

Колосов Г.А.

аспирант

Научно-исследовательский институт фундаментальной и

клинической иммунологии,

Новосибирский государственный медицинский университет

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИАЦИНА В РАМКАХ
ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ДЕПРЕССИИ**

Аннотация: Ниацин является общим дескриптором для двух витамеров, никотиновой кислоты и никотинамида, которые образуют биологически активные коферменты никотинамидадениндинуклеотид и его фосфатный аналог, никотинамидадениндинуклеотидфосфат. В данной работе представлены перспективы использования ницина при лечении депрессивных состояний преимущественно в рамках иммунной парадигмы. Нейропротективный, антиоксидантный, противовоспалительный, прокогнитивный потенциалы никотиновой кислоты и эффект ингибирования окисления триптофана вкупе открывают новые возможности для терапии депрессивных состояний.

Ключевые слова: ниацин, нейродегенерация, воспаление, депрессия, иммунитет

Kolosov G.A.

graduate student

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,

Novosibirsk State Medical University

**POSSIBILITIES OF USING NIACIN IN THE FRAMEWORK OF
IMMUNOPATHOGENESIS OF DEPRESSION**

Abstract: Niacin is a common descriptor for two vitamers, nicotinic acid and nicotinamide, which form biologically active coenzymes nicotinamide adenine dinucleotide and its phosphate analog, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. This paper presents the prospects for the use of nicine in the

treatment of depressive conditions, mainly within the framework of the immune paradigm. The neuroprotective, antioxidant, anti-inflammatory, pro-cognitive potentials of nicotinic acid and the inhibitory effect of tryptophan oxidation, together, open up new possibilities for the therapy of depressive conditions.

Key words: niacin, neurodegeneration, inflammation, depression, immunity

Ниацин (также известный как «витамин В 3 » или «витамин РР») является общим дескриптором для двух витамеров, никотиновой кислоты (пиридин-3-карбоновой кислоты) и никотинамида (амида никотиновой кислоты), которые образуют биологически активные коферменты никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и его фосфатный аналог, никотинамидадениндинуклеотидфосфат [1]. Два кофермента принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях, имеющих решающее значение для производства энергии: в частности, пиридиновое кольцо может принимать и отдавать гидрид-ион (эквивалентный протону и двум электронам), тем самым действуя в качестве носителя электронов. Тем не менее, NAD и NADP играют разные метаболические роли в цитозоле: NADH / NAD +соотношение небольшое (около 8×10^{-4}), что способствует окислительному катаболизму, тогда как отношение NADPH / NADP + выше (около 75), что обеспечивает сильно восстанавливающую среду для реакций биосинтеза [1].

Получение ниацина происходит как экзогенно, так и эндогенно. Синтез ниацина происходит по кинурениновому пути из триптофана, встречаясь главным образом в печени и, в меньшей степени, а во внепеченочных тканях – главным образом при активации иммунных клеток [1]. Только 2% пищевого триптофана превращается в ниацин [1]. Учитывая ключевую роль окисления триптофана, в рамках минимализации побочных эффектов непосредственного его употребления в пищу, восполнение его недостатка в организме оптимально путем добавления ниациновых пищевых добавок [2]. Ниацин, способен контролировать

избыточное окисление триптофана с помощью процесса обратного ингибирования [2].

В данном литературном обзоре будут представлены перспективы использования ницина при лечении депрессивных состояний преимущественно в рамках иммунной парадигмы.

Ниацин и психические расстройства

Пеллагра и болезнь Хартнупа, заболевания, связанные с дефицитом никотиновой кислоты, в частности проявляются полиморфным спектром психических расстройств, включающих психопродуктивную симптоматику (бред, галлюцинации) и депрессивные проявления. S. Periyasamy с соавторами отводят важную роль генотипа rs10866912: авторы допускают, что при персонализированном подходе в диагностике шизофрении этот ген может помочь при диагностике данного заболевания а рамках вопроса о ниациновом «статусе» пациента [3].

