мере 80-90% пациентов от запланированного числа)
2. Будут произведены закупки оборудования и реагентов
3. Будет завершен анализ наблюдательного исследования, будут подготовлены публикации (не менее 2)
4. Будет проведен промежуточный анализ интервенционного субисследования: «Оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом»
5. Будет подготовлен промежуточный отчет

4. 2024

- a. Промежуточный и финальный анализ интервенционного субисследования: «Оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом»
- b. Представление данных на национальных и международных конференциях
- c. Публикации по результатам обсервационного исследования «оценка взаимосвязи генетических циркадианных маркеров с характеристиками сна и исходами инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом»

Ожидаемые результаты (4-й год, 2023)

1. Включение пациентов будет завершено (100% пациентов от запланированного числа, проведены повторные визиты)
2. Не менее 2 публикаций подготовлено по результатам анализа наблюдательного субисследования
3. Будет проведен окончательный анализ интервенционного субисследования: «Оценка влияния комбинированной терапии мелатонином и светотерапией (воздействие источником освещения голубого спектра) на молекулярные циркадианные биомаркеры, характеристики сна и исходы инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом», будут подготовлены хотя бы 1 публикация
4. Будет подготовлена диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук по результатам выполненного проекта

5. Будет подготовлена диссертация на соискание степени доктора медицинских наук по результатам выполненного проекта
6. Будут подготовлены образовательные лекции по результатам проекта
7. Будет подготовлен финальный отчет

1. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;1989(28):193–213.
2. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
3. Hoddes E, Dement W, Zarcone V. The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS). *Psychophysiology.* 1972;9(150).
4. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep.* 2008;11(31):1601-1607. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579971/pdf/aasm.31.11.1601.pdf>
5. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)
6. Sharon D, Allen RP, Martinez-Martin P, ... Becker PM. Validation of the self-administered version of the international Restless Legs Syndrome study group severity rating scale – The sRRLS. *Sleep Med.* 2019;54:94-100. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.014>
7. Horne J, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4:97-100.
8. Killgore WDS, Vanuk JR, Shane BR, Weber M, Bajaj S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2020;134(October 2019):104679. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104679>
9. Ramos E, Farré-alins V, Egea J, López-muñoz F, Romero A, Reiter RJ. Melatonin's efficacy in stroke patients: a matter of dose? A systematic review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020;392(February):114933. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114933>

на английском языке

This research project will include 2 substudies:

1. Observational substudy: the investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients
2. Interventional substudy: the investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients

I. Observational substudy: The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients

This study is designed as prospective longitudinal cohort study in acute stroke patients (approximately 200-250 patients), who are admitted to the Stroke Unit of Almazov center (Figure 1).

We will use the following inclusion criteria:

- acute (symptom onset to admission <1 days) ischemic stroke
- ischemic stroke affecting the branches of anterior cerebral artery, middle cerebral artery and posterior cerebral artery
- age 18-80 years
- moderate or severe stroke (NIHSS≥5)
- intravascular stroke treatment with thrombolysis or thrombectomy leading to satisfactory reperfusion (if applicable)
- informed consent

We will use the following exclusion criteria:

- secondary parenchymal hemorrhage (>HI-2)
- clinically unstable or life-threatening conditions
- known progressive neurological diseases
- known psychiatric diseases
- concomitant benzodiazepine medication

- drug or alcohol abuse
- pregnancy
- disability to participate in the study

The participants will undergo the assessment of medical records, stroke characteristics, the assessment of sleep characteristics and blood sampling for the evaluation of genetic biomarkers of circadian rhythms.

We will assess the following stroke characteristics:

- Stroke subtype (TOAST, OCSP)
- Neuroimaging stroke parameters (lesion topography)
- Stroke severity (NIHSS)
- Functional deficit (mRS, Rivermead Mobility Index, Barthel Index)
- Cognitive assessment

All stroke characteristics will be assessed within the first 2 days after admission, and the assessment of stroke severity and functional deficit will be repeated at 10 days after stroke.

Within 2-3 days after admission, the participants will undergo the assessment of objective sleep characteristics with polysomnography and subjective sleep characteristics with sleep questionnaires.

We will derive the following objective sleep parameters using polysomnography:

- sleep macroarchitecture: sleep stages latencies, sleep stages percentages, sleep stage bouts, wake bout durations, arousal index, periodic limb movement index
- sleep microarchitecture: individual sleep wave from sigma and delta bands (amplitude, travel attributes, slope, peak to peak, density, cross-frequency couplings, duration, peak to peak, globality, topographical representations)
- respiratory characteristics: apnea-hypopnea index, oxygen desaturation index, time under oxygen saturation <90%, lowest oxygen saturation
- nocturnal heart rate variability characteristics: standard deviation of normal-to-normal intervals, root mean square successive difference, number of interval differences of successive heart beats greater than 50 ms, spectral power in two high-frequency and low-frequency power bands

Subjective sleep assessments will include a battery of validated sleep questionnaires. We will use the following questionnaires:

- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) to assess sleep quality (Byusse et al, 1989)
- Epworth Sleepiness Scale (ESS) to assess sleepiness over the last 4 weeks (Johns, 1991)
- Fatigue severity Scale (FSS) to determine and quantify fatigue as subjective feeling of exhaustion, persisting lack of energy and rapid inanition (Hoddes 1972)
- ISI to detect and evaluate insomnia (Bastien et al. 2001)
- IRLS Rating Scale to detect and evaluate restless leg syndrome (Sharon et al. 2019)
- MEQ questionnaire to characterize chronotype (Horne et al. 1976).

We will sample blood at admission to evaluate the presence of the following genetic biomarkers of circadian rhythms:

Polymorphisms of BDNF gene, CLOCK, BMAL1, CRY 1/2, PER1-3m, PAI, and melatonin receptor 1 gene polymorphisms (the final list of target gene might be modified depending on the results of bioinformation analysis).

We will use the methods of descriptive and inferential statistics for the analysis.

We will investigate the following associations:

- the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke), with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters) and with sleep characteristics.
- the association of sleep characteristics with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) and with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters).

MatLab and R statistical software will be used for the statistical analysis. Significance level will be two-sided $\alpha=0.05$.

II. Interventional substudy: The investigation of the influence of combined blue light exposure and melatonin therapy on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients

This study is designed as prospective longitudinal case-control study in acute stroke patients ($n \geq 80$), who are admitted to the Stroke Unit of Almazov center (Figure 2).

After initial assessment, the participants will be randomly assigned in 4 groups depending on the treatment or control arm with ≥ 20 participants in each group:

- Blue light exposure: the participants will receive the morning blue light exposure according to the protocol described by Killgore et al. (2020) for 14 days (Killgore et al. 2020)

- Melatonin treatment: the participants will receive 3 mg of melatonin 1 hour before going to sleep (approximately at 20:00) for 14 days (Ramos et al 2020)
- Blue light exposure + melatonin treatment: the participants will receive the combination blue light exposure and melatonin treatment for 14 days as described previously
- Placebo group: the participants will receive placebo light exposure in the morning (lamp turned off) and placebo treatment in the evening for 14 days

We will use the following inclusion criteria:

- acute (symptom onset to admission <1 days) ischemic stroke
- ischemic stroke affecting the branches of anterior cerebral artery, middle cerebral artery and posterior cerebral artery
- age 18-80 years
- moderate or severe stroke (NIHSS≥5)
- intravascular stroke treatment with thrombolysis or thrombectomy leading to satisfactory reperfusion (if applicable)
- informed consent

We will use the following exclusion criteria:

- secondary parenchymal hemorrhage (>HI-2)
- clinically unstable or life-threatening conditions
- known progressive neurological diseases
- known psychiatric diseases
- concomitant benzodiazepine medication
- drug or alcohol abuse
- pregnancy
- inability to participate in the study

The participants will undergo the assessment of medical records, stroke characteristics, the assessment of sleep characteristic, the assessment of cardiovascular circadian rhythms and blood sampling for the evaluation of molecular biomarkers of circadian rhythms.

