

## Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга

Э.Ю. СОЛОВЬЕВА<sup>1\*</sup>, К.И. ФАРАХОВА<sup>2</sup>, А.Н. КАРНЕЕВ<sup>1</sup>, Д.Т. ЧИПОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик

### Phospholipids metabolism disorders in acute stroke

E.YU. SOLOVIEVA, K.I. FARRANOVA, A.N. KARNEEV, D.T. CHIPOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Berberov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik

В результате нарушения мозгового кровообращения происходит нарушение метаболизма фосфолипидов. Активация перекисного окисления липидов и протеинкиназы С, а также выход внутриклеточного кальция приводят к нарушению гомеостаза фосфатидилхолина. Применение цитидин-5-дифосфохолина, который используется в качестве промежуточного соединения в процессе биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны, способствует стабилизации клеточных мембран и снижению образования свободных радикалов.

**Ключевые слова:** ишемия мозга, фосфолипиды, фосфатидилхолин, протеинкиназа С, свободные радикалы.

The disturbances of cerebral circulation results in the violation of phospholipid metabolism. Activation of lipid peroxidation and protein kinase C and release of intracellular calcium leads to disruption of the homeostasis of phosphatidylcholine. The use of cytidine-5-diphosphocholine, which is used as an intermediate compound in the biosynthesis of phospholipids of the cell membrane, helps to stabilize cell membranes and reduce the formation of free radicals.

**Keywords:** brain ischemia, phospholipids, phosphatidylcholine, protein kinase C, free radicals.

В последние годы отмечается значительный рост числа больных с нарушениями мозгового кровообращения. Ежегодно число больных с инсультом во всем мире составляет 15 млн человек, а в России — более 450 000 [1]. В результате окклюзии сосудов головного мозга происходит формирование зоны ишемического повреждения. Нарушение кровообращения вызывает изменения в функционировании цикла Кеннеди в нейронах, в ходе которого фосфолипиды мембран окисляются до фосфатидилхолина. Последующие нарушение процесса липолиза, высвобождение внутриклеточного кальция, активация протеинкиназы С и перекисного окисления липидов являются важными этапами развития ишемии мозга [2–4].

Образующиеся активные формы кислорода вызывают повреждение фосфолипидного бислоя мембран, модификацию белков, ферментов, рецепторных комплексов, ионных каналов [3]. Несмотря на то, что свободнорадикальное окисление является частью общего адаптационного процесса, направленного на поддержание клеточного гомеостаза, в ходе которого осуществляются регуляция проницаемости мембран, рецепция нейромедиаторов, ферментативного катализа, при аноксии мозга в условиях ишемии лежит в основе повреждающего патобиохимического каскада. В конечном итоге происходят нарушение компартаментализации ферментных систем, увеличение проницаемости мембран и нарушение ионного гомеоста-

за, приводящие к гибели мозга [3–5]. Для восстановления гомеостаза фосфатидилхолина необходимо применение нейропротекторов, липидергических препаратов, таких как цитиколин.

#### Нарушение липолиза при повреждении мозга

В 1976 г. N. Bazan [6] высказал предположение о том, что накопление свободных жирных кислот (СЖК) может быть связано с усилением липолиза вследствие возрастания активности фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) и снижением их рециркуляции/ресинтеза в метаболических цепях в энергетически зависимых тканях. Концентрация СЖК обусловлена балансом между гидролизом фосфолипидов и триглицеридов и их рециркуляцией в энергозависимых системах [6, 7]. Это равновесие можно проиллюстрировать при помощи циклических реакций, представленных на **рис. 1** [8]. Гидролиз фосфоинозитидов, катализируемый фосфолипазой С (ФЛС), является примером превращения ФИФ<sub>2</sub> в ДГ и инозитола трифосфат (ИФ<sub>3</sub>). ДГ затем опять преобразуется в ФИФ<sub>2</sub> в ходе серии реакций, которые энергетически зависимы от АТФ. В этой последовательности реакций СЖК образуются в результате гидролиза ДГ до ди- и моноглицеридов под действием липаз. Накопление СЖК происходит в результате липазной активности, поскольку фосфоинозитиды богаты стеариновой и арахидоновой кислотами. Другие фосфолипиды