Есть достаточно данных о сниженной способности метилникотината вызывать местный вазодилатационный ответ у больных шизофренией [4, 5, 6]. Согласно результатов другого крупного исследования L. Sun и соавторов, результаты кожного ниацинового теста отличались у больных шизофренией ослабленной реакцией по сравнению с больными аффективного профиля и здоровой группой [7]; учитывая, что ниациновый кожный тест может также использоваться в качестве предиктора болезни для выявления подростков с более высоким риском развития психоза [7], авторы утверждают, что ниациновый кожный тест может потенциально использоваться в качестве нового инструмента не только для исследовательских целей, но и для диагностики и лечения заболевания [7]. Messamore E. так же отмечает, что притупленный ответ на кожный ниациновый тест может служить маркером для данного эндотипа шизофрении [8]. K. Langbein с соавторами, определяя особенности кожной ниациновой реакции у пациентов с продуктивной психотической симптоматикой обнаружили, что ниациновая кожная реакция была

ослаблена в группах пациентов с психопродукцией по сравнению со здоровыми пациентами и пациентами, входящими в группу риска по их возникновению [9].

Другое исследование, оценивающее взаимосвязь метаболического синдрома и шизофренией, проведенное E.J. Kim с соавторами, показало, что доля пациентов с избыточным весом или ожирением была значительно выше у субъектов с шизофренией (64,2%) по сравнению со здоровыми контрольными субъектами (39,7%) [10]. Пациенты с шизофренией мужского пола имели значительно более низкий рацион потребления белка, полиненасыщенных жирных кислот, витамина К, ниацина, фолата и витамина С, чем контрольные мужчины [10]. Во всех моделях множественной логистической регрессии субъекты с «низким» диетическим потреблением белка, ПНЖК, ниацина, фолата и витамина С имели значительно более высокие отношения шансов для развития шизофрении по сравнению с пациентами с «высокой» диетической категорией потребления данных веществ, поэтому авторы для пациентов с шизофренией рекомендуют поддержание здоровой массы тела и достаточное диетическое потребление белка, полиненасыщенных жирных кислот, ниацина, фолата и витамина С [10].

Касательно перспектив использования ниацина при лечении аффективных расстройств данный вопрос менее изучен [11]. Тем не менее есть данные об улучшении аффективного фона у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами различной выраженности при лечении никотиновой кислотой [11]. В.Н. Jonsson описал клинический случай пациента с биполярным аффективным расстройством второго типа, который дал значительный нормотимический эффект на фоне нормотимической терапии при добавлении к лечению никотиновой кислоты, причем впоследствии фон настроения оставался ровным на фоне монотерапии ниацином (1 г три раза в сутки) и снижался при его отмене и вновь выравнивался при возврате к ниациновой терапии [12].

Точки соприкосновения между влиянием ниацина, иммунитетом и иммунопатогенезом при депрессии.

Депрессия – общий термин, с психопатологической стороны включающий в себя несколько нозологий. Согласно информационному бюллетеню ВОЗ, от депрессии страдает более 300 миллионов человек всех возрастных групп и она является основной причиной инвалидности в мире [13]. К депрессивным расстройствам, согласно МКБ-11, относятся единичный эпизод депрессивного расстройства, рекуррентное депрессивное расстройство, дистимическое расстройство, смешанное депрессивное и тревожное расстройство [14]. На данный момент для постановки диагноза выделяют основные (снижение настроения, ангедония, анергия) и дополнительные (снижение когнитивных функций, самооценки, идеи виновности и уничтожения, суицидальное поведение, нарушение сна) симптомы депрессии.

В рамках вопроса ниациновой проблемы и иммунопатогенеза при депрессии важно обратить внимание на роль никотиновой кислоты и ее влияния на иммунные структуры. Любопытен факт воздействия ниацина на рецептор GPR109A: во время изучения влияния ниацина при нарушениях липидного обмена было отмечено, что никотиновая кислота воздействует не только на GPR109A-рецептор адипоцитов, но и на GPR109A-рецептор макрофагов и моноцитов, снижая воспалительную инфильтрацию сосудистой стенки при атеросклерозе, играя важную иммуноопосредованную противоатеросклеротическую роль [15]. Учитывая, что самая ранняя иммунологическая теория депрессии была объяснена активацией макрофагов (гипотеза «макрофагальной» депрессии) [16] и что депрессивные состояния часто коморбидны с коронарной болезнью сердца [17], справедливо предположить значение роли GPR109A-рецептора в обеих этих нозологиях.