We will assess the following stroke characteristics:

- Stroke subtype (TOAST, OSCP)
- Neuroimaging stroke parameters (lesion topography)
- Stroke severity (NIHSS)
- Functional deficit (mRS, Rivermead Mobility Index, Barthel Index)
- Sensorimotor assessment of upper limbs (Fugl-Meyer)
- Cognitive deficit (neuropsychological tests of language (Aphasia Rapid Test), neglect (Bells test), attention (Psychomotor Vigilance Task), executive functions (Go/No-Go Task, Victoria Stroop, Trail Making Test A and B) and short-and long-term memory (Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR), Digit span test, Corsi-Block tapping test).

All stroke characteristics will be assessed within the first 2 days after admission, and the assessment of stroke severity, functional and cognitive deficit will be repeated at 14 days after study inclusion and at 3 months after stroke.

Within 2-3 days after admission, the participants will undergo the assessment of objective sleep characteristics with polysomnography and 14-day actigraphy with sleep diary (by patient or medical staff) and subjective sleep characteristics with sleep questionnaires. Polysomnography and subjective sleep assessments will be repeated at 14 days after study inclusion.

Additionally to previously described polysomnographic objective sleep parameters, we will derive the following actigraphic sleep parameters: time in bed, total sleep time, total wake time, napping time, sleep fragmentation, sleep efficiency, sleep onset latency, number of awakenings >5, and mean motor activity.

Subjective sleep assessments will include a battery of validated sleep questionnaires. We will use the following questionnaires:

- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) to assess sleep quality (Byssse et al, 1989)
- Epworth Sleepiness Scale (ESS) to assess sleepiness over the last 4 weeks (Johns , 1991)
- Fatigue severity Scale (FSS) to determine and quantify fatigue as subjective feeling of exhaustion, persisting lack of energy and rapid inanition (Hoddes 1972)
- ISI to detect and evaluate insomnia (Bastien et al. 2001)
- IRLS Rating Scale to detect and evaluate restless leg syndrome (Sharon et al. 2019)
- MEQ questionnaire to characterize chronotype (Horne et al. 1976).

We will repeat the assessment with PSQI, ESS, FSS and ISI at 14 days after study inclusion.

We will assess real-time temperature dynamics (1-30 min registration) during 7 days (by individual iButtons 1921-G (Maxim

Integrated, CWA) fixed on the wrist) for better assessment of circadian rhythm synchronization

We will assess cardiovascular circadian rhythms with the means of 24-hour blood pressure and heart rate monitoring at study inclusion and at 14 days after study inclusion. We will compare nocturnal and diurnal parameters of heart rate (standard deviation of normal-to-normal intervals, root mean square successive difference, number of interval differences of successive heart beats greater than 50 ms, spectral power in two high-frequency and low-frequency power bands) and blood pressure variability (standard deviation from mean, variance, average real variability, successive variation, mean average distance). We will assess psychophysiological parameters and autonomic function (during daytime) with the help of biofeedback method which will be performed at baseline and after 14 days of intervention.

We will collect the following biosamples to assess the listed molecular biomarkers of circadian rhythms:

- Bmal1 mRNA expression, Melatonin receptor mRNA expression Buccal epithelial cells: samples collected every 4 hours for 24 hours at study inclusion and at 14 days after study inclusion
- BDNF levels and BDNF mRNA expression: blood samples will be taken every 4 hours for 24 hours at study inclusion and at 14 days after study inclusion
- Melatonin levels: urine melatonin sampled every 4 hours for 24 hours at study inclusion and at 14 days after study inclusion; salivary melatonin levels samples every 3 hours for 24 hours at study inclusion and at 14 days after study inclusion (amplitude, acrophase, mesor and peak will be assessed; DLMO assessment)
- Cortisol levels: salivary cortisol sampled every 3 hours for 24 hours at study inclusion and at 14 days after study inclusion (amplitude, acrophase, mesor and peak will be assessed)

We will use the methods of descriptive and inferential statistics for the analysis.

We will investigate the following outcome measures:

- the role of blue light exposure and melatonin treatment in stroke outcome
- the role of blue light exposure and melatonin treatment in the modulation of sleep parameters in acute stroke patients
- the association of molecular biomarkers of circadian rhythms with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after study inclusion), with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters, routine protocol) and with sleep characteristics.
- the association of sleep characteristics with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) and with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters, routine protocol).

According to our screening experience, approximately 450 stroke patients are admitted to the Stroke Unit of Almazov Centre, per year. Approximately 40-50% of these patients fulfill the inclusion criteria. Therefore, at least 400 eligible stroke patients would present themselves in the proposed 2-year recruitment period.

We will have the following general plan and expected results for the project (Figure 3):

1. 2021:

- a. Ethical approval, trial registration and the inclusion of the stroke patients in the studies
- b. Purchases of reagents and equipment
- c. Interim data analysis for the observational substudy "The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients" that will include the preliminary investigation of the following aspects:
 - i. the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke), with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters) and with sleep characteristics
 - ii. the association of sleep characteristics with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) and with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters)
- d. Data presentation at national and international conferences

Expected results (1st year, 2021)

1. The protocol will be approved in the Local Ethical Committee, and trial will be registered
2. The forms of informed consent for patients / next of kin, case report forms will be developed
3. Randomization list and procedure, the data base model are developed
4. The equipment and reagents are obtained
5. Patient screening, selection and inclusion will be started (at least 10-15% patients of planned are included)
6. A rationale and design of the study will be prepared and submitted for publication
7. Based on the interim data analysis for the observational substudy "The investigation of the association of genetic

biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients” a publication will be prepared and submitted

8. Intermediate report

2. 2022

- a. The inclusion of the stroke patients in the studies
- b. Purchases of reagents and equipment
- c. Interim and final data analysis for the study “The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”
- d. Data presentation at national and international conferences
- e. Publication of the results of the study “The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”
- f. Interim data analysis for the study “The investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients” that will include the preliminary investigation of the following aspects:
 - i. the role of blue light exposure and melatonin treatment in stroke outcome
 - ii. the role of blue light exposure and melatonin treatment in the modulation of sleep parameters in acute stroke patients
 - iii. the association of molecular biomarkers of circadian rhythms with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after study inclusion), with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters) and with sleep characteristics.
 - iv. the association of sleep characteristics with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) and with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters).

Expected results (2nd year, 2022)

1. Patient screening, selection and inclusion will be continued in the interventional substudy (at least ≈45-50 0% of planned patients are included)
2. The equipment and reagents are obtained
3. Interim analysis for the observational substudy “The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients” will be completed and publications (at least 2) will be prepared and submitted
4. Interim analysis for the interventional substudy will be performed, if needed strategy will be re-evaluated.
5. Intermediate report

3. 2023

- a. The inclusion of the stroke patients in the study “The investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”
- b. Interim and final data analysis for the study “The investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”
- c. Purchase of reagents and equipment
- d. Data presentation at international conferences

Expected results (3rd year, 2023)

1. Patient screening, selection and inclusion will be continued in the interventional substudy (at least ≈80-90 0% of planned patients are included)
2. The equipment and reagents are obtained
3. Final analysis for the observational substudy “The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients” will be completed and publications will be prepared and submitted
4. Interim analysis for the study “The investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients” is performed
5. Intermediate report

4. 2024

- a. Interim and final data analysis for the study “The investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”
- b. Data presentation at international conferences
- c. Publication of the results of the study “The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”

Expected results (4th year, 2024)

1. Patient inclusion is completed (100% of planned patients are included and last visits are performed)
2. At least 2 publications of the results of the observational study “The investigation of the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients”
3. Final analysis for the interventional substudy “The investigation of the influence of combined melatonin therapy and blue light exposure on molecular biomarkers of circadian rhythms, sleep characteristics and stroke outcome in acute stroke patients” will be completed and publications (at least 1) will be prepared and submitted
4. A PhD is submitted.
5. Educational lectures based on the data results are developed
6. Final report

References:

1. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;1989(28):193–213.
2. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
3. Hoddes E, Dement W, Zarcone V. The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS). *Psychophysiology.* 1972;9(150).
4. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep.* 2008;11(31):1601-1607. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579971/pdf/aasm.31.11.1601.pdf>
5. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)
6. Sharon D, Allen RP, Martinez-Martin P, ... Becker PM. Validation of the self-administered version of the international Restless Legs Syndrome study group severity rating scale – The sIRLS. *Sleep Med.* 2019;54:94-100. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.014>
7. Horne J, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4:97-100.
8. Killgore WDS, Vanuk JR, Shane BR, Weber M, Bajaj S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2020;134(October 2019):104679. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104679>
9. Ramos E, Farré-alins V, Egea J, López-muñoz F, Romero A, Reiter RJ. Melatonin's efficacy in stroke patients: a matter of dose? A systematic review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020;392(February):114933. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114933>

4.7. Имеющийся у научного коллектива научный задел по проекту, наличие опыта совместной реализации проектов (указываются полученные ранее результаты, разработанные программы и методы)

Руководитель и соисполнители по заявленному направлению имеют долговременный опыт сотрудничества с ведущими зарубежными (европейскими и американскими) коллегами. Соисполнители проекта, в свою очередь, имеют научные интересы и необходимый опыт работы как в области клинических, так и в области молекулярно-генетических исследований (в том числе непосредственно с генами биологических часов), что обуславливает возможность обеспечить как клиническую базу для исследований, так и выполнение оценки молекулярно-генетических маркеров. Сотрудниками сомнологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России накоплен обширный клинический и исследовательский опыт в области сомнологии (с 2002 года). Проводятся исследования по изучению нарушений сна и их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. За последние 5 лет членами научного коллектива опубликовано 8 обзорных статей в журналах списка ВАК и/или Scopus, посвященных вопросам изменений сна под действием различных факторов и влияния нарушений сна на соматические заболевания. Из них 4 входят в БД Scopus и Web of Science, в т.ч. 2 в зарубежных журналах, из них 1 метаанализ в журнале 1 квартиля с импакт-фактором 8 (Neurology). Сотрудники лаборатории прошли профессиональную подготовку в Москве (Центр медицины сна ФНКЦ

ФМБА России), в европейских центрах (программа Marie Curie "Training in Sleep Research"), Неврологическом Центре Университетской клиники Берна (Швейцария), имеют сертификаты экспертов Европейского общества по изучению сна «Сомнолог – эксперт по медицине сна» ("Somnologist – Expert in Sleep Medicine"), состоят в Российском кардиологическом обществе, Европейском обществе изучения сна, Национальном обществе сомнологов, имеют длительный опыт работы по анализу данных мониторинга сна и ритма сна-бодрствования. За этот период накоплен большой опыт обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими различными нарушениями сна. Проводятся исследования по изучению нарушений сна и их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Получены эпидемиологические данные о встречаемости нарушений сна в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ (Korostovtseva, 2019, 2020; Бочкарев 2018, 2019). Показано неблагоприятное прогностическое значение нарушений дыхания во время сна в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и метаболических расстройств (2011, 2013 гг.), а также взаимосвязь нарушений качества сна с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2015, 2016 гг.). Показано, что симптомы инсомнии ассоциированы с развитием субклинического атеросклероза сонных артерий (Korostovtseva et al., 2019). При поддержке гранта РНФ выполнен проект "Структурно-функциональные изменения головного мозга у лиц с хронической инсомнией и их взаимосвязь с молекулярными маркерами функции нервной системы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний" (2017-2019 гг.). По результатам данного проекта установлены особенности структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с бессонницей, показана разнонаправленная взаимосвязь каждой структуры головного мозга с зоной интереса.

С 2017 г. группа сомнологии НМИЦ им. В.А. Алмазова принимает участие в многоцентровом международном клиническом исследовании по изучению нарушений сна и их прогностической роли у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (SAS-CARE – Sleep disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack; eSATIS – Early Sleep Apnea Treatment in Stroke; Stroke and Sleep Deficiency) (главный исследователь – проф. К.Бассетти, Университетская клиника Берна); опубликованы (со-автор) 3 статьи с коллективом Университетской клиники Берна в международных журналах (Trials 2021, ScQ1; Neurology 2018, ScQ1, импакт-фактор 8,055; Swiss Medical Weekly 2017, ScQ2). По результатам метаанализа распространенности нарушений дыхания во сне среди лиц перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку показали, что у 71% встречаются нарушения дыхания во сне, и у 30% нарушения дыхания тяжелой степени (Seiler A 2019, Neurology Q1).

В рамках изучения механизмов и процессов нейропластичности проведена оценка уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в пилотном исследовании у пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения. На примере малой выборки показана прямая зависимость концентрации белка BDNF в плазме крови и объема очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте (Кемстач и соавт. 2020). В 2020 г. проведен анализ данных о влиянии синдрома обструктивного апноэ во сне на когнитивные нарушения - в первую очередь на исполнительные функции, внимание и эпизодическую память, а также на динамический фактор психической деятельности (Кемстач В.В. и соавт. 2020); взаимосвязи нарушений дыхания во сне с локализацией и типом ишемического инсульта (Кравченко М.В. и соавт. 2020).

Сотрудники лаборатории также занимаются разработкой диагностических систем для одновременного мониторинга сна и кардиоваскулярных параметров (работы выполнены при поддержке грантов РГНФ, РФФИ, гранта Президента РФ). Опубликовано более 80 работ в российских и международных изданиях.

Также членами научного коллектива накоплен опыт в области изучения кардио- и нейропротекции как физическими, так и фармакологическими методами, имеется опыт регистрации и оценки сна у экспериментальных животных, выполнения моделирования ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга, ишемического повреждения спинного мозга; выполнения морфологической оценки изменений головного мозга на фоне ишемического повреждения, опыт оценки биомаркеров повреждения центральной нервной системы. При экспериментальном ишемическом инсульте у крыс были изучены уровни биомаркеров нейронального повреждения - тяжелой цепи нейрофиламента (NF-H), принимающей участие в формировании цитоскелета аксонов, и специфического белка астроцитарной глии S-100 (2014 г.). Было показано, что уровень нейрофиламента у крыс с инсультом двухдневной давности достоверно превышал тот же показатель у животных с недельным, двухнедельным и трехнедельным сроком, у ложнооперированных животных и у животных из контрольной группы. Уровень S-100 в контрольной группе был незначительным, в то время как у животных с двухдневным инсультом, недельным, двухнедельным и трехнедельным инсультом концентрация S-100 постепенно нарастала. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что определение NF-H в плазме крови высоко информативно для раннего выявления ишемического повреждения нервной ткани и может использоваться в качестве диагностического метода оценки тяжести повреждения головного мозга. Также оценивались возможности применения физических воздействий (локальное и дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование), различных молекул и фармакологических веществ с целью нейропротекции, в частности, рекомбинантного белка теплового шока 70 (2014 г.), креатинамидов

(2015 г.), эритропоэтина (2014 г.), альфа-липоевой кислоты и супероксиддисмутазы, L-лизина эсцината (2016 г.), агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида (2014, 2016 гг.). В 2018 г. опубликованы результаты экспериментальной работы о связи изменений в поведении и морфологии нервной ткани (микроглии) на поздних сроках постишемического повреждения головного мозга (журнал "Регионарное кровообращение и микроциркуляция"). В 2019 г. член коллектива (Фильченко И.А.) прошла стажировку на базе Университета г. Лозанны (Швейцария) под руководством проф. Л. Хирта, где при выполнении экспериментального проекта, посвященного изучению экспрессии кавеолина-1 в клетках активированной и покоящейся астроглии при ишемии головного мозга у мышей, приобрела прикладные навыки в области проведения иммуногистохимических исследований. Опубликовано более 50 работ по данной тематике, в том числе в международных изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus; получены патенты на разработанные экспериментальные модели инсульта. Совместно с сотрудниками ведущих экспериментальных лабораторий г. Санкт-Петербурга (Институт экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова, лаборатория сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ИЭФБ РАН, кафедра патофизиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) ведутся многолетние исследования по изучению развития нейромедиаторных систем мозга, а также влияние этих систем на цикл бодрствование-сон.