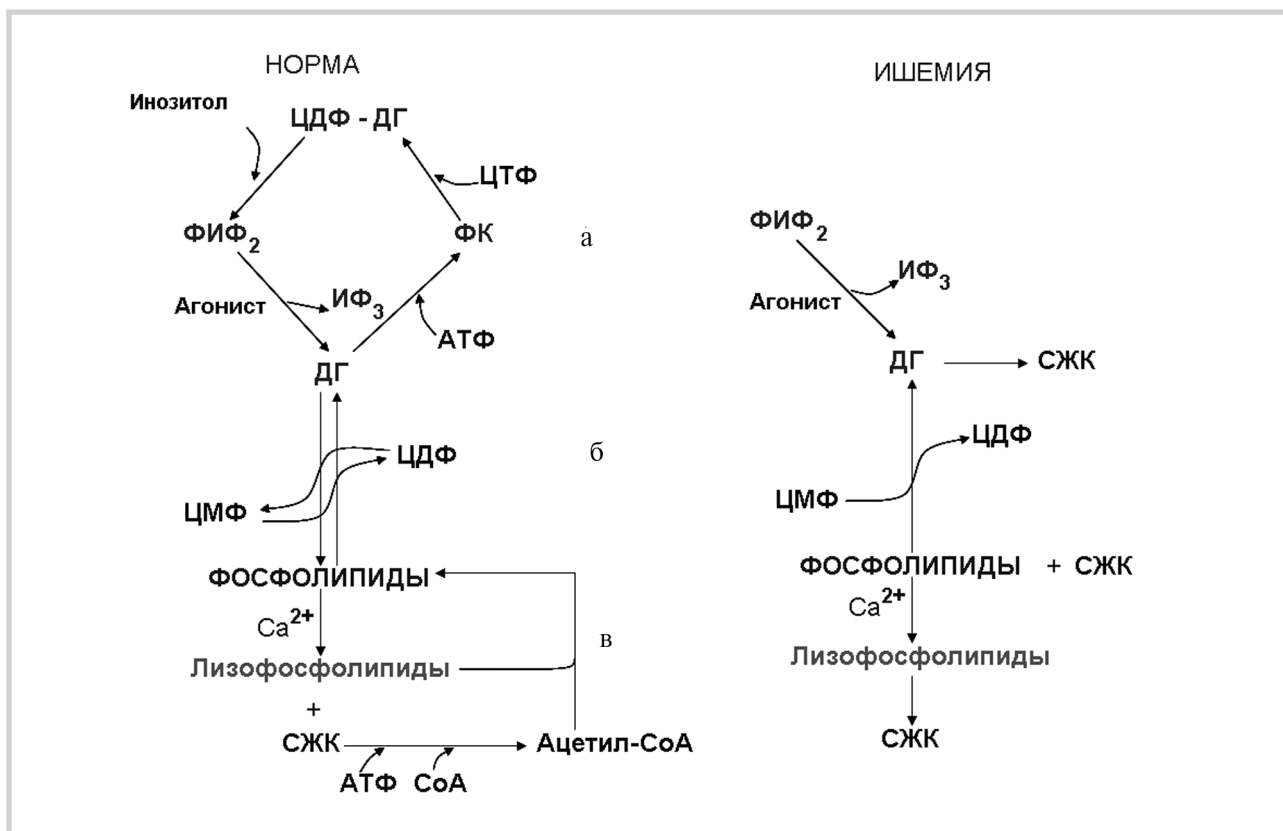


Рис. 1. Основные пути трансформации липидов в мозговой ткани в норме (слева) и при ишемии (справа) (по [9, 10]).