Метаанализ Palta и соавторов подтверждает связь между депрессией и окислительным стрессом, найденную в крови пациентов с депрессией

[18]. Также известно, что более низкие уровни антиоксидантов, таких как коэнзим Q10, глутатион, аскорбиновая кислота, витамин E, цинк и полиненасыщенные жирные кислоты, регулярно обнаруживаются в крови пациентов с депрессией, поддерживая понятие окислительно-стрессового состояния при данном аффективном расстройстве [19]. Проблема окислительно-восстановительного стресса, совместно с нарушением моторных функций на модели болезни Паркинсона у *Drosophila melanogaster*, сопровождающейся нейродегенерацией, была решена путем добавления больших доз никотинамида в пищу [20]. Исследование пищевых добавок никотиновой кислоты у карповых рыб семейства *Stenopharyngodon idella* группой китайских ученых во главе с S.Q. Li подтверждает снижение антиоксидантного и иммунного статуса при ниациновом дефиците [21].

Касательно иммунноопосредованной проблемой нейродегенерации следует отдельно обратить внимание на особенности триптофанового катаболизма при депрессии. В последнее время все большее внимание уделяется роли фермента индолоксигеназы (IDO) в связях между иммунитетом и депрессией [22]. Активация IDO индуцируется продукцией провоспалительных цитокинов в ответ на физиологический или психологический стресс. IDO - это фермент, который катализирует стадию, ограничивающую скорость деградации триптофана (TRP), незаменимой аминокислоты в превращении серотонина в кинуренин (KYN). KYN далее метаболизируется в катаболиты триптофана (TRYCAT), такие как нейропротекторная кинурениновая кислота (KA) и нейротоксическая хинолиновая кислота (QUIN). QUIN, в основном вырабатываемый клетками микроглии головного мозга, является агонистом глутаматергического рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA); следовательно, активация IDO приводит к снижению синтеза серотонина, а также к чрезмерной активации глутаматных рецепторов в мозге [22].

Таким образом, замедленное высвобождение провоспалительных цитокинов клетками микроглии (нейровоспаление), может способствовать повреждению и гибели нейронов, аналогично снижению нейрогенеза и уровней BDNF в сыворотке и повышенному выделению глутамата или ингибированию поглощения глутамата [22]. Несколько метаболитов триптофана и глутамата являются нейротоксичными, что может привести к повреждению нейронов и гибели клеток, особенно в гиппокампе, что потенциально увеличивает риск нервно-психических расстройств [23, 24].

Роль нейротоксических метаболитов в иммуномодулируемой нейротрансмиссии подтверждается исследованиями, показывающими повышенный уровень периферического и центрального KYN и увеличение QUIN в ЦНС, что коррелирует с депрессией, вызванной IFN- α [25]. Еще одним доказательством роли IDO и KYN в депрессии являются данные доклинических исследований, демонстрирующих индукцию депрессивного поведения после введения L-кинуренина (L-KYN) [26]. Кроме того, в некоторых исследованиях депрессивные пациенты имели повышенную плотность QUIN-позитивных клеток [27], повышенный уровень глутамата [28] и дефицит молекул переносчика глутамата в коре головного мозга [29]. Несмотря на снижение уровня периферического TRP, лечение IFN- α , по-видимому, не влияет на центральные уровни TRP [30], что повышает вероятность того, что нейротоксичные конечные продукты, а не серотонин, играют роль в патологии депрессия.

Анализ микрочипов посмертной лобной коры дает некоторые свидетельства об увеличении воспалительного, апоптотического и окислительного стресса у пациентов с большим депрессивным расстройством [22]. Например, отношение сывороточной кюреновой кислоты (KA) / хинолиновой кислоты (QUIN), предполагаемого нейропротективного индекса, как правило, было ниже у пациентов с большой депрессией по сравнению с пациентами без депрессии, и было обнаружено, что это соотношение связано с более крупными размерами

гиппокампа и миндалевидного тела [31, 32]. Кроме того, в мета-аналитическом обзоре Sexton сделан вывод о том, что, хотя депрессия позднего возраста, по-видимому, связана с незначительным сокращением объема гиппокампа в суммарных данных, эта связь остается неопределенной, поскольку между исследованиями было много гетерогенных данных, в которых сообщалось о негативных результатах [33]. Эти результаты указывают на то, что, хотя есть некоторые доказательства, подтверждающие участие нейротоксических катаболитов KYN и QUIN в патологии депрессии, необходимы дополнительные исследования, чтобы сделать вывод, связаны ли активация IDO и участие нейродегенеративных веществ с атрофией гиппокампа, сниженным нейрогенезом и гибелью нейронных клеток у депрессивных пациентов [22]. Таким образом, учитывая все вышеприведенные данные, касательно механизма нейродегенерации и нейротоксичности при депрессивном расстройстве, имеет место вопрос об оптимальности применения никотиновой кислоты как антиоксидантно-нейропротективного средства при лечении депрессии.

Было показано, что добавление экзогенного ниацина в форме никотинамида, основной циркулирующей формы ниацина, способно исправить истощение триптофана и улучшить восстановление CD4 + T-клеток [34, 35]. В европейских исследованиях фармакологических препаратов, содержащих ниацин, сообщалось об улучшении показателей когнитивных тестов и общей функции [36]. Учитывая, что при депрессии имеют место поражение когнитивной функций и анергия, применение ниацина будет играть важную прокогнитивную и психостимулирующую роль.

Таким образом, делая заключение о перспективах использования ниацина в лечении депрессий с позиции иммунной парадигмы, никотиновая кислота будет иметь разнонаправленное действие на организм и психоэмоциональное состояние человека. Мы выделяем

следующие антидепрессивные иммуноопосредованные механизмы действия ниацина в рамках лечения депрессий:

1) нейропротективный, характеризующийся замедлением нейродегенеративных изменений при депрессии, в частности, затрагивающий противовоспалительный потенциал ниацина,

2) антиоксидантный эффект, который будет эффективен при ухудшении окислительно-восстановительного статуса депрессивных пациентов,

3) прокогнитивный эффект, направленный на улучшение когнитивных функций и социального функционирования пациентов с депрессией,

4) эффект ингибирования окисления триптофана, наблюдаемого у пациентов с депрессией.

Данное применение ниацина вероятнее можно представить как дополняющую терапию при повышении эффективности антидепрессантов при фармакологически резистентной депрессии, а также, за счет вазонейротропного действия, при терапии депрессии у лиц пожилого возраста, в частности, при депрессивных проявлениях у лиц с церебральным атеросклерозом, сосудистой деменции и деменции при нейродегенеративных заболеваниях.

Использованные источники:

1. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):974. Published 2019 Feb 23. doi:10.3390/ijms20040974
2. Lebouché B, Jenabian MA, Singer J, et al. The role of extended-release niacin on immune activation and neurocognition in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy - CTN PT006: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:390. Published 2014 Oct 7. doi:10.1186/1745-6215-15-390
3. Periyasamy S, John S, Padmavati R, et al. Association of Schizophrenia Risk With Disordered Niacin Metabolism in an Indian Genome-wide Association

- Study. JAMA Psychiatry. 2019;76(10):1026–1034. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1335
4. Ross BM. Methylnicotinate stimulated prostaglandin synthesis in patients with schizophrenia: A preliminary investigation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018 Sep;136:99-102. doi: 10.1016/j.plefa.2017.05.002.
 5. Berger GE, Smesny S, Schäfer MR, et al. Niacin Skin Sensitivity Is Increased in Adolescents at Ultra-High Risk for Psychosis. PLoS One. 2016 Feb 19;11(2):e0148429. doi: 10.1371/journal.pone.0148429.
 6. Xu C, Yang X, Sun L, et al. An investigation of calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2) and cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in schizophrenia. Psychiatry Res. 2019 Mar;273:782-787. doi: 10.1016/j.psychres.2019.01.095
 7. Sun L, Yang X, Jiang J, et al. Identification of the Niacin-Blunted Subgroup of Schizophrenia Patients from Mood Disorders and Healthy Individuals in Chinese Population. Schizophr Bull. 2018;44(4):896–907. doi:10.1093/schbul/sbx150
 8. Messamore E. The niacin response biomarker as a schizophrenia endophenotype: A status update. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018;136:95-97. doi: 10.1016/j.plefa.2017.06.014.
 9. Langbein K, Schmidt U, Schack S, et al. State marker properties of niacin skin sensitivity in ultra-high risk groups for psychosis - An optical reflection spectroscopy study. Schizophr Res. 2018 Feb;192:377-384. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.007.
 10. Kim EJ, Lim SY, Lee HJ, et al. Low dietary intake of n-3 fatty acids, niacin, folate, and vitamin C in Korean patients with schizophrenia and the development of dietary guidelines for schizophrenia. Nutr Res. 2017;45:10-18. doi:10.1016/j.nutres.2017.07.001
 11. Tonge WJ. Nicotinic Acid In The Treatment Of Depression. Ann Intern Med. 1953;38:551–553. doi: 10.7326/0003-4819-38-3-551

12. 12) Jonsson BH. Nicotinic Acid Long-Term Effectiveness in a Patient with Bipolar Type II Disorder: A Case of Vitamin Dependency. *Nutrients*. 2018 Jan 27;10(2). doi: 10.3390/nu10020134.
13. Депрессия. Информационный бюллетень // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения: 15.02.2020).
14. Depressive disorders // ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f314468192> (дата обращения: 15.02.2020).
15. Ахмад Эль-Абед Т.Д. Патогенез действия никотиновой кислоты на иммунные клетки // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-deystviya-nikotinovoy-kisloty-na-immunnye-kletki> (дата обращения: 11.02.2020).
16. Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses*. 1991;35:298–306.
17. Bremner JD, Fani N, Cheema FA. Effects of a mental stress challenge on brain function in coronary artery disease patients with and without depression. *Health Psychol*. 2019 Oct;38(10):910-924. doi: 10.1037/hea0000742
18. Palta P, Samuel LJ, Miller ER 3rd, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med*. 2014;76(1):12–19. doi:10.1097/PSY.0000000000000009
19. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1149–1165. doi:10.1177/0269881117711708
20. Большакова О.И., Родин Д.И., Тимошенко С.И., Латыпова Е.М., Саранцева С.В. Влияние никотиновой кислоты на выживаемость и нейродегенерацию в мозге трансгенных *Drosophila melanogaster* с

гиперэкспрессией гена APP человека // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. — 2013. — № 3. — С. 14-17.

21. Li SQ, Feng L, Jiang WD, et al. Deficiency of dietary niacin impaired gill immunity and antioxidant capacity, and changes its tight junction proteins via regulating NF- κ B, TOR, Nrf2 and MLCK signaling pathways in young grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish Shellfish Immunol.* 2016;55:212-22. doi: 10.1016/j.fsi.2016.05.005.

22. Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;66:63–72. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.11.012

23. Myint A.M., Schwarz M.J., Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J. Neural Transm.* 2012;119:245–251.

24. Maes M., Leonard B.E., Myint A.M., Kubera M., Verkerk R. The new ‘5-HT’ hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35:702–721.

25. Raison C.L., Dantzer R., Kelley K.W., Lawson M.A., Woolwine B.J., Vogt G., Spivey J.R., Saito K., Miller A.H. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol. Psychiatry.* 2010;15:393–403.

26. O'Connor J.C., Lawson M.A., Andre C., Moreau M., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol. Psychiatry.* 2009;14:511–522.

27. Steiner J., Walter M., Gos T., Guillemin G.J., Bernstein H.G., Sarnyai Z., Mawrin C., Brisch R., Bielau H., Meyer zu Schwabedissen L., Bogerts B., Myint A.M. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic

- acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J. Neuroinflammation*. 2011;8:94.
28. Hashimoto K., Sawa A., Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol. Psychiatry*. 2007;62:1310–1316.
29. Choudary P.V., Molnar M., Evans S.J., Tomita H., Li J.Z., Vawter M.P., Myers R.M., Bunney W.E., Jr., Akil H., Watson S.J., Jones E.G. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102:15653–15658.
30. Brachman R.A., Lehmann M.L., Maric D., Herkenham M. Lymphocytes from chronically stressed mice confer antidepressant-like effects to naive mice. *J. Neurosci.* 2015;35:1530–1538.
31. Savitz J., Drevets W.C., Smith C.M., Victor T.A., Wurfel B.E., Bellgowan P.S., Bodurka J., Teague T.K., Dantzer R. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:463–471.
32. Savitz J., Drevets W.C., Wurfel B.E., Ford B.N., Bellgowan P.S., Victor T.A., Bodurka J., Teague T.K., Dantzer R. Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 2015;46:55–59.
33. Sexton C.E., Mackay C.E., Ebmeier K.P. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013;21:184–195.
34. Velling DA, Dodick DW, Muir JJ. Sustained-release niacin for prevention of migraine headache. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:770–771. doi: 10.4065/78.6.770.
35. Murray MF, Langan M, MacGregor RR. Increased plasma tryptophan in HIV-infected patients treated with pharmacologic doses of nicotinamide. *Nutrition*. 2001;17:654–656. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00568-8.

36. Schneider F, Popa R, Mihalas G, Stefaniga P, Mihalas IG, Maties R, Mateescu R. Superiority of antagonic-stress composition versus nicergoline in gerontopsychiatry. Ann N Y Acad Sci. 1994;717:332–342. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12102.x.