Совместные проекты проводятся совместно с Карельский научным центром РАН в течение более 5 лет, в 2019 г. опубликована совместная статья в журнале 1-го квартала (Randler et al. Helyon Q1), проводится анализ циркадианных генов у пациентов с нарушениями сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями (результаты в работе). Со-исполнитель проекта С.Н. Коломейчук (КарНЦ) имеет многолетний опыт хронобиологических исследований, в частности по оценке роли циркадных генов в патогенезе различных заболеваний (с 2009 года), по изучению проблемы адаптации человека и лабораторных животных к действию факторов внешней среды, по изучению особенностей старения крыс, возникновения возрастной патологии, и развития онкозаболеваний при воздействии постоянного и естественного для условий Карелии освещения и участия в патологических процессах часовых генов (РФФИ 04-04-49168, 07-04-00546). В 2009-2010 годах в рамках гранта РФФИ "Мобильность молодых ученых" в сотрудничестве с лабораторией В.Н. Анисимова были получены данные, свидетельствующие о супрессивном эффекте генов семейства PER в опухолях молочной железы трансгенных мышей Hsp-2/Neu (Коломейчук, Бюл Эксп Биол Мед, 2011). Кроме того, пилотное исследование на медперсонале, работающем в ночные смены, показало гипертензивный эффект у женщин со стажем более 5 лет (неопубликованные данные). В дальнейших исследованиях была установлена ассоциация полиморфных маркеров 3111T>C, 862T>C и 257T>G гена CLOCK с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) (I-II стадии, степень АГ 1-2) и ишемической болезни сердца (ИБС) (острым инфарктом миокарда). В эксперименте показано, что полиморфный вариант гена PER3 5/5 VNTR ассоциирован с индивидуальными различиями эластических свойств сосудистой

стенки. В пилотном исследовании, проведенном в ряде населенных пунктов Европейского Севера РФ было установлено, что дневная сонливость увеличивалась с возрастом. Кроме того, дневная сонливость имела четкую сезонную динамику для групп пришедшего населения в Мурманской области. Данный факт согласуется с более ранними исследованиями для различных этнических групп. Таким образом, дети старшего возраста должны спать больше, чем дети младшего возраста, чтобы достичь того же уровня внимательности и когнитивных способностей. Также, в результате совместных исследований было установлено, что пол не связан с дневной сонливостью (Randler 2019, Helyon Q1).

Со-исполнитель проекта владеет различными методиками выделения нуклеиновых кислот из образцов разных видов и разной степени сложности, освоены методы молекулярной биологии и генетики. Успешно применяются методики определения концентрации гормонов в крови, слюне и прочих биологических образцах. Создана коллекция геномной ДНК (более 1500 образцов), охватывающая как городское, так и сельское население Республики Карелия разного возраста. Данная коллекция стратифицирована как по возрасту, так и по этническим группам для проведения онтогенетических и прочих работ. Имеется необходимое оборудование для проведения экспериментов, сбора и анализа данных и соответствующее программное обеспечение.

Под руководством Коломейчука выполнены исследования, посвященные аспектам биомаркерной диагностики, прогнозирования и управляемой терапии сердечно-сосудистых заболеваний, оценке патогенетически значимых биомаркеров фиброза, почечной дисфункции, миокардиального стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, разработке оптимальной биомаркерной панели с целью персонализированного подхода ведения пациентов с сердечной недостаточностью.

Таким образом, у исполнителей предлагаемого проекта имеется длительный опыт совместных исследований по направлениям, связанным с данным проектом, что позволит обеспечить реализацию предлагаемого исследования.

1. Seiler A., Camilo M., Korostovtseva L., Haynes A.G., Brill A.-K., Horvath T., Egger M., Bassetti C.L. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA, *Neurology*. 2019.92(7):e648-e654. doi: 10.1212/WNL.0000000000006904.
2. Duss S, Brill AK, Baillieul S, Horvath T, Zubler F, Flügel D, Kägi G, Benz G, Bernasconi C, Ott S, Korostovtseva L, Sviryaev

- Y, Salih F, Endres M, Tamisier R, Gouveris H, Winter Y, Denier N, Wiest R, Arnold M, Schmidt M, Pépin JL, Bassetti C. Effect of early sleep apnoea treatment with adaptive servo-ventilation in acute stroke patients on cerebral lesion evolution and neurological outcomes: study protocol for a multicentre, randomized controlled, rater-blinded, clinical trial (eSATIS: early Sleep Apnoea Treatment in Stroke). *Trials*, 2021, 22(1), 83.
<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04977-w> (Q1, Scopus)
3. Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В., Алехин А.Н. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020.120(1).90-95. DOI:10.17116/jnevro202012001190
4. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Ротарь О.П., Свиричев Ю.В., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Чазова И.Е., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019.119(4).73-80. DOI:10.17116/jnevro201911904273
5. Randler C., Kolomeichuk S.N., Morozov A.V., Petrashova D.A., Pozharskaya V.V., Martynova A.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Y.V., Polouektov M.G., Drake C. Psychometric properties of the Russian version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). *Heliyon*. 2019 Jul 25;5(7):e02134. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02134. (Q1, Scopus, WOS)
6. Ott S.R., Korostovtseva L., Schmidt M., Horvath T., Brill A.-K., Bassetti C.L. Sleep-disordered breathing: Clinical features, pathophysiology and diagnosis. *Swiss Med Wkly*. 2017 May 22;147:w14436. doi: 10.4414/sm.w.2017.14436.
7. Korostovtseva L, Alieva A, Rotar O, Bochkarev M, Boyarinova M, Sviryaev Y, Konradi A, Shlyakhto E. Sleep Duration, Lipid Profile and Insulin Resistance: Potential Role of Lipoprotein(a). *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 30;21(13):4680. doi: 10.3390/ijms21134680. (Q1, Scopus, WoS)
8. Korostovtseva L, Alieva A, Rotar O., Bochkarev M., Boyarinova M., Sviryaev Yu.V., Zvartau N.E., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Is self-reported insomnia a risk factor for subclinical carotid atherosclerosis? *Arterial Hypertension*. 2019; 23(2): 105-113. (Q4, Scopus)
9. Filchenko I, Bochkarev M, Kandinsky A, Korostovtseva L, Sviryaev Y, Konradi A. Continuous positive airway pressure therapy restores bradyarrhythmia with 10-second asystole in hypertensive obese patient with obstructive sleep apnea. *HeartRhythm Case Rep*. 2020 Feb 14;6(6):300-303. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.02.005. (Q3, Scopus)
10. Колпакова М. Э., Фильченко И. А., Трайковский А., Цыба Д. Л., Кирик О. В., Хан А., Ляйперт А., Коржевский Д. Э., Власов Т. Д.. Особенности поведения в восьмирукавом лабиринте на фоне изменений активности микроглии полосатого тела после моделирования фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2018. 17(2).92-96. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-2-92-96>
11. Дубинина Е.А., Лисовская Н.А., Антонова Т.Д., Коростовцева Л.С., Леонова И.А., Образцова Г.И., Алехин А.Н., Свиричев Ю.В. Когнитивные функции у подростков с избыточной массой тела и ожирением, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018. 97(1).175-182.
https://pediatrajournal.ru/archive?show=362§ion=5161&returnurl=%2Fauthors%2Fshow5075%2FDubina_E.A.html
12. Фильченко И.А., Свиричев Ю.В., Власов Т.Д. Нейропротективное действие орексиновой системы при ишемическом инсульте. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2018. 17(2). 4-11. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-2-4-11>
13. Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Фильченко И.А., Ротарь О. П., Свиричев Ю.В., Жернакова Ю. В., Шальнова С. А., Конради А. О., Чазова И. Е., Бойцов С. А., Шляхто Е. В. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*, 2018. 6. 152-158. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-152-158>
14. Фильченко И. А., Коростовцева Л. С., Терещенко Н. М., Свиричев Ю. В., Вознюк И. А. Коморбидные инсомния и артериальная гипертензия: патогенетические модели и перспективные биомаркеры. *Артериальная гипертензия*, 2019. 25(2). 143-157. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-143-157>
15. Filchenko I, Blochet C, Buscemi L, Price M, Badaut J, Hirt L. Caveolin-1 Regulates Perivascular Aquaporin-4 Expression After Cerebral Ischemia. *Front. Cell Dev. Biol.*, 25 May 2020 <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00371>
16. Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Rotar O.P., Sviryaev Y.V., Konradi A.O. Predictors of heart rhythm disturbances in hypertensive obese patients with obstructive sleep apnea. *J Geriatr Cardiol*. 2017 Sep;14(9):553-562. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.09.010.
17. Korostovtseva L, Alieva A, Rotar O, Bochkarev M, Boyarinova M, Zvartau N, Sviryaev Yu, Konradi A, Shlyakhto E. Is self-reported insomnia a risk factor for subclinical carotid atherosclerosis? *Arterial Hypertension*, 2019.23(2).105-113. DOI: 10.5603/AH.a2019.0007
18. Filchenko I, Simanenkova A, Chefu S, Kolpakova M, Vlasov T. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Nov;15(6):567-570. doi: 10.1177/1479164118788079.
19. Putilov, A.A., Nechunaev, V.V., Budkevich, R.O. Elena V. Budkevich, Sergey N. Kolomeichuk, Artem V. Morozov, Juri M.

- Plusnin, Dmitry S. Sveshnikov, Olga G. Donskaya, Evgeniy G. Verevkin, Gleb N. Arsen'ev, Alexandra N. Puchkova Vladimir B. Dorokhov. Overlap between individual variation in personality traits and sleep-wake behavior. *Curr Psychol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-01495-z>
20. Neroev V, Malishevskaya T, Weinert D, Astakhov S, Kolomeichuk S, Cornelissen G, Kabitskaya Y, Boiko E, Nemtsova I, Gubin D. Disruption of 24-Hour Rhythm in Intraocular Pressure Correlates with Retinal Ganglion Cell Loss in Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 359. <https://doi.org/10.3390/ijms22010359>
21. Коломейчук С.Н., Морозов А.В., Петрашова Д.А., Пожарская В.В., Стафеева Е.Б., Виноградова И.А., Бочкарев М.В., Тарасов Б.А. Дневная сонливость и параметры сна детей европейского Севера РФ. *Якутский медицинский журнал.* 2019. № 3 (67). С. 94-96. (WOS)
22. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Коломейчук С.Н., Петрашова Д.А., Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., Свиричев Ю.В. Роль сна и изменений ритма сна-бодрствования в адаптации к условиям Арктики. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2019. Т. 16. № 2. С. 86-95.
23. Чуров А.В., Новицкая А.В., Коломейчук С.Н., Олейник Е.К. Показатели клеточного иммунитета при ревматоидном артрите: роль цитомегаловирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019. Т. 64. № 2. С. 98-103. (Q4, WOS)
24. Kolomeichuk SN, Nizhnik YP, Makhova N, Ovchinnikov I. Cytotoxic and Apoptogenic Activity of Nitrofuraxans on Lymphoma Cells. *Chem Heterocycl Comp* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2232-z> (WOS, Q3)
25. Борисенков М.Ф., Тимонин В.Д., Петрова Н.Б., Коломейчук С.Н., Хохлов Н.А., Ковязина М.С. Ритм сна-бодрствования и функциональная асимметрия мозга молодых жителей европейского севера России. *Асимметрия.* 2018;12, № 1:17-27.
26. Коломейчук С.Н., Петрашова Д.А., Пожарская В.В., Мартынова А.А., Р. В. Алексеев, А. Ю. Мейгал, Мегорский В.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ADRB1 и ADRB2 с параметрами вариабельности сердечного ритма у мужчин. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2018;15, № 2:264-270.
27. Коломейчук С.Н., Белашев Б.З., Нилов М.Ю., Нилова М.В., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Седлецкая Н.Н., Хейфец А.И. Анализ вызовов скорой медицинской помощи в петрозаводске по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. *Тюменский медицинский журнал.* 2018;20, № 4:14-18.
28. Putilov AA, Ivanov I, Dorokhov VB, Puchkova AN, Taranov A, Slominsky PA, Tupitsina, TB, Kolomeichuk, S.N., Morozov AV, Dementienko V, Budkevich E, Budkevich RO, Nechunaev V, Donskaya O, Vavilin V. An hour in the morning is worth two in the evening: association of morning component of morningness-eveningness with single nucleotide polymorphisms in circadian clock genes. *Biological Rhythm Research* 2017. doi:10.1080/09291016.2017.1390823
29. Коломейчук С.Н., Теплова Л.И. Качество и параметры сна у школьников Республики Карелия. *Журнал неврологии им.С.С. Корсакова.* 2017;11:92-96. (WOS, Q3)
30. Алексеев Р.В., Коломейчук С.Н., Путилов А.А., Мейгал А.Ю. Ассоциация полиморфных вариантов генов ACE и BDKRB2 с параметрами вариабельности сердечного ритма у спортсменов республики Карелии. *Вестник РГМУ.* 2017;№4:44-52.
31. Basnakian A.G., Braman N., Yin X, Kolomeichuk S.N., Apostolov E.O. Toxicological Analysis Using DNA Fragmentation. *Encyclopedia of Analytical Chemistry.* 2017. 1-18. doi: 10.1002/9780470027318.a9629
32. Корнева В.А., Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Коломейчук С.Н., Кузнецова Т.Ю., Немова Н.Н. Влияние полиморфизма циркадного гена CLOCK на параметры жесткости артериальной стенки и уровни артериального давления у лиц без артериальной гипертензии. *Кардиология,* 2016, Т.8, с.19-27.
33. Kolomeichuk S. N., Ilyukha V.V., Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu. PER3 VNTR circadian gene is associated with arterial stiffness variable in healthy subjects. *Biol. Rhythm Research.* 2016. DOI:10.1080/09291016.2016.1251948.
34. Kolomeichuk S. N., Randler C., Shabalina I.M., Fradkova L.I., Borisenkov M.F. Chronotype of children and adolescents influences their academic achievements - evidence from Russian Karelia. *Biol.Rhythm Research.* 2016;47, №6:873-883. DOI: 10.1080/09291016.2016.1207352
35. Borisenkov M.F., Cerne T.A., Panev A.S., Kuznetsova E.S., Petrova N.B., Timonin V.D., Kolomeichuk S.N., Vinogradova I.A., Kovyazina M.S., Khokhlov N.A., Kosova A.N., Kasyanova O.N. Seven-year survey of sleep timing in Russian children and adolescents: chronic 1-h forward transition of social clock is associated with increased social jetlag and winter pattern of mood seasonality. *Biol.Rhythm Research.* – 2016.

4.8. Перечень оборудования, материалов, информационных и других ресурсов, имеющих у научного коллектива для выполнения проекта (в том числе – описывается необходимость их использования для реализации проекта)

1. Для оценки сна:

- Оборудование для проведения полного видео-полисомнографического исследования (в условиях лаборатории сна) на системе Embla N7000 (Natus, США) и портативные системы для проведения полисомнографического исследования без записи видеосигнала, проводимое в палатах (включая отделение нейрореанимации) или амбулаторно - Энцефалан

19/26 (Медиком-МТД, Россия) – 2 шт, Нейрософт – 1 шт.

- Актиграфы для оценки ритма сна-бодрствования, физической активности, освещения, диагностики циркадианных нарушений - Somnowatch plus 2 шт., (Somnomedics, Германия)

2. Для оценки показателей сердечно-сосудистой системы:

- Суточный мониторинг ЭКГ (АД) + респираторный мониторинг (КТ 07 - 3 шт., Инкарт, Россия).

- Суточный мониторинг АД BPLAB, Петр Телегин - 4 шт.

3. Психофизиологическое тестирование

- Прибор для биологической обратной связи "Реакор" 320000 - для психологического тестирования обследуемых, диагностика психофизиологического состояния и психоэмоционального напряжения с помощью метода биологической обратной связи.

- Наборы для проведения психологических тестов для оценки когнитивных функций

4. Оценка генетических маркеров:

- микроскоп AXIOSTAR PLUS (Karl Zeiss, Германия) (об.15 x ок.40), оснащенного камерой - CoolSNAPes (Photometrics) с цифровой системой регистрации и обработки изображения на базе ПЗС камеры с программным обеспечением (Media Cybernetics, Inc.).

- Наборы для выделения геномной ДНК AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit (Axygen, США)

- Приборы Robocycler (Stratagene, США) и Light Cycler (Roche, Швейцария) для оценки продуктов ПЦР. Система визуализации гелей - Kodak EDAS 290 (Kodak, США) для визуализации полиморфизма генов

- Процессор магнитных частиц для автоматизированной очистки нуклеиновых кислот, белков и выделения клеток "КингФишер" (KingFisher) модификации 96, Thermo Fisher Scientific, США. Инструментарий используется для выделения ДНК из большого количества проб с высокой степенью очистки. Возможность обработки большого количества проб позволяет анализировать материал из большой выборки, что повышает качество исследования. Автоматизация очистки ДНК приводит к выделению чистой ДНК без примесей, что улучшает дальнейшее качество ПЦР продукта и, соответственно, сиквенса; вероятность ошибочного прочтения нуклеотидной последовательности, таким образом, сводится к минимуму. Кроме того, автоматизация процесса выделения ДНК сводит к минимуму влияние человеческого фактора на данный экспериментальный этап, и повышает, таким образом, его качество.

- Термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот Dyad (многосекционный), Bio-Rad Laboratories, Inc., США. Термоциклер - это современный прибор ПЦР, позволяющий автоматизировать процесс прохождения реакции и минимизировать участие человека. Использование данных приборов приводит к повышению качества продуктов ПЦР и более четким результатам последующего сиквенса, что важно при расшифровке первичной последовательности ДНК, создании векторных плазмид и мутагенезе in vitro

- Система регистрации полимерной цепной реакции ДНК, ПЦР амплификатор Light Cycler (Roche) Данный метод ПЦР будет использован при анализе содержания циркадных генов в образцах пациентов.

- низкотемпературный морозильник для криоконсервирования образцов, Предназначены для длительного хранения экспериментальных биологических образцов и реагентов. (Snejders Scientific t= - 86 C)

- Биоанализатор Agilent, Agilent Technologies, Inc, США. Инструмент позволяет фракционно методом электрофореза проанализировать качество исследуемого материала, например РНК, ДНК и белка, что является необходимым для последующего анализа экспрессии с помощью ПЦР в реальном времени и белкового электрофореза.

- Дьюар с жидким азотом, 110 литров, Locator 4, Thermo Scientific, США. Предназначены для банкирования и длительного хранения клеток и клеточных линий.

4. Общелабораторное оборудование: смеситель медицинский ротационный RM-1S (ротационный перемешиватель), оборудование лабораторное с электрическим нагревом, водяная баня WB-4MS), центрифуга лабораторная Eppendorf типа 5, модели 5415R, пипетки лабораторные автоматические типа Eppendorf Research, PH-метр серии Ф (модификация Ф360). Оборудование необходимо для проведения любой молекулярно-биологической и молекулярно-генетической работы. Наличие современного оборудования, точность и безотказность его работы повышает эффективность выполнения работы за счёт автоматизации, точности и надёжности.

- Анализатор биохимический автомат COBAS INTEGRA 800, Roshe Diagnostic, Швейцария. Проведение биохимических и лабораторных исследований.

4.9. План работы на первый год выполнения проекта (в том числе указываются запланированные командировки (экспедиции) по проекту)

на русском языке

Июль-сентябрь 2021 года

1. Заключение договоров

2. Согласование и регистрация проекта в Локальном этическом комитете
3. Разработка форм информированного согласия для пациентов / родственников (опекунов) пациентов (в остром периоде заполняется родственниками, при восстановлении сознания также заполняется пациентом).
4. Разработка форм индивидуальных карт пациентов
5. Подготовка макета базы данных, верификация
6. Оформление заявок на закупку реактивов и оборудования

Сентябрь-ноябрь 2021 года

1. Оформление заявок на закупку реактивов
2. Отбор/включение пациентов в оба направления проекта
3. Представление дизайна проекта на российской конференции
4. Проведение обзора литературы
5. Промежуточный отчет

Декабрь 2021 – февраль 2022 года

1. Отбор/включение пациентов в оба направления проекта, проведение обследований, сбор биообразцов, консервация, наблюдение за пациентами, проведение повторных визитов
2. Формирование базы данных
3. Подготовка тезисов для представления дизайна проекта на международных конференциях

Март-Июнь 2022 года

1. Отбор/включение пациентов в оба направления проекта, наблюдение за включенными пациентами, оценка исходов
2. Подготовка промежуточного отчета по проекту
3. Подготовка биообразцов к анализу, проведение первичного анализа
4. Формирование базы данных, их верификация
5. Подача статей в журналы, индексируемые в международных базах цитирования

на английском языке

July-September 2021

1. Contract preparation
2. Approval of the protocol in the Local Ethical Committee
3. The development and approval of the forms of informed consent for patients / next of kin (in acute phase in case of severe disability is signed by next of kin, after recover is also signed by a patient).
4. The development of case report forms
5. The development of the data base model, verification
6. Reagent and equipment order and purchase

September-November 2021

1. Reagent and equipment order and purchase
2. Screening and inclusion of the patients (during the 1 year of the project altogether around 150 people are planned to be included in the study)
3. Study rationale and design presentation at the conference (national)
4. Literature review
5. Interim report

December 2021 – February 2022

1. Screening and inclusion of the patients, examinations, biosampling, conservation, follow-up visits
2. Data base formation and verification
3. Thesis preparation for presentation of study rationale and design presentation at the international conferences

March-June 2022

1. Screening and inclusion of the patients, Follow-up of the patients, outcome assessment
2. Interim report
3. Preparation of biosamples for analysis, preliminary analysis
4. Data base formation, verification

4.10. Планируемое на первый год содержание работы каждого основного исполнителя проекта (включая руководителя проекта)

Коростовцева Л.С. – разработка концепции и дизайна исследования, организация и координация проведения экспериментальных и клинических исследований согласно плану проекта, разработка дизайна, критериев включения/исключения пациентов, подготовка документов для Этического комитета, отбор пациентов в исследование, контроль правильности ведения документации по проекту, заполнение индивидуальных карт пациента, проведение и анализ полисомнографического исследования, электроэнцефалографического исследования, контроль оценки клинических параметров, сбора биологических материалов, их консервирование, контроль и координация подготовки базы данных, анализ, интерпретация данных, подготовка обзора литературы и других публикаций по проекту для российских и международных изданий, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Коломейчук С.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, организация и координация лабораторных исследований, консервация биоматериалов, обучение и проведение генетических анализов, хронобиологический и статистический анализ данных, обобщение фундаментальных результатов исследования, подготовка презентаций итогов исследования и материалов к публикации, подготовка и проведение лекций и семинаров для студентов, ординаторов, аспирантов, врачей.

Кемстач В.В. - подготовка документов для Этического комитета, отбор пациентов в исследование, ведение документации по проекту, заполнение индивидуальных карт пациента, проведение, оценка клинических параметров, проверка базы данных клинической части проекта, заполнение базы данных, анализ, интерпретация данных, написание обзора литературы по теме проекта для публикации в российских и международных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Фильченко И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка базы данных, анализ, клиническое ведение пациентов (неврологические осмотры), преаналитическая подготовка биообразцов, интерпретация данных, подготовка публикаций российских и международных изданий, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Бочкарев Михаил Викторович - разработка концепции и дизайна исследования, подготовка, согласование и утверждение протокола, форм информированного согласия и индивидуальных регистрационных карт для подачи в Локальный этический комитет, проведение процедур, запланированных в рамках проекта, ведение документации по проекту, подготовка макета базы данных клинической части проекта, заполнение индивидуальных карт пациента, проведение и анализ полисомнографического исследования и актиграфии, оценка клинических параметров, контроль сбора и хранения биологических материалов, их консервирование, составление базы данных, анализ и интерпретация данных, подготовка публикаций для российских и международных изданий, проверка критически важного содержания статей индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Осипенко Софья Игоревна – сбор клинических данных, ведение пациентов, сбор биологических материалов, их консервирование и подготовка к проведению иммуногистохимических исследований и иммуноферментного анализа (на 2-м году проекта), проведение и анализ инструментальных методов обследования (полисомнография, кардиореспираторное мониторирование, суточное мониторирование ЭКГ и АД, БОС), подготовка макета базы данных и составление базы данных, написание статей по результатам проекта.

Васильева Анастасия Алексеевна - сбор биологических материалов, их консервирование и подготовка к проведению иммуногистохимических исследований и иммуноферментного анализа (на 2-м году проекта), проведение инструментальных методов обследования (полисомнография, кардиореспираторное мониторирование, суточное мониторирование ЭКГ и АД, БОС), подготовка макета базы данных и составление базы данных, подбор публикаций для написания обзора.

Щербакова Елизавета Алексеевна – сбор клинических данных, ведение пациентов, сбор биологических материалов, их консервирование и подготовка к проведению иммуногистохимических исследований и иммуноферментного анализа (на 2-м году проекта), проведение и анализ инструментальных методов обследования (полисомнография, кардиореспираторное мониторирование, суточное мониторирование ЭКГ и АД, БОС), подготовка макета базы данных и составление базы данных, подбор публикаций для написания обзора.

4.11. Ожидаемые в конце первого года конкретные научные результаты (форма изложения должна дать возможность провести экспертизу результатов и оценить степень выполнения заявленного в проекте плана работы) на русском языке

В ходе первого года реализации проекта следующие показатели будут количественно оценены:

- Взаимосвязь генетических факторов с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент

поступления и через 14 дней), с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования) и с характеристиками сна.

- Взаимосвязь показателей сна с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования). В целом результаты, полученные в ходе первого года реализации проекта, позволят определить генетические циркадианные факторы и их связь с характеристиками инсульта и исходами инсульта, а также с показателями сна. Также мы определим, как показатели сна при поступлении ассоциированы с характеристиками инсульта и его краткосрочными исходами.

Кроме того, будет проведен предварительный анализ, который позволит сделать предварительные выводы в отношении:

- Роли светотерапии и лечения мелатонином в развитии исходов инсульта
- Роли светотерапии и лечения мелатонином в модуляции показателей сна у пациентов с острым инсультом
- Взаимосвязи молекулярных биомаркеров циркадианных ритмов и нейропластичности с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования, рутинный протокол).
- Взаимосвязи показателей сна с исходами инсульта (разница в неврологическом дефиците на момент поступления и через 14 дней) и с характеристиками инсульта (подтип и данные нейровизуализирующих методов исследования, рутинный протокол).

Относительно организационных аспектов выполнения протокола к окончанию первого года реализации проекта

- будет получено одобрение Локального этического комитета для проведения экспериментального и клинического направлений исследования.
- будут разработаны формы информированных согласий для пациентов/их родственников и индивидуальные регистрационные карты
- будет включено ≈150 человек с ишемическим инсультом в обсервационное исследование и 15 человек с ишемическим инсультом в интервенционное исследование, будут проведены запланированные исследования
- необходимое оборудование и реагенты будут закуплены
- будет разработана база данных, начато внесение данных
- будет начато создание коллекции биообразцов, их консервация, будет проведен предварительный анализ части образцов
- будут подготовлены 2 статьи
- дизайн проекта будет представлен на российских и международных конференциях
- будет подготовлен промежуточный отчет

на английском языке

During the first year of the project, the following parameters will be quantitatively described:

- the association of genetic biomarkers of circadian rhythms with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke), with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters) and with sleep characteristics.
 - the association of sleep characteristics with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) and with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters).
- Overall, the results of the first year of the project will allow to detect genetic biomarkers of circadian rhythms related to stroke characteristics and outcome as well as to sleep characteristics. We will also find out how sleep characteristics at admission are related to stroke characteristics and outcome.

Moreover, we will conduct the interim analysis that would allow us to present the preliminary statements on the following aspects:

- the role of blue light exposure and melatonin treatment in stroke outcome
- the role of blue light exposure and melatonin treatment in the modulation of sleep parameters in acute stroke patients
- the association of molecular biomarkers of circadian rhythms with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after study inclusion), with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters) and with sleep characteristics
- the association of sleep characteristics with stroke outcome (the difference in neurological and functional deficit from admission to 14 days after stroke) and with stroke characteristics (stroke subtype and neuroimaging stroke parameters).

With regard to the organizational aspects, by the end of the 1st year of the project:

- the approval of the protocols (for both clinical and experimental parts of the project) by the Local Ethical Committee will be

obtained

- the informed consent forms (for patients / next of kins) and CRFs will be developed
- the patients with ischemic stroke will be included and examined: approximately 150 patients - in the observational study, approximately 15 patients - in the interventional study
- the biosamples will be obtained and preserved, preliminary analysis will be performed
- the required equipment and reagents will be purchased
- the database will be developed and initiated
- 2 publications will be submitted
- design and rationale will be presented at the national and international conferences
- intermediate report will be prepared and submitted

4.12. Перечень планируемых к приобретению за счет гранта оборудования, материалов, информационных и других ресурсов для выполнения проекта (в том числе – описывается необходимость их использования для реализации проекта)

Оборудование:

1. Актиграф Somnowatch для длительного мониторинга суточной динамики физической активности, температуры, расхода энергии, сна - 4 шт
2. Лампы дневного света для светотерапии – 6 шт
3. Логгер для длительного измерения температуры Thermochron iButton DS1992L 20 штук и 2 устройства приема данных с логгеров. Позволяет оценивать с точностью 0,125 гр температуру тела человека в течение не менее 1 недели с частотой 1 мин, крепится на внутренней поверхности запястья.
4. Полифункциональный монитор «КАРДИОТЕХНИКА-07-АД-3/12Р», для суточной записи 12/3 отведений ЭКГ, артериального давления, движения и положения тела пациента, реопневмограммы, спирограммы, храпа и пульсоксиметрии. - 2 шт
5. Полифункциональная медицинская кровать для проведения сомнологических исследований в условиях сомнологической лаборатории – 1 шт.
6. Матрас для полифункциональной медицинской кровати для проведения сомнологических исследований в условиях сомнологической лаборатории – 1 шт.
7. Ноутбуки для ведения электронной документации по проекту - 1 шт.

Материалы и комплектующие:

8. Расходные материалы для полисомнографии и замены в случае поломки оборудования - ЭЭГ электроды чашечковые с кабелем 1 м – 14 шт
9. Канюли назальные одноразовые для регистрации ороназального потока воздуха при проведения полисомнографического исследования – 300 шт.
10. Коннектор для подключения кардиореспираторных датчиков к блоку пациента для полисомнографических систем Embla N7000, Embletta, Embletta Gold
11. Пояс индукционный, совместимый с аппаратами Embla N7000/Embletta X30 - 3 шт
12. Датчик плетизмографический для регистрации торакоабдоминальных движений, многоразовый, взрослый, совместимый с аппаратами Embla N7000/Embletta X30 – 2 шт.
13. Датчик пульсоксиметрический для диагностических систем, многоразовый, взрослый, совместимый с аппаратами Embla N7000/Embletta X30 – 1 шт.
14. Паста электропроводная для ЭЭГ электродов Ten20 – 1 уп.
15. Паста электропроводная для ЭЭГ электродов EC2 – 1 уп.

Расходные материалы для выделения ДНК - пластик, наконечники, пробирки

16. Системы для забора слюны для анализа мелатонина SaliCaps – 20 уп.
 17. Набор реагентов для количественного определения мелатонина в слюне методом
 18. иммуноферментного анализа (96 тестов) для анализа 80 проб, 4 шт. – 320 000 руб.
 19. Наборы для выделения ДНК из крови, слюны К-Сорб (Синтол) - 30 000 руб.
 20. Консервант для хранения биообразцов Zymo Research - 50 000 руб.
 21. Набор реактивов для проведения генотипирования полиморфных вариантов генов методом ПЦР в режиме реального времени (Синтол) - 50 000 руб.
- Набор реагентов для количественного определения мелатонина сульфата в моче методом иммуноферментного анализа

(96 тестов) для анализа 80 проб, 2 шт. - 160 000 руб.

22. Набор реагентов для количественного определения мелатонина в слюне методом иммуноферментного анализа (96 тестов) для анализа 80 проб, 2 шт.

23. Набор реагентов для количественного определения кортизола в слюне методом иммуноферментного анализа (96 тестов) для анализа 80 проб, 2 шт.

24. Набор реагентов для количественного определения нейротрофического фактора головного мозга методом иммуноферментного анализа – 2 шт

25. Расходные материалы (пробирки, перчатки, антисептик, марлевые бинты, лейкопластырь гипоаллергенный и др.)

4.13. Файл с дополнительной информацией 1

С графиками, фотографиями, рисунками и иной информацией о содержании проекта. Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

[скачать...](#)

Текст в файлах с дополнительной информацией должен приводиться на русском языке. Перевод на английский язык требуется в том случае, если руководитель проекта оценивает данную информацию существенной для эксперта.

4.14. Файл с дополнительной информацией 2 (если информации, приведенной в файле 1 окажется недостаточно)

С графиками, фотографиями, рисунками и иной информацией о содержании проекта. Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

Подпись руководителя проекта _____ /Л.С. Коростовцева/

Форма 5. Запрашиваемое финансирование на первый год реализации проекта

5.1. Планируемые расходы по проекту

№ п.п.	Направления расходования средств гранта	Сумма расходов (тыс.руб.)
	ВСЕГО	6000
	Вознаграждение членов научного коллектива (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды, без лиц категории «вспомогательный персонал»)	1830
	Вознаграждение лиц категории «вспомогательный персонал» (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)	0
1	Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)	1830
2	Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта (не более 15 процентов от суммы гранта)	0
3	Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (включая обучение работников, монтажные, пуско-наладочные и ремонтные**** работы) **** Не связанные с осуществлением текущей деятельности организации.	1290
4	Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования	1880
5	Иные расходы для целей выполнения проекта	400
6	Накладные расходы организации (не более 10 процентов от суммы гранта)	600

5.2. Расшифровка планируемых расходов

№ п.п.	Направления расходования средств гранта, расшифровка
1	Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды) (указывается сумма вознаграждения (включая руководителя, основных исполнителей и иных исполнителей, привлекаемых к выполнению работ по проекту), включая установленные законодательством Российской Федерации гарантии, отчисления по страховым взносам на обязательное пенсионное страхование, на обязательное медицинское страхование, на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством, на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний) Коростовцева Л.С. (60% времени) 290 000 руб. Коломейчук С.Н. (50% времени) 285 000 руб. Кемстач В.В. (50% времени) 260 000 руб. Фильченко И.А. (50% времени) 260 000 руб. Осипенко С.И. (40% времени) 225 000 руб. Васильева А.А. (30% времени) 135 000 руб. Щербакова Е.А. (30% времени) 135 000 руб. Бочкарев М.В. (40% времени) 240 000 руб. Итого: 1 830 000 руб.
2	Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта (приводится перечень планируемых договоров (счетов) со сторонними организациями с указанием предмета и суммы каждого договора) не планируется
3	Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (представляется перечень планируемых к закупке оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (в

соответствии с п. 4.12 формы 4))

Актиграфы, Somnowatch (4 шт.) - 800 000 руб.

Лампы дневного света (6 шт.) – 60 000 руб

Логгер для длительного измерения температуры Thermochron iButton DS1992L 20

штук и 2 устройства приема данных с логгеров = 140 000 руб.

Полифункциональный монитор «КАРДИОТЕХНИКА-07-АД-3/12Р» - 2 шт. Для суточной записи 12/3 отведений ЭКГ, артериального давления, движения и положения тела пациента, реопневмограммы, спирограммы, храпа и пульсоксиметрии. - 150 000 руб.

Полифункциональная медицинская кровать для проведения сомнологических исследований – 30 000 руб.

Матрас для полифункциональной медицинской кровати для проведения сомнологических исследований – 50 000 руб.

Ноутбуки - 1 шт. = 60 000

Итого 1 290 000 руб.

4 Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования

(представляется расшифровка запланированных материалов и комплектующих (в соответствии с п. 4.12 формы 4))

Датчики и расходные материалы для проведения инструментальных обследований (полисомнография, БОС, кардиореспираторное мониторирование):

ЭЭГ электроды чашечковые с кабелем 1 м: 2000 * 14 шт. – 28 000 руб.

Канюли назальные одноразовые (300 шт) для проведения полисомнографического исследования – 20 000 руб.

Коннектор для подключения кардиореспираторных датчиков к блоку пациента для полисомнографических систем Embla N7000, Embletta, Embletta Gold – 180 000 руб.

Пояс индукционный, совместимый с аппаратами Embla N7000/Embletta X30 (3 шт. в рулоне) – 60 000 руб.

Датчик плетизмографический для регистрации торакоабдоминальных движений, многоразовый, взрослый, совместимый с аппаратами Embla N7000/Embletta X30 (2 шт.) – 100 000 руб

Датчик пульсоксиметрический для диагностических систем, многоразовый, взрослый, совместимый с аппаратами Embla N7000/Embletta X30 (1 шт.) – 30 000 руб.

Паста электропроводная для ЭЭГ электродов Ten20 (1 уп. по 3 шт.) – 10 000. руб.

Паста электропроводная для ЭЭГ электродов EC2 (1 уп. 10 туб) – 44 000. руб.

Одноразовые электроды для электрокардиографии, ЭЭГ,

(1 упаковка – 300 руб.) X 30 = 9 000

Расходные материалы и реактивы для молекулярно-генетических исследований:

Расходные материалы для выделения ДНК - пластик, наконечники, пробирки - 20000 руб.

Наборы для выделения ДНК из крови, слюны К-Сорб (Синтол) – 174000 руб. (на 200 чел)

Консервант для хранения биообразцов - 250 000 руб

Набор реактивов для проведения генотипирования полиморфных вариантов генов методом ПЦР в режиме реального времени (Синтол) - 50 000 руб.

Системы для забора слюны SaliCaps, 100 шт. (20 уп.) - 50 000 руб.

Набор реагентов для количественного определения мелатонина сульфата в моче методом иммуноферментного анализа (96 тестов) для анализа 80 проб, 2 шт. – 160 000 руб.

Набор реагентов для количественного определения мелатонина в слюне методом иммуноферментного анализа (96 тестов) для анализа 80 проб, 4 шт. – 320 000 руб.

Набор реагентов для количественного определения кортизола в слюне методом иммуноферментного анализа (96 тестов) для анализа 80 проб, 2 шт. – 180 000 руб.

Набор реагентов для количественного определения нейротрофического фактора головного мозга методом иммуноферментного анализа (человека - 2 шт.) – 180 тыс. руб.

Расходные материалы (пробирки, перчатки, антисептик, марлевые бинты, лейкопластырь гипоаллергенный и др.) - 15 000.руб.

Итого: 1880 000 руб.

5 Иные расходы для целей выполнения проекта

(приводятся иные затраты на цели выполнения проекта, в том числе на командировки, оплату услуг связи, транспортных услуг, расходы не расшифровываются)

Расходы, связанные с подготовкой статей и публикацией в российских и международных изданиях (взносы за размещение в свободном доступе, корректорская правка, переводы и пр.) - 200 тыс. руб.

Расходы, связанные с участием в национальных и международных конференциях (транспортные,

командировка, взносы участников на конференциях) - 200 тыс. руб.

Подпись руководителя проекта _____/Л.С. Коростовцева/

Подпись руководителя организации (уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа), **печать** (при ее наличии) **организации.**

В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации.

_____/_____
М.П.