Слева: а — стимулированное агонистом нарушение обмена фосфатидилинозитолов, о чем свидетельствуют расщепление фосфатидилинозитол-4'-5'-дифосфата (ФИФ<sub>2</sub>) и энергетически зависимый синтез, осуществляемый путем фосфорилирования до фосфатидной кислоты (ФК) и цитидиндифосфата-диглицида (ЦДФ-ДГ). При распаде ФИФ<sub>2</sub> образуются инозитолтрифосфат (ИФ<sub>3</sub>) и ДГ; б — базовая реакция обмена, направление которой зависит от концентрации цитидинмонофосфата (ЦМФ) и оснований ЦДФ; с — запускаемый Ca<sup>2+</sup> распад фосфолипидов на лизофосфолипиды и СЖК, а также аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимое реацилирование из лизофосфолипидов. Справа — ингибирование анаболических путей при ишемии. Выход трансмиттерных триггеров ФИФ<sub>2</sub> вызывает распад на диацилглицерол (ДАГ) и СЖК, а приток в клетки Ca<sup>2+</sup> вызывает деградацию фосфолипидов с образованием лизофосфолипидов и СЖК. Увеличение концентрации ЦМФ является основой реакции распада фосфолипидов на ДАГ и далее — СЖК.

расщепляются при помощи ФЛА<sub>2</sub> с образованием СЖК и лизофосфолипидов. Поскольку ткань мозга содержит активные лизофосфолипазы, то лизофосфолипиды расщепляются с образованием СЖК. Для осуществления реакции и синтеза фосфолипидов необходима энергия в форме АТФ. Недостаточность его образования ведет к нарушению обмена фосфолипидов в S-фазе клеточного цикла, что, в конечном счете, приводит к накоплению ДАГ и СЖК. Гидролиз АТФ и накопление аденозинмонофосфата (АМФ) могут способствовать образованию ДАГ из фосфоглицеридов холина. Это происходит из-за того, что оба цикла объединены базовым механизмом обмена, и по этой причине накопление АМФ смещает баланс в сторону образования ДАГ [11, 12]. Если недостаточность энергии не проявляется в полной мере, то можно ожидать более умеренного повышения уровня СЖК. Их количество зависит от двух факторов: наличия высокоэнергетических фосфатов и степени активации ФЛС и ФЛА<sub>2</sub>. При ишемии оба эти фактора действуют однонаправленно, но в других ситуациях, например при эпилептическом статусе, преобладающей является активация внутриклеточных липаз. Установлено существование рецепторов, стимуляция которых приводит к активации ФЛА<sub>2</sub> и ФЛС [13]. Можно предположить, что активация ФЛС главным образом обусловлена стимуляцией поверхностных рецеп-

торов, а основным фактором, вызывающим активацию ФЛА<sub>2</sub>, является помимо рецепторной стимуляции повышение цитозольной концентрации кальция (Ca<sup>2+</sup>). Агонистом поверхностных рецепторов, активирующих ФЛС, является глутамат [14, 15]. Изучены и другие пути деградации фосфолипидов, ведущие к образованию фактора активации тромбоцитов (ФАТ) из предшественника 1-алкил-2-ацил-sn-глицерофосфохолина, малого компонента фосфатидилхолиновой фракции клеточных мембран [3, 16—18]. Вначале происходит образование лизо-ФАТ, биологически неактивного вещества, и арахидоновой кислоты. ФАТ образуется путем добавления ацетильной группы к лизо-ФАТ при реакции, катализируемой ацетилтрансферазой. Сам ФАТ способен активировать ФЛА<sub>2</sub>, тем самым катализируя гидролиз других фосфолипидов с дополнительным образованием арахидоновой кислоты, тромбоксана А<sub>2</sub> и лейкотриенов. ФАТ обладает провоспалительными и вазоактивными свойствами, вызывает агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Вследствие этого ФАТ может являться важной причиной нарушения микроциркуляции при инсульте. Внутриклеточные эффекты ФАТ точно не известны, но фосфолипиды могут осуществлять трансдукцию сигнала, вызывая экспрессию определенных генов [3,4].

**Биодеградация фосфолипидов при ишемии мозга**

Хорошо известен факт аккумуляции СЖК в клетках в условиях ишемии. Наиболее важными, активно изучаемыми, являются вопросы происхождения СЖК, триггерные механизмы этого процесса и последствия деградации липидов в результате липолиза (см. рис. 1). Не вызывает сомнений, что при ишемии образование части СЖК обусловлено повышением активности ФЛА<sub>2</sub> [19]. Также имеются веские доказательства того, что образование СЖК в течение первых минут происходит, в основном, из фосфоинозитидов. Эти доказательства основаны на выводах работ М. Aveldano и N. Bazan [20], М. Vanschbach и R. Geison [21], в ходе которых было показано, что ДАГ с высокой скоростью образуются при ишемии в соотношении насыщенности 20:4 и 18:0 соответственно. Процесс распада полифосфоинозитидов в условиях ишемии в настоящее время изучен достаточно подробно [22, 23].

При развитии ишемии вследствие энергетической недостаточности и повышения концентрации Ca<sup>2+</sup> в аксоплазме из пресинаптических нервных терминалей в синаптическую щель выделяются нейротрансмиттеры. При увеличении концентрации Ca<sup>2+</sup> наблюдается активация деградации фосфолипидов. Возникают вопросы, связаны ли эти события и чем обусловлено раннее увеличение концентрации СЖК, наблюдающееся уже в течение первых 30–60 с ишемии [20, 24, 25] (рис. 2). Показано, что энергетическая недостаточность, которая проявляется

поглощением Н<sup>+</sup>, связанным с гидролизом креатинфосфата, приводит к увеличению концентрации Ca<sup>2+</sup>, который активирует Ca<sup>2+</sup>-зависимые К<sup>+</sup>-каналы [27]. Прекращение бескислородных процессов приводит к нормализации содержания СЖК, однако это требует времени, и накопление СЖК сохраняется в течение 15–30 мин в процессе рециркуляции/реоксигенации [28–31]. Несмотря на то, что арахидоновая кислота метаболизируется быстрее, чем другие СЖК [31], в условиях «ручного ускорения» скорость ее метаболизма по циклооксигеназному или липоксигеназному путям может снижаться. Рециркуляция приводит к увеличению образования простагландинов [32] и лейкотриенов [33], что является очевидным подтверждением накопления в тканях ФАТ [34, 35]. Это постишемическое накопление метаболитов арахидоновой кислоты может быть заблокировано предварительным введением ингибиторов циклооксигеназы. Развитие фосфолипидного гидролиза нарушает функционирование клетки и ставит под угрозу само ее существование. Это связано с тем, что фосфолипиды, образующие неотъемлемую и функционально важную часть плазматических мембран, влияют на функцию рецепторов и ионных каналов, и поэтому первичные продукты деструкции — лизофосфолипиды, ДАГ и СЖК влияют на функции мембран. Можно предположить, что повышенная проводимость мембраны деполаризованных клеток, по крайней мере частично, обусловлена наличием именно этих компонентов. Измене-

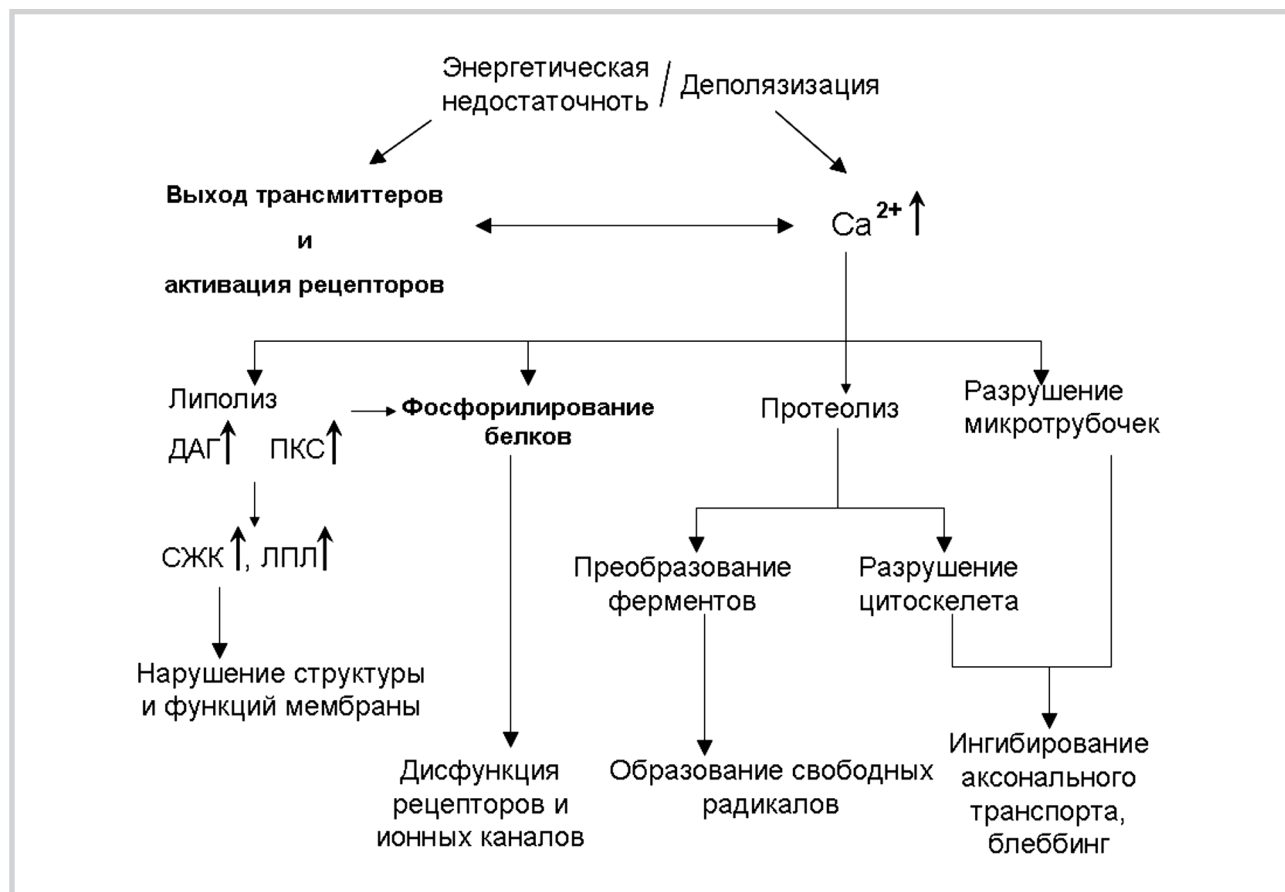


Рис. 2. Последовательность событий, вызванных энергетической недостаточностью/деполяризацией и повышением концентрации Ca<sup>2+</sup> в аксоплазме [26].

ЛПЛ — липаза липопротеинов, ПКС — протеинкиназа С, блеббинг — вспенивание мембраны вследствие нарушения билипидной структуры.

ния обмена липидов происходят за счет разобщения процессов окислительного фосфорилирования, как, например, при гипогликемической коме [36].

### Роль $\text{Ca}^{2+}$ и липолиза в повреждении мозга

$\text{Ca}^{2+}$  играет роль первичного и вторичного мессенжера в реакциях нейрохимического сопряжения в синапсах, также он играет ключевую роль в модуляции клеточного метаболизма. Применение стимулирующих аминокислот, запускающих  $\text{Ca}^{2+}$ -сопряженные реакции, инициирует «семена своего собственного разрушения, заложенные в клетке» [5, 37—39]. Таким образом, в условиях патологической активации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых реакций начинаются нарушения функции цитоскелета и структурные повреждения мембраны, что влечет изменения в работе рецепторов и ионных каналов, также могут активироваться эндонуклеазы, что приводит к фрагментации ДНК [40]. Гипотеза кальциевой клеточной гибели постулирует, что целый ряд потенциально разрушительных реакций запускается всякий раз, когда концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  чрезмерно возрастает, при его избыточном накоплении в цитозоле, неэффективности механизмов его выведения из клетки (см. рис. 2). Также наблюдаются усиление липолиза, изменение белкового фосфорилирования и механизма протеолиза/дезагрегации микротрубочек при этом; на рис. 2 не отображена возможная роль  $\text{Ca}^{2+}$  в переходных процессах, вызывающих изменения в синтезе РНК и белков, а также в активации программы клеточной гибели [4].

Развитие протеолиза и дезагрегации микротрубочек с последующим повреждением цитоскелета могут быть ключевыми событиями в каскаде реакций, приводящих к  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимому повреждению клеток [4]. Однако мы рассмотрим эту ситуацию с точки зрения изменений, происходящих при обмене липидов. Активация гидролиза фосфолипидов, сопровождающаяся накоплением ДАГ и СЖК, несет потенциальную опасность. Во-первых, это связано с потерей мембрано-связанных фосфолипидов и образованием токсичных первичных продуктов деградации (СЖК, лизофосфолипиды и ФАТ). СЖК и лизофосфолипиды оказывают на мембрану эффект, подобный таковому у детергентов, они способны выступать в качестве ионофоров, вызывая разобщение окислительного фосфорилирования и нарушения проницаемости плазматической мембраны [4]. Все это может вызвать реакцию адгезии и активацию лейкоцитов и, следовательно, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и воспалительной реакции на всем протяжении поверхности раздела эндотелия и крови [4]. Во-вторых, накопление СЖК, в частности арахидоновой кислоты, ведет к неконтролируемому образованию простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Как в первом, так и во втором случаях, развивающийся каскад событий создает условия для повышенной продукции свободных радикалов и, следовательно, для перекисного окисления липидов и последующего окислительного повреждения белков. В-третьих, следует учитывать патологическую роль  $\text{Ca}^{2+}$  и обусловленную им активацию ПКС и ее транслокацию на мембране.

### Активация и транслокация ПКС

Каскад реакций, обусловленных транспортом  $\text{Ca}^{2+}$  через мембрану клетки, включает активацию протеинкиназ, в том числе и ПКС. Не исключено, что устойчивая активация и мембранная транслокация ПКС после избыточ-

ного роста концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает изменения в возбудимых мембранах, что приводит к клеточной гибели, несмотря на достижение достаточного уровня рециркуляции/реоксигенации.

Транзиторная глобальная ишемия и ишемия переднего мозга способствуют отсроченной гибели нейронов в некоторых областях мозга, включая сектор гиппокампа СА1 [41, 42]. Предполагается также, что транзиторная ишемия приводит к устойчивой рециркуляции  $\text{Ca}^{2+}$  через метаболически возбужденные клеточные мембраны и прекращается с началом клеточной гибели [39, 43]. Воздействие на рецепторы глутамата, предшествующее развитию ишемии, способно привести к созданию постоянного градиента  $\text{Ca}^{2+}$  в СА1 пирамидальных дендритных клетках. При исследованиях на культуре мозжечковых гранулярных клеток в условиях избытка глутамата было показано, что клеточная гибель была обусловлена не внутриклеточным притоком  $\text{Ca}^{2+}$ , а активацией и транслокацией ПКС [44, 54]. Это привело к интенсивным исследованиям ПКС, посвященным метаболическим событиям в ишемизированной ткани, и изучению терапевтических эффектов ингибиторов ПКС [23].

### Образование свободных радикалов при ишемии головного мозга

Установлено, что ишемия мозга, сопровождающаяся реперфузией, приводит к образованию свободных радикалов и, как следствие, свободнорадикальному повреждению клеток [46—49]. В экспериментальных условиях было установлено, что свободные радикалы становятся детерминантами ишемического повреждения мозга, их основной мишенью являются артерии мелкого калибра. В эксперименте на животных было показано усугубление ишемического повреждения свободными радикалами в условиях гипергликемии и гипертермии [50]. Повреждение липидов и СЖК свободными радикалами происходит двумя путями. Во-первых, образование свободных радикалов обусловлено метаболизмом арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы и липоксигеназы. Во-вторых, липиды подвергаются свободнорадикальной атаке в каскаде автокаталитических реакций, в ходе которых происходит отщепление аллильного атома водорода свободным радикалом-ОН- [46, 51, 52]. В ходе перекисного окисления липидов происходит не только повреждение фосфолипидов, но и белковых компонентов мембраны, наблюдается их модификация [47, 53]. Окислительные изменения в белках влекут за собой инактивацию таких ферментов, как глутамин-синтаза [53], и активацию эндотелиальной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы [54, 55]. Также происