

## Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции

© О.А. ГРОМОВА<sup>1,2</sup>, И.Ю. ТОРШИН<sup>1,2</sup>, Т.Р. ГРИШИНА<sup>3</sup>, В.И. ДЕМИДОВ<sup>3</sup>, Т.Е. БОГАЧЕВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Систематизация массива публикаций по препаратам на основе цитидиндифосфохолина (ЦДФ-холина).

**Материал и методы.** Систематический компьютерный анализ всех доступных к настоящему моменту публикаций по ЦДФ-холину (1750 публикаций в PUBMED) методами топологической теории анализа «больших данных».

**Результаты.** ЦДФ-холин необходим для биосинтеза ацетилхолина, обмена фосфолипидов и метилирования ДНК. В статье последовательно рассмотрены эффекты ЦДФ-холина на ацетилхолинергическую и другие виды нейротрансмиссии, противовоспалительные, нейропротективные и нейротрофические эффекты ЦДФ-холина, влияние данной молекулы на обмен жиров и экспрессию генов в рамках постгеномной парадигмы (в частности, повышение экспрессии никотиновых и мускариновых рецепторов ацетилхолина). Представлены результаты фундаментальных и клинических исследований ЦДФ-холина в терапии когнитивных нарушений, ассоциированных с ишемией головного мозга и нейродегенерацией.

**Заключение.** Фармакологические эффекты ЦДФ-холина реализуются посредством множественных молекулярных механизмов, вносящих вклад в ноотропное действие данной молекулы.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, молекулярная фармакология, цитиколин, Нейпилепт.

### Информация об авторах:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Гришина Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>

Демидов В.И. — <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>

Богачева Т.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

**Автор, ответственный за переписку:** Громова Ольга Алексеевна — [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

### Как цитировать:

Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Демидов В.И., Богачева Т.Е. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):81–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105181>

## Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyldiphosphocholine on cognitive functions

© О.А. GROMOVA<sup>1,2</sup>, I.YU. TORSHIN<sup>1,2</sup>, T.R. GRISHINA<sup>3</sup>, V.I. DEMIDOV<sup>3</sup>, T.E. BOGACHEVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control» RAS, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for storing and analyzing big data of the National Center for Digital Economy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Lomonosov Moscow State University», Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

### Abstract

**Objective.** Systematization of the array of publications on cytidyldiphosphocholine (CDP-choline).

**Material and methods.** Systematic computer analysis of all currently available publications on CDP-choline (1750 publications in PUBMED) using the topological theory of big data analysis.

**Results.** CDP-choline is essential for acetylcholine biosynthesis, phospholipid metabolism, and DNA methylation. The article describes the effects of CDP-choline on acetylcholinergic and other types of neurotransmission, anti-inflammatory, neuroprotective and neurotrophic effects of CDP-choline. Also, the paper presents the effects of the molecule on lipid metabolism and gene expression within the post-genomic paradigm (in particular, an increase in the expression of nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors). The results of fundamental and clinical studies of CDP-choline in the treatment of cognitive impairments associated with cerebral ischemia and neurodegeneration are presented.

**Conclusion.** The pharmacological effects of CDP-choline are mediated through multiple molecular mechanisms that contribute to the nootropic action of this molecule.

**Keywords:** cognitive disorders, molecular pharmacology, citicoline, neipilept.

**Information about the authors:**Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>Grishina T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>Demidov V.I. — <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>Bogacheva T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>**Corresponding author:** Gromova O.A. — e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)**To cite this article:**

Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Demidov VI, Bogacheva TE. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyndiphosphocholine on cognitive functions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):81–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105181>

Холин и его производные фосфатидилхолин, цитидиндифосфатхолин (ЦДФ-холин, сокращенный синоним цитиколин) широко используются в неврологической практике. Биологические эффекты соединений холина наиболее важны в нервно-мышечной системе, где производные холина являются предшественниками ацетилхолина. Дефицит ацетилхолина связан со снижением памяти при ишемических и нейродегенеративных повреждениях головного мозга [1], ухудшает обмен фосфолипидов в печени и нарушает метилирование ДНК, необходимое для регенерации нейронов [2, 3].

В фармакологии ЦДФ-холин традиционно рассматривается как промежуточный метаболит в синтезе фосфатидилхолина. После внутривенного введения ЦДФ-холин подвергается гидролизу на холин и цитидин. Холин быстро включается в синтез ацетилхолина, фосфолипидов мембран нейронов и митохондриальных мембран, тогда как цитидин встраивается в цитидиновые нуклеотиды. Однако в концепции постгеномной медицины такой механизм действия выглядит весьма упрощенным и не может объяснить многие фармакологические эффекты ЦДФ-холина (в частности, долговременное влияние на когнитивные функции) [4].

## Материал и методы

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа всей имеющейся научной литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям эффектов ЦДФ-холина — одного из основных производных холина, применяющегося в неврологии. По запросу «Cytidine-5-diphosphocholine OR CDP-choline OR Citicoline» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 1750 ссылок. Мы осуществили систематический компьютерный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [5] и метрического [6] подходов к задачам распознавания [7, 8].

## Результаты

В ходе систематического анализа литературы были выделены 145 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по неврологии ЦДФ-холина от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки текстов использованы 1800 статей, случайно выбранных из >5 500 000 статей, найденных по запросу «clinical NOT citicoline NOT Cytidine-5-diphosphocholine NOT CDP-choline». Аннотация полученных терминов по соответствующим молекулярно-биологическим процессам,

неврологической симптоматике и диагнозам МКБ-10 позволила выделить 89 наиболее информативных терминов, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по ЦДФ-холину, чем в контроле (в 3–84 раза чаще,  $p < 0,05$  для каждого из 89 терминов). В результате была получена карта молекулярной физиологии неврологического действия ЦДФ-холина (препарат Нейпилепт) с двумя кластерами информативных биомедицинских терминов: «Воспаление» и «Ацетилхолинергическая нейротрансмиссия».

Анализ кластера «Воспаление» показал, что применение ЦДФ-холина снижает провоспалительный ответ на интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Вызываемое ЦДФ-холином снижение воспаления способствует активации спраунтинга нейронов через активацию сигналов рецептора нейротрофинов TRKA, TRKC, рецептора мозгового нейротрофического мозгового фактора (BDNF) и устранению депрессии функции синапсов. Противовоспалительные эффекты ЦДФ-холина связаны с активацией ацетилхолинергической нейротрансмиссии. Повышая активность никотиновых рецепторов ацетилхолина, ЦДФ-холин регулирует экспрессию и уровни холин-О-ацетилтрансферазы и других ферментов холинового метаболизма, снижает активность NF- $\kappa$ B киназы, участвующей в реализации эффектов провоспалительных цитокинов. Для реализации этих эффектов холиновых препаратов также важна адекватная обеспеченность клеток организма ионами цинка. Кроме того, активация ацетилхолинергической нейротрансмиссии также важна для нормализации инсулинзависимого транспорта глюкозы, эндорфинергической нейротрансмиссии, дофаминергической нейротрансмиссии в коре головного мозга. Поддержание этих процессов способствует торможению нейродегенеративных изменений. ЦДФ-холин снижает воспаление и по другим молекулярным механизмам (синтез  $\gamma$ -интерферона, сигналы толлподобного рецептора-1, снижение секреции ИЛ-1 $\alpha$ , регуляция В-лимфоцитов и др.), способствует компенсации нарушений функции печени (холестаз, стеатогепатоз, ожирение, метаболизм желчных кислот, регуляция синтеза триглицеридов), влияет на гомеостаз других нейротрансмиттеров: ГАМК, глицина, фактора роста нервов (ФРН) и др. Подчеркнем, что биосинтез фосфатидилхолина, рациональная основа концепции «мембранного ремонта» — всего лишь один из десятков процессов, регулируемых ЦДФ-холином [9].

В целом анализ метрической карты позволил выделить набор информативных ключевых слов, описывающих важные, но редко рассматриваемые молекулярные механизмы действия ЦДФ-холина. На основании этих ключевых слов дальнейший поиск в PUBMED позволил выделить

65 репрезентативных публикаций, в которых описаны молекулярные механизмы и клинические аспекты действия ЦДФ-холина.

#### **ЦДФ-холин и ацетилхолинергическая нейротрансмиссия**

Известно, что лечение цитиколином оказывает благоприятное влияние на когнитивные функции при деменции сосудистого происхождения [10]. Данные эффекты связаны, прежде всего, с поддерживающим влиянием ЦДФ-холина на ацетилхолинергическую нейротрансмиссию. Нейропротекторный эффект цитиколина также ассоциирован с повышением уровня ацетилхолина в мозге и, как следствие, с уменьшением симптомов церебральной ишемии [11].

Основным эффектом ЦДФ-холина на ацетилхолинергическую нейротрансмиссию является активация никотиновых рецепторов ацетилхолина. В частности, посредством активации центральных никотиновых рецепторов у крыс ЦДФ-холин ослабляет стимулированное скополамином подавление рефлекса испуга, вызываемого внезапным громким звуком. В эксперименте скополамин значительно снижал уровни рефлексов, а внутрибрюшинное (в/б) введение ЦДФ-холина ослабляло эффект скополамина [12].

Совместный прием ЦДФ-холина (500 мг/сут) с ингибитором холинэстеразы галантамином (16 мг/сут) способствовал активации  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов ацетилхолина. Активация  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов нормализовала так называемый ответ несоответствия по данным электроэнцефалографии у здоровых добровольцев. Данный эффект ЦДФ-холина соответствует улучшению восприятия речи [13], в том числе улучшает внимание к речи и другим слуховым стимулам [14]. ЦДФ-холин поддерживает чувствительность  $\alpha 7$ -рецепторов пациентов, страдающих шизофренией, и улучшает вербальную память [15]. Посредством активации супраспинальных  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов ацетилхолина ЦДФ-холин способствует подавлению боли [16]. В эксперименте ЦДФ-холин стимулирует холинергическую нейротрансмиссию [17], в том числе посредством регуляции уровней мускариновых рецепторов к ацетилхолину в головном мозге [18].

В соответствии с результатами постгеномного хемотранскриптомного исследования ЦДФ-холин может повышать экспрессию генов, кодирующих белки метаболизма холина (табл. 1), никотиновые и мускариновые рецепторы ацетилхолина, а также генов, вовлеченных в транспорт холина [4], что соответствует реализации наблюдаемого в клинике долговременного ноотропного действия Нейпилепта.

#### **ЦДФ-холин и метаболизм других нейротрансмиттеров**

Когнитивные функции реализуются при тесном взаимодействии различных нейротрансмиттерных систем головного мозга. ЦДФ-холин влияет на активность ГАМКергической, опиоидергической, адренергической и дофаминергической систем. На модели острой боли у крыс была продемонстрирована реализация противоболевого эффекта ЦДФ-холина во взаимодействии с опиоидными и ГАМК-рецепторами. Интравентрикулярное введение ЦДФ-холина вызывало подавление болевых реакций посредством активации супраспинальных  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов ацетилхолина. В то же время антагонист опиоидных рецепторов налоксон и антагонист ГАМК-В-рецепторов CGP-35348 ингибировали антиноцицептивные эффекты ЦДФ-холина в эксперименте [16].

ЦДФ-холин противодействует эффектам гипоксии мозга у крыс, вызывающей нарушения биосинтеза нейротрансмиттеров дофамина и норадреналина в гипоталамусе и полосатом теле мозга. Гипоксия снижала уровни 3-метокси-4-гидроксифенилуксусной кислоты и уровни дигидроксифенилуксусной кислоты в полосатом теле мозга и концентрации норадреналина в гипоталамусе. ЦДФ-холин (1000 мг/кг/сут перорально 1—3 дня) тормозил нарушения обмена норадреналина и дофамина [19].

Наиболее изучены эффекты влияния ЦДФ-холина на дофамин. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека, поэтому нарушения обмена дофамина ассоциированы с нарушениями сосредоточения, в том числе с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [20]. ЦДФ-холин модулирует высвобождение дофамина в полосатом теле головного мозга [21] и снижает потерю дофаминергических нейронов, вызванную глутаматом, в культуре первичных мезэнцефальных клеток [22]. Даже в достаточно малых дозах (50 мг/кг) ЦДФ-холин увеличивал скорость биосинтеза дофамина и тирозина в полосатом теле мозга крыс [23].

В эксперименте установлены влияния ЦДФ-холина на изменения уровней дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов полосатого тела мозга у стареющих мышей, в том числе увеличение плотности дофаминовых рецепторов на 11% (доза ЦДФ-холина 100 мг/кг) и на 18% (доза 500 мг/кг). Плотность мускариновых рецепторов ацетилхолина увеличилась на 6% (доза 100 мг/кг) и на 17% (доза 500 мг/кг) [18].

Крайняя степень дофаминергической недостаточности характерна для болезни Паркинсона (БП), ассоциированной не только с нарушениями моторных функций, но и со снижением когнитивных функций. На модели болезни Паркинсона, вызванной 6-гидроксидофамином (6-ГДА) у крыс, был подтвержден нейропротективный эффект цитиколина наряду со снижением цитотоксического эффекта 6-ГДА на нейроны SH-SY5Y и снижение потерь дофаминергических нейронов черной субстанции [3]. Есть опыт использования ЦДФ-холина в сочетании с леводопой для лечения БП [20].

#### **О противовоспалительных эффектах ЦДФ-холина**

Снижение избыточных воспалительных реакций в ЦНС — обязательное условие для поддержки когнитивных функций. Хемореактомный анализ ЦДФ-холина указал на комплексное противовоспалительное действие [24]. В эксперименте ЦДФ-холин сохранял функцию митохондрий, снижал окислительный стресс и концентрации аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ФНО- $\alpha$ , параллельно увеличивая концентрации липидного медиатора резольвина D1 в крови [25]. Напомним, что резольвин D1 — одно из важнейших производных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которое осуществляет процесс физиологического разрешения воспаления [26].

В эксперименте у крыс ЦДФ-холин (125 мг/кг/сут) предотвращал повреждение митохондрий и нарушение функции почек, вызванное отравлением ртутью (которая также является и нейротоксином). На фоне применения цитиколина отмечено снижение синтеза провоспалительных ИЛ-1 и ИЛ-6, окислительного повреждения митохондриальной ДНК и усиление клиренса креатинина и мочевины из крови [27].

Таблица 1. Белки, опосредующие физиологические эффекты холиновых препаратов. В колонке «Экспр.» приведены результаты хемотранскриптомного исследования эффектов ЦДФ-холина на клетки-предшественники нейронов [4]

Table 1. Proteins mediating the physiological effects of choline preparations. In the column «Exp.» the results of a chemotranscriptome study of the effects of CDP-choline on neuronal progenitor cells are presented [4]

Белок	Функция	Ген	N	Экспр.
<b>Метаболизм холина</b>				
Холиндегидрогеназа	Синтез бетаина	<i>CHDH</i>	1	0%
Холинкиназа	Синтез фосфатидилхолина	<i>CHK</i>	1	-7%
Холин О-ацетилтрансфераза	Синтез ацетилхолина	<i>CHAT</i>	1	+23%
Холинфосфатцитидилтрансфераза	Синтез фосфатидилхолина	<i>PCYT1A PCYT1B</i>	2	+25%
Бутирилхолинэстераза	Синтез и деградация ацетилхолинов	<i>BCHE</i>	1	0%
Ацетилхолинэстераза	Гидролиз ацетилхолина	<i>ACHE</i>	1	-8%
Холинфосфотрансфераза	Синтез фосфатидилхолина	<i>CHPT1</i>	1	0%
Холинэтаноламинфосфо-трансфераза	Синтез фосфатидилхолина	<i>CEPT1</i>	1	+11%
Лецитинретинолацилтрансфераза	Синтез ретиноловых эфиров из трансретинолов с участием фосфатидилхолина	<i>LRAT</i>	1	+8%
Лецитин-холестеринацилтрансфераза	Синтез холестеринных эфиров и транспорт холестерина из периферических тканей в печень	<i>LCAT</i>	1	0%
<b>Транспорт холина</b>				
CDW92 белок	перенос холина внутрь клетки	<i>CDW92</i>	1	0%
Фосфатидилхолинсвязывающий белок	Переносит холиновые производные между органеллами внутри клетки	<i>PCTP</i>	1	-12%
Холин транспортер 22/1	Специфичный транспорт холина	<i>SLC22A1</i>	1	+11%
Холин транспортер 44/1	Специфичный транспорт холина	<i>SLC44A1</i>	1	+10%
Холин транспортер 5/7	Специфичный транспорт холина	<i>SLC5A7</i>	1	+8%
Холин транспортер 18/3	Перенос ацетилхолина внутрь секреторных синаптических пузырьков	<i>SLC18A3</i>	1	+6%
<b>Холинергическая передача сигнала</b>				
Никотиновые рецепторы	Никотиновые рецепторы ацетилхолина, типы A2, A3, A4, A5, A6, A7, A9, A10, B2, B3, B4	<i>CHRNA1</i> итд	11	+12%
Мускариновые рецепторы	Рецепторы, опосредующие эффекты ацетилхолина через G-белки; типы M1, M2, M3, M4, M5	<i>CHRM1</i> итд	5	+10%
Са-зависимые фосфолипазы A2	Гидролиз фосфатидилхолина при передаче сигнала внутрь клетки, типы G1D, G1E, G1F, G1G, G1H, G1I, G1J, G1K, G1L, G1M, G1N, G1O, G1P, G1Q, G1R, G1S, G1T, G1U, G1V, G1W, G1X, G1Y, G1Z, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17, G18, G19, G20, G21, G22, G23, G24, G25, G26, G27, G28, G29, G30, G31, G32, G33, G34, G35, G36, G37, G38, G39, G40, G41, G42, G43, G44, G45, G46, G47, G48, G49, G50, G51, G52, G53, G54, G55, G56, G57, G58, G59, G60, G61, G62, G63, G64, G65, G66, G67, G68, G69, G70, G71, G72, G73, G74, G75, G76, G77, G78, G79, G80, G81, G82, G83, G84, G85, G86, G87, G88, G89, G90, G91, G92, G93, G94, G95, G96, G97, G98, G99, G100	<i>PLA2G5</i> итд	10	+14%
Тромбоцит-активирующая ацетилгидролаза	Инактивирует фактор активации тромбоцитов и соответствующие фосфолипиды	<i>PLA2G7</i>	1	+9%
Киназа клеточного цикла 2/5	Регулировка цикла клеточного деления, возможно холинзависимый	<i>CDC2L5</i>	1	0%

Примечание. «N» — число соответствующих генов, «Экспр.» — оценки дозозависимого влияния ЦДФ-холина на экспрессию генов (% изменения на каждый дополнительный мкмоль/л).

Note. «N» — the number of corresponding genes, «Expr.» — estimates of the dose-dependent effect of CDP-choline on gene expression (% change for each additional micromole/l).

На модели инсульта у крыс применение ЦДФ-холина (1000 мг/кг) через 30 мин, 24 и 48 ч после воспроизведения модели было столь же эффективно, как и тромболизис посредством введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. И ЦДФ-холин, и активатор плазминогена вызывали значительное уменьшение объема инфаркта на фоне снижения концентраций ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [28].

На моделях нейропатической и воспалительной боли был установлен противоболевой эффект ЦДФ-холина [29], реализуемый при участии  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов [30]. Таким образом, активация  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов ЦДФ-холином связана с противовоспалительным, противоболевым и прокогнитивным эффектами.

#### Нейропротекторные эффекты ЦДФ-холина

При остром ишемическом инсульте цитиколин обеспечивает нейропротекцию, ослабляя эксайтотоксичность глутамата, оксидативный стресс, апоптоз нейронов и снижая

дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Цитиколин влияет на выживаемость, неврологические и поведенческие исходы мышей, подвергшихся временной гипергликемии и гиповолемической гипоксии [31]. В подострой фазе ишемического инсульта цитиколин усиливает метаболизм нейротрансмиттеров, синаптогенез и ангиогенез [32]. Оценка нейропротекторной, противосудорожной, седативной и анксиолитической активности ЦДФ-холина у крыс показала значительное улучшение показателей по тесту с лабиринтом ( $p < 0,05$ ) [33].

В инсульте, вызванном постоянной окклюзией средней мозговой артерии у крыс, ЦДФ-холин повышал экспрессию маркеров пластичности мозга, снижал объем инфаркта мозга по МРТ, количество апоптотизирующих клеток, повышал в перинфарктной зоне уровни BrdU (маркер деления клеток), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и синаптофизина, стимулируя функциональное восстановление мозга [34].

Применение ЦДФ-холина улучшает состояние ГЭБ. Например, инъекции ЦДФ-холина в/б 100 мг/кг уменьшали отек головного мозга, а в дозе 400 мг/кг значительно уменьшали нарушение ГЭБ на модели черепно-мозговой травмы у крыс [35]. Кроме того, введение цитиколина снижает гибель нейронов, вызванную острой гипогликемией, и потери иммуноглобулинов через поврежденный ГЭБ, также повышая экспрессию холинацетилтрансферазы, участвующей в биосинтезе фосфатидилхолина [36].

Нейропротекторные эффекты ЦДФ-холина осуществляются посредством различных молекулярных механизмов, включая: 1) улучшение энергетического обмена головного мозга (увеличение фосфокреатина, АТФ в лобной доли мозга по данным МРТ) [37], в том числе при участии ионов магния [38], 2) снижение апоптоза нейронов (снижение экспрессии прокаспазы-3, активированной каспазы-3, и фрагментации ядерной ДНК) [39, 40]. Были установлены и более специфические молекулярные эффекты ЦДФ-холина при церебральной ишемии: снижение активности фосфолипазы PLA2 [41], ингибирование сигнальных путей ERK1/2, MEK1/2 [42], регуляция белков IRS1 [43] и сиртуин-1 [44].

Например, в модели транзиторной ишемии мозга у мышей-песчанок цитиколин снижает активность фосфолипазы PLA2 (фермент, частично деградирующий мембрану нейронов) и тормозит образование гидроксильных радикалов. Активность PLA2 значительно увеличилась ( $p < 0,05$ ) как в мембранной, так и в митохондриальной фракции после церебральной ишемии и достоверно ослаблялась цитиколином ( $p < 0,01$ ), причем цитиколин не влиял на активность фермента PLA2 *in vitro* [41].

На модели транзиторной окклюзии среднетазовой артерии у крыс цитиколин индуцировал ангиогенез и улучшал выживаемость эндотелиальных клеток сосудов головного мозга на фоне повышения экспрессии белка субстрата рецептора инсулина IRS1. Ингибирование экспрессии гена *IRS1* с помощью микро-РНК подавляло нейропротекторные и ангиогенные эффекты цитиколина [43].

Нейропротекторные эффекты ЦДФ-холина при экспериментальном инсульте сопровождаются увеличением экспрессии белка сиртуин-1 (ген *SIRT1*) в головном мозге. Ресвератрол (активатор белка сиртуин-1) усиливал нейропротекторные эффекты ЦДФ-холина, а инактивация гена *SIRT1* приводила к ослаблению эффектов ЦДФ-холина [44]. Напомним, что сиртуин-1 — НАД-зависимая деацетилаза, регулирующая эпигенетический код генома, воспаление (ингибирование NF- $\kappa$ B) и эффекты инсулина (де-

целирование белка-коактиватора  $\gamma$ -рецептора пролифераторов пероксисом) [45].

Таким образом, нейропротекторные эффекты ЦДФ-холина сопровождаются противовоспалительным и антигиперинсулинемическим действиями, снижением дисфункции ГЭБ и повышением энергообеспеченности нейронов. Поэтому своевременное применение ЦДФ-холина полезно для пациентов, страдающих хронической ишемией мозга на фоне сахарного диабета, перенесших ЧМТ и другие заболевания, сопровождающиеся нарушениями целостности ГЭБ (вирусные и бактериальные инфекции, алкогольное и другие токсические поражения мозга и т.п.).

### Нейротрофические эффекты ЦДФ-холина

Описанные выше нейропротекторные эффекты подразумевают повышение выживаемости нейронов в условиях стресса. Нейротрофические эффекты подразумевают стимулирование нейрорегенеративных процессов: спраутинга дендритов, роста аксонов, формирование более разветвленных сетей нейронов.

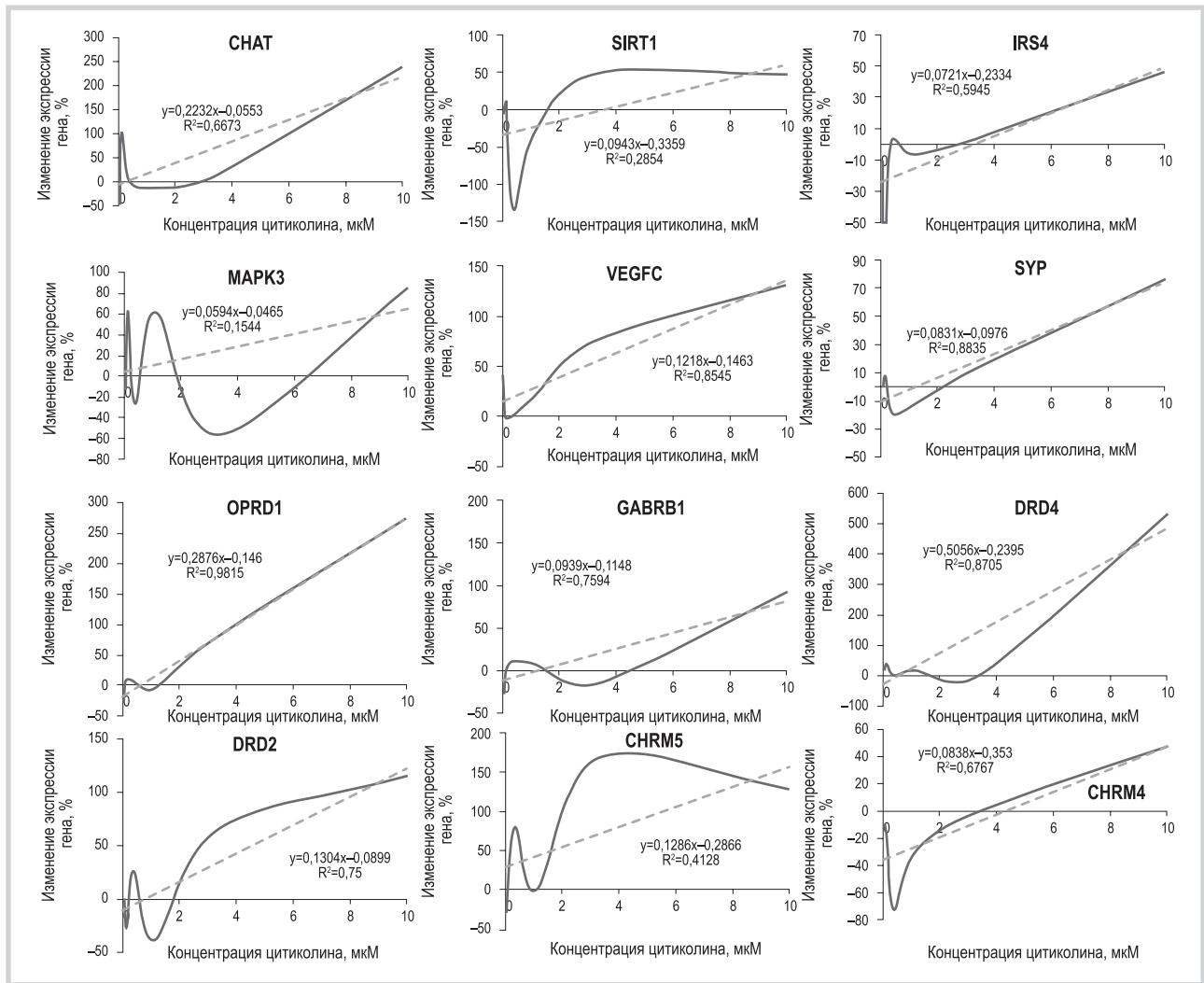
ЦДФ-холин и его метаболиты цитидин и холин проявляют выраженное нейротрофическое действие. В модели повреждения седалищного нерва у крыс применение ЦДФ-холина приводило к достоверно большему повышению балла оценки восстановления двигательной активности конечности (SFI) по сравнению с холином, цитидином или плацебо. При приеме ЦДФ-холина количество аксонов увеличивалось на 50% и более, тогда как применение только холина или только цитидина не приводило к достоверному увеличению количества аксонов [46]. Цитиколин наравне с нейротрофическими факторами BDNF или NT-4 (нейротрофин-4) стимулировал регенерацию нейритов в сетчатке глаза крыс [47]. Дотация ЦДФ-холина новорожденным крыскам вызывала стабильное увеличение дендритной сложности сетей нейронов в соматосенсорной коре на фоне увеличения длины нейритов, количества точек ветвления нейритов и общей площади коры [48].

В клинике цитиколин улучшает морфологию и функцию нервных окончаний глазничной ветви тройничного нерва в роговице у пациентов с диабетом [49] и улучшает зрительную функцию пациентов, страдающих глаукомой [50].

Упомянутые ранее результаты хемотранскриптомного анализа молекулы ЦДФ-холина [4] подтверждают описанные выше молекулярные механизмы реализации нейропротекторных и нейротрофических эффектов ЦДФ-холина. Например, хемотранскриптомный анализ показал,

**Таблица 2. Гены и белки, экспрессия которых повышается под воздействием ЦДФ-холина. «%Хемо», % изменения экспрессии на 1 мкмоль/л вещества (хемотранскриптомный анализ ЦДФ-холина на нейроны линии NPC.TAK) и экспериментальные подтверждения**  
**Table 2. Genes and proteins, the expression of which is increased under the influence of CDP-choline. «% Chemo», % change in expression per 1  $\mu$ mol/L substance (chemotranscriptomic analysis of CDP-choline for neurons of the NPC.TAK line) and experimental confirmation**

Ген	Белок	Основная функция	%Хемо	Эксп.
<i>CHAT</i>	Холин ацетилтрансфераза	Биосинтез ацетилхолина	22,3	[36]
<i>SIRT1</i>	Сиртуин-1	Нейропротекция, в том числе при гиперинсулинемии	9,4	[44]
<i>IRS4</i>	Белок субстрата рецептора инсулина	Повышение чувствительности нейронов к инсулину	7,2	[43]
<i>VEGFC</i>	Фактор роста эндотелия сосудов	Васкуляризация мозга	12,2	[34]
<i>SYP</i>	Синаптофизин	Транспорт нейротрансмиттеров в синапс	8,3	[34]
<i>OPRD/M/K</i>	Опиоидные рецепторы $\delta$ , $\mu$ , $\kappa$	Противовоспалительные и противоболевые эффекты	17—29	[16]
<i>GABRB1/3</i>	ГАМК-В-рецепторы 1, 3	Противоболевые эффекты	5,8—9,4	[16]
<i>DRD2/3/4</i>	Дофаминовые рецепторы 2, 3, 4	Удержание внимания, учет негативного опыта	10—50	[18]
<i>CHRM4/5</i>	Мускариновые рецепторы 4, 5	Долговременные эффекты ацетилхолина в ЦНС	8,4—12,9	[18]



Примеры дозозависимых эффектов цитиколина (препарат Нейпилепт) на экспрессию генов, реализующих нейропротективные и нейротрофические эффекты молекулы (по результатам хемотранскриптомного анализа нейронов линии NPC.TAK).

Examples of dose-dependent effects of citicoline (drug Neipilept) on the expression of genes that implement the neuroprotective and neurotrophic effects of the molecule (based on the results of chemotranscriptomic analysis of neurons of the NPC.TAK line).

что ЦДФ-холин повышает экспрессию большинства из упоминаемых в настоящей статье генов: *SIRT1* (кодирует сиртуин-1), *IRS1* (кодирует белок-субстрат рецептора инсулина), *VEGFC* (кодирует фактор роста эндотелия сосудов), *CHRM4* (кодирует мускариновый рецептор-4 ацетилхолина) и др. Результаты хемотранскриптомного анализа подтверждаются исследованиями отдельных генов и соответствующих этим генам белков (табл. 2, рисунок).

**ЦДФ-холин противодействует печеночной энцефалопатии**

Жировая дистрофия печени, возникающая вследствие нарушений диеты, употребления алкоголя или генетических дефектов, ассоциирована с когнитивными нарушениями. Печеночная энцефалопатия также может быть ятрогенной [51]. ЦДФ-холин уникален в том смысле, что проявляет опосредованное ноотропное действие посредством нормализации липидного обмена в печени. В частности, ЦДФ-холин предотвращает высвобождение свободных насыщенных жирных кислот при ишемии мозга [52], что спо-

собствует улучшению транспортировки холина [53]. Активируемая ЦДФ-холином диацилглицеринсинтетаза CdsA координирует рост клеток и накопление жира при участии фосфатидилинозитола и сигналов от рецептора инсулина [54]. Поэтому ЦДФ-холин является средством выбора для лечения когнитивных нарушений на фоне жировой дистрофии печени.

**Использование ЦДФ-холина в терапии когнитивных нарушений при ишемии**

Нейропротекторный и нейротрофический эффекты ЦДФ-холина, влияние ЦДФ-холина на нейротрансмиссию, обмен липидов, снижение воспаления обуславливают разностороннее воздействие данной молекулы на когнитивные функции. Комплексное ноотропное действие ЦДФ-холина было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на различных моделях ишемии мозга [55, 56] и подтверждается результатами клинических исследований. Например, в исследовании пациентов с острым ишемическим инсультом ЦДФ-холин (1000 мг/сут, 15 сут)

приводил к снижению когнитивных нарушений по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), регрессу неврологической симптоматики по шкале NIHSS и улучшению памяти и двигательной активности (шкалы Рэнкина, Бартел, индекс мобильности Ривермид) [57].

Показана эффективность и безопасность ЦДФ-холина (500—4000 мг/сут *per os*, 6—12 нед) в случае начала применения в течение 24—48 ч после развития острого ишемического инсульта ( $n=4191$ ). Установлено достоверное улучшение состояния пациентов по шкалам NIHSS, Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина ( $p<0,05$ ) через 6 нед. Через 12 нед терапии установлено дальнейшее улучшение исследованных показателей, которые были достоверно более выражены при приеме более высоких доз ( $>2000$  мг/сут) [58].

Долгосрочное лечение ЦДФ-холином предотвращает снижение когнитивных функций и прогнозирует лучшее качество жизни после ишемического инсульта [59]. Метаанализ 10 рандомизированных исследований пациентов с острым ишемическим инсультом показал повышение шансов более быстрого восстановления самостоятельности пациентов, получавших ЦДФ-холин (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,12—2,16) [60].

ЦДФ-холин проявляет ноотропные эффекты у пациентов с хронической ишемией головного мозга различного генеза. В многоцентровом исследовании цитиколин (1000 мг/сут, 30 сут) у пациентов с артериальной гипертензией и/или атеросклерозом ( $n=736$ ,  $64,5\pm 8,7$  года) достоверно восстанавливал когнитивные функции по шкале MSSE, коррекцию нарушений зрительно-пространственной координации по шкале CDT, снижение тяжести депрессии по шкале MGDS [61].

ЦДФ-холин улучшает показатели памяти у пожилых пациентов с нарушениями памяти, но без деменции ( $n=24$ ;  $66,12\pm 10,78$  года). На фоне применения ЦДФ-холина отмечено значительное улучшение запоминания слов ( $5,17\pm 1,1$  пропусков, контроль —  $3,95\pm 1,2$  пропусков;  $p<0,005$ ), немедленного запоминания объекта ( $6,5\pm 1,6$  пропусков, контроль —  $5,5\pm 1,2$ ;  $p<0,05$ ), отсроченного запоминания объекта ( $8,5\pm 2,1$ , контроль —  $6,7\pm 2,4$ ,  $p<0,005$ ) и также снижение систолического артериального давления [62].

Астенические, когнитивные и психоэмоциональные нарушения характерны для ишемии мозга. Помимо ноотропного воздействия ЦДФ-холина при ишемии, отметим, что применение ЦДФ-холина (500 мг/сут, 30 сут) может облегчать когнитивные, эмоциональные, вегетативные, астенические расстройства и у здоровых добровольцев без ишемии (студенты, преподаватели вузов,  $n=58$ , возраст  $27,8\pm 12,1$  года) [63].

#### Фундаментальные и клинические исследования ЦДФ-холина при нейродегенеративной патологии

Нейродегенеративная патология сопровождается, как правило, когнитивными нарушениями, особенно в пожилом и старческом возрасте. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ЦДФ-холина (1000 мг/сут, 12 нед) при легкой или умеренной деменции Альцгеймеровского типа показало улучшение биоэлектрических показателей мозга, церебрального кровотока и когнитивных способностей пациентов. Цитиколин улучшал когнитивные функции у пациентов с генетическим вариантом E4 апополипротеина E (APOE4), который соответствует повышенному риску атеросклероза и деменции (снижение балла по шкале ADAS по сравнению с плацебо:  $-3,2\pm 1,8$  балла,

$p<0,05$ ). По данным транскраниальной доплерографии, применение ЦДФ-холина приводило к увеличению скорости церебрального кровотока по сравнению с плацебо ( $p<0,05$ ). У пациентов, получавших цитиколин, наблюдалось улучшение биоэлектрической активности мозга в виде увеличения процента  $\alpha$ - и  $\theta$ -активности и снижения  $\delta$ -активности, особенно выраженным в левой височной доле. Также на фоне приема ЦДФ-холина отмечено достоверное снижение уровней ИЛ-1 $\beta$  в крови [64].

Анализ 2 ретроспективных когортных исследований пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера ( $n=563$ ) показал, что терапия, проводимая ЦДФ-холином и ингибиторами ацетилхолинэстеразы в течение 3 мес, приводила к достоверному улучшению балла по шкале MMSE (+2...3 балла по сравнению с группой контроля — только ингибиторы ацетилхолинэстеразы). Терапия показала улучшение когнитивных функций и настроения. Частота встречаемости побочных эффектов (возбудимость, тошнота, головная боль) достоверно не отличалась от контроля [65].

Ноотропные свойства ЦДФ-холина, обусловленные комплексом описанных ранее молекулярных механизмов, могут быть усилены посредством антигипоксанта и антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС). ЦДФ-холин и ЭМГПС действуют синергично у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга ( $n=40$ , 54—72 года) [66]. Детальное описание механизмов молекулярного синергизма между ЦДФ-холином и ЭМГПС весьма сложно, так как обе молекулы действуют и на транскрипцию многочисленных генов, и на активность белков протеома [4].

Хемореактомный анализ синергизма между ЭМГПС и рядом ноотропных препаратов показал, что ЦДФ-холин может усиливать фармакологические свойства ЭМГПС по трем направлениям: 1) нейропротекторная активность и модуляция нейротрансмиссии (ингибирование синтеза амилоида, активация серотониновых и каннабиноидных рецепторов), 2) противовоспалительная активность (блокирование эффектов провоспалительных факторов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и лейкотриена В4) и 3) антитромботическая активность (ингибирование агрегации тромбоцитов посредством ингибирования эффектов тромбосана А2) [24].

## Заключение

В ряде случаев для поддержания мнестических и когнитивных функций мозга необходимо применение ноотропных препаратов, улучшающих нейробиохимию мозга. ЦДФ-холин занимает особое место среди ноотропов, одновременно являясь предшественником ацетилхолина, центральным звеном метаболизма фосфолипидов, обезвреживания гомоцистеина через бетаиновый путь и метилирования ДНК. Кроме того, ЦДФ-холин также оказывает комплексное влияние на активность ГАМКергической, опиоидергической, адренергической и дофаминергической систем нейротрансмиттеров; проявляет противовоспалительные, нейропротективные и нейротрофические свойства. ЦДФ-холин способствует повышению экспрессии никотиновых и мускариновых рецепторов ацетилхолина, что важно для реализации его долговременных эффектов. Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают важность ЦДФ-холина для терапии когнитивных нарушений при ишемических и нейродегенеративных поражениях ЦНС.

**Заявление о конфликте интересов.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Адаптивные морфофункциональные перестройки органов и систем при физических нагрузках как модели реабилитационных мероприятий после формирования тотальной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от состояния высшей нервной деятельности» (2018—2020), часть 2 «Проведение прикладных научных исследований». Сведения о выполняемых работах: уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006. Исследование в части математической обработки полученных данных выполнено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №18-07-01022. Исследование в части анализа данных по демиелинизации выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-12-00175).

**Conflict of Interest Statement.** The investigation has been conducted within the state assignment topic «Adaptive morpho-

functional rearrangements of organs and systems during physical activity as a model of rehabilitation measures after total cerebral hypoxia in rats according to the higher nervous activity» (2018—2020), Part 2 «Applied Research». Unique registry entry No. 730000Ф.99.1.БВ10АА00006. The investigation in the part of mathematic treatment of obtained data has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grant No. 18-07-01022. This work in the part of the analysis of data on demyelination was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (No. 20-12-00175). There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-67.
2. Parfenov V. A. Vascular cognitive disorders and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(3S):61-67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012;748.
4. Torshin I. Yu., Gromova O. A. *Expert data analysis in molecular pharmacology*. 2012;748.
5. Barrachina M, Domínguez I, Ambrosio S, Secades J, Lozano R, Ferrer I. Neuroprotective effect of citicoline in 6-hydroxydopamine-lesioned rats and in 6-hydroxydopamine-treated SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *J Neurol Sci*. 2003;215(1-2):105-110. PMID: 14568136. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00204-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00204-1)
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А., Шуккин И.А. Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):91-99.
7. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., Semenov V. A., Shchukin I. A. Chemotranscriptome analysis indicates neurotrophic and neuromodulating effects of the citicoline molecule. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020;12(4):91-99. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-91-99>
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition. *Patt Rec Image Anal*. 2015;25:4:577-587.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: compactness. *Patt Rec Image Anal*. 2016;26:2:274.
10. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Patt Rec Image Anal*. 2013;23:2:319-327.
11. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Patt Rec Image Anal*. 2019;29:4:654-667. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>
12. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н., Чипова Д.Т. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(1):104-112.
13. Solovieva EY, Farrahova KI, Karneev AN, Chipova DT. Phospholipids metabolism disorders in acute stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2016;116(1):104-112. PMID:27045147. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161104-112>
14. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Clin Exp Hypertens*. 2002;24(7-8):697-713. PMID: 12450245. <https://doi.org/10.1081/ceh-120015346>
15. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов — предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144-151.
16. Putilina MV. A personalized selection of choline precursors in evidence — based medicine. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):144-151. PMID: 32678562. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061144>
17. Uslu G, Savci V, Buyukuysal LR, Goktalay G. CDP-choline attenuates scopolamine induced disruption of prepulse inhibition in rats: involvement of central nicotinic mechanism. *Neurosci Lett*. 2014;569:153-157. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.070>
18. Choueiry J, Blais CM, Shah D, Smith D, Fisher D, Illivitsky V, Knott V. CDP-choline and galantamine, a personalized  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor targeted treatment for the modulation of speech MMN indexed deviance detection in healthy volunteers: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Aug 27. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05646-1>
19. Choueiry J, Blais CM, Shah D, Smith D, Fisher D, Illivitsky V, Knott V. Combining CDP-choline and galantamine: Effects of a selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist strategy on P50 sensory gating of speech sounds in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2019;33(6):688-699. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30920339. <https://doi.org/10.1177/0269881119836217>
20. Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, Brown CH, Rosse RB, Rosse SM. Targeting alpha-7 nicotinic neurotransmission in schizophrenia: a novel agonist strategy. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):138-144. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23768813. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.023>
21. Hamurtekin E, Bagdas D, Gurun MS. Possible involvement of supraspinal opioid and GABA receptors in CDP-choline-induced antinociception in acute pain models in rats. *Neurosci Lett*. 2007;420(2):116-121. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.058>
22. Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*. 1995;56(9):637-660. PMID: 7869846. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)00427-t](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00427-t)
23. Giménez R, Raïch J, Aguilar J. Changes in brain striatum dopamine and acetylcholine receptors induced by chronic CDP-choline treatment of aging mice. *Br J Pharmacol*. 1991;104(3):575-578. PMID: 1839138. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12471.x>
24. Saligaut C, Daoust M, Moore N, Boismare F. Effects of hypoxia and cytidine (5') diphosphocholine on the concentrations of dopamine, norepineph-



- rine and metabolites in rat hypothalamus and striatum. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1987;285(1):25-33. PMID: 3579424.
20. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, Rainer E, Traegner H. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther.* 1990;12(6):489-495. PMID: 2289218.
  21. Agut J, Ortiz JA, Wurtman RJ. CDP-choline modulates dopamine-evoked K<sup>+</sup>-release in striatum. *Ann NY Acad Sci.* 2000;920:332-335. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06944.x>
  22. Radad K, Gille G, Xiaojing J, Durany N, Rausch WD. CDP-choline reduces dopaminergic cell loss induced by MPP(+) and glutamate in primary mesencephalic cell culture. *Int J Neurosci.* 2007;117(7):985-998. PMID: 17613109. <https://doi.org/10.1080/10623320600934341>
  23. Martinet M, Fonlupt P, Pacheco H. Effects of cytidine-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1979;239(1):52-61. PMID: 485720.
  24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Семенов В.А., Рудаков К.В. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):42-50.  
Gromova O. A., Torshin I. Yu., Putilina M. V., Semenov V. A., Rudakov K. V. The choice of neuroprotective therapy in patients with chronic cerebral ischemia taking into account the synergism of drug interactions. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov.* 2020;120(8):42-50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>
  25. Zazueta C, Buelna-Chontal M, Macías-López A, Román-Anguiano NG, González-Pacheco H, Pavón N, Springall R, Aranda-Frausto A, Bojalil R, Silva-Palacios A, Velázquez-Espejel R, Galvan Arzate S, Correa F. Cytidine-5'-Diphosphocholine Protects the Liver From Ischemia/Reperfusion Injury Preserving Mitochondrial Function and Reducing Oxidative Stress. *Liver Transpl.* 2018;24(8):1070-1083. PMID: 29679463. <https://doi.org/10.1002/lt.25179>
  26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях ω-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. Фармакоэкономика. *Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология.* 2019;12(2):91-114.  
Torshin I. Yu., Gromova O. A., Kobalava Zh. D. On the repression of ω-3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeptiology.* 2019;12(2):91-114. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>
  27. Buelna-Chontal M, Franco M, Hernández-Esquivel L, Pavón N, Rodríguez-Zavala JS, Correa F, Jasso R, Pichardo-Ramos G, Santamaría J, González-Pacheco H, Soto V, Díaz-Ruiz JL, Chávez E. CDP-choline circumvents mercury-induced mitochondrial damage and renal dysfunction. *Cell Biol Int.* 2017;41(12):1356-1366. <https://doi.org/10.1002/cbin.10871>
  28. Gutiérrez-Fernández M, Leciñana MA, Rodríguez-Frutos B, Ramos-Cejudo J, Roda JM, Díez-Tejedor E. CDP-choline at high doses is as effective as i.v. thrombolysis in experimental animal stroke. *Neurol Res.* 2012;34(7):649-656. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000058>
  29. Bagdas D, Sonat FA, Hamurtekin E, Sonal S, Gurun MS. The antihyperalgesic effect of cytidine-5'-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5-6):589-598. PMID: 21836465. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32834a1efb>
  30. Gurun MS, Parker R, Eisenach JC, Vinler M. The effect of peripherally administered CDP-choline in an acute inflammatory pain model: the role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1680-1687. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3281819dcd08>
  31. Rejda K, Rejda R, Sieklucka-Dziuba M, Stelmasiak Z, Grieb P. The effects of citicoline and/or MK-801 on survival, neurological and behavioral outcome of mice exposed to transient hyperglycemia and oligemic hypoxia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11(5):333-341. PMID: 11597819. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(01\)00107-9](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(01)00107-9)
  32. Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J Exp Pharmacol.* 2015;7:17-28. eCollection 2015. PMID: 27186142. <https://doi.org/10.2147/JEP.S63544>
  33. Abdolmaleki A, Moghimi A, Ghayour MB, Rassouli MB. Evaluation of neuroprotective, anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity of citicoline in rats. *Eur J Pharmacol.* 2016;789:275-279. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27475676. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.07.048>
  34. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, Vallejo-Cremades MT. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int.* 2012;60(3):310-317. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.12.015>
  35. Başkaya MK, Doğan A, Rao AM, Dempsey RJ. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2000;92(3):448-452. PMID: 10701532. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.3.0448>
  36. Kim JH, Choi BY, Kho AR, Lee SH, Jeong JH, Hong DK, Lee SH, Sohn M, Ryu OH. Acetylcholine precursor, citicoline (cytidine 5'-diphosphocholine), reduces hypoglycaemia-induced neuronal death in rats. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(1): 21-29. <https://doi.org/10.1111/jne.12567>
  37. Silveri MM, Dikan J, Ross AJ, Jensen JE, Kamiya T, Kawada Y, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 2008;21(10):1066-1075. <https://doi.org/10.1002/nbm.1281>
  38. Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Seyed-Yousefi Y, Safavi M. Magnesium Increases the Protective Effect of Citicoline on Aluminum Chloride-induced Cognitive Impairment. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(2):241-248. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.241>
  39. Krupinski J, Ferrer I, Barrachina M, Secades JJ, Mercadal J, Lozano R. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology.* 2002;42(6):846-854. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00032-1)
  40. Takasaki K, Uchida K, Fujikawa R, Nogami A, Nakamura K, Kawasaki C, Yamaguchi K, Morita M, Morishita K, Kubota K, Katsurabayashi S. Neuroprotective effects of citidine-5-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia. *J Pharmacol Sci.* 2011;116(2):232-237. <https://doi.org/10.1254/jphs.11013fp>
  41. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2003;73(3):308-315. PMID: 12868064. <https://doi.org/10.1002/jnr.10672>
  42. Krupinski J, Slevin M, Badimon L. Citicoline inhibits MAP kinase signalling pathways after focal cerebral ischaemia. *Neurochem Res.* 2005;30(8):1067-1073.
  43. Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S, Al-Baradie R, Petcu EB, Justicia C, Planas A, Liu D, Rovira N. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell.* 2012;4(1):20. PMID: 23227823. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-4-20>
  44. Hurtado O, Hernández-Jiménez M, Zarruk JG, Cuartero MI, Ballesteros I, Camarero G, Moraga A, Pradillo JM, Moro MA, Lizasoain I. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *J Neurochem.* 2013;126(6):819-826. Epub 2013 May 13. PMID: 23600725. <https://doi.org/10.1111/jnc.12269>
  45. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, Zhai Q. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.* 2007;6(4):307-319. PMID: 17908559. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.08.014>
  46. Aslan E, Kocaeli H, Bekar A, Tolunay S, Ulus IH. CDP-choline and its endogenous metabolites, cytidine and choline, promote the nerve regeneration and improve the functional recovery of injured rat sciatic nerves. *Neurol Res.* 2011;33(7):766-773. PMID: 21756558. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000004>
  47. Oshitari T, Yoshida-Hata N, Yamamoto S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. *Brain Res.* 2010;1346:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.05.073>
  48. Rema V, Bali KK, Ramachandra R, Chugh M, Darokhan Z, Chaudhary R. CDP-choline in early life induces stable increase in dendritic complexity of neurons in the somatosensory cortex of adult rats. *Neuroscience.* 2008;155(2):556-564. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.04.017>
  49. Fogagnolo P, Melardi E, Tranchina L, Rossetti L. Topical citicoline and vitamin B12 versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01584-w>

50. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*. 2020;12(3):793. PMID: 32197303. <https://doi.org/10.3390/nu12030793>
51. *Медицинская токсикология*. Национальное руководство (ред. Е.А. Лужников). ГЭОТАР-Медиа; 2012. *Medical toxicology*. National Leadership (ed. by E. A. Luzhnikov). GEOTAR-Media; 2012.
52. Horrocks LA, Dorman RV, Dabrowiecki Z, Goracci G, Porcellati G. CDP-choline and CDPethanolamine prevent the release of free fatty acids during brain ischemia. *Prog Lipid Res*. 1981;20:531-534. PMID: 7342106. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(81\)90093-x](https://doi.org/10.1016/0163-7827(81)90093-x)
53. O'Dwyer C, Yaworski R, Katsumura S, Ghorbani P, Gobeil Odai K, Nunes JRC, LeBlond ND, Sanjana S, Smith TTK, Han S, Margison KD, Alain T, Morita M, Fullerton MD. Hepatic Choline Transport Is Inhibited During Fatty Acid-Induced Lipotoxicity and Obesity. *Hepatol Commun*. 2020;4(6):876-889. <https://doi.org/10.1002/hep4.1516>
54. Liu Y, Wang W, Shui G, Huang X. CDP-diacylglycerol synthetase coordinates cell growth and fat storage through phosphatidylinositol metabolism and the insulin pathway. *PLoS Genet*. 2014;10(3):e1004172. eCollection 2014 Mar. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004172>
55. Zhao JJ, Liu Y, Chen XL, Liu JX, Tian YF, Zhang PB, Kang QY, Qiu F. Effect of citicoline on spatial learning and memory of rats after focal cerebral ischemia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006;26(2):174-176. PMID: 16503522.
56. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395-1414. <https://doi.org/10.3390/brainsci3031395>
57. Машин В.В., Белова Л.А., Дудиков Е.М., Бергельсон Т.М., Ланков В.А., Закураева К.А. Эффективность препарата рекогнан у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):44-48. Mashin VV, Belova LA, Dudikov EM, Bergelson TM, Lankov VA, Zakuraeva KA. The efficacy of recognan in the early stage of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):44-48. MID: 29171488. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710144-48>
58. Cho HJ, Kim YJ. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(3):171-176. PMID: 19536360. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.3.1364241>
59. Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>
60. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984-1996. Epub 2016 May 24. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>
61. Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р., Бергельсон Т.М., Шарифудинова Р.Р. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):39-43. Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarmov IR, Bergelson TM, Sharafutdinova RR. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. PMID: 28884715. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178139-43>
62. Alvarez XA, Laredo M, Corzo D, Fernández-Novoa L, Mouzo R, Perea JE, Daniele D, Cacabelos R. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1997;19(3):201-210. PMID: 9203170.
63. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А., Савченко Д.В., Заваденко Н.Н., Возвышаева М.Ю., Канищева А.С., Раллева А.В., Логвинова Е.М., Цветков Д.А., Чарикова Е.В., Романенко Н.И., Заргарьян Д.А., Болдырев В.Г. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у учащихся и преподавателей вузов: возможности коррекции с помощью препарата рекогнан (цитиколин). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):11-18. Nemkova SA, Semenov DV, Petrova EA, Savchenko DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MY, Kanishcheva AS, Ralleva AV, Logvinova EM, Tsvetkov DA, Charikova EV, Romanenko NI, Zagaryan DA, Boldyrev VG. Cognitive and emotional disorders in university students and teachers: the possibility of treatment with recognan (citicoline). *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):11-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812111>
64. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades JJ. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1999;21(9):633-644.
65. Piamonte BLC, Espiritu AI, Anlacan VMM. Effects of Citicoline as an Adjunct Treatment for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(2):725-732. <https://doi.org/10.3233/JAD-200378>
66. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):78-85. Solovyeva EY, Karneev AN, Chekanov AV, Baranova OA. The individual and combined antioxidant effects of citicoline and ethylmethylhydroxypyridine succinates. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):78-85. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161178-85>

Поступила 02.03.2021

Received 02.03.2021

Принята к печати 28.03.2021

Accepted 28.03.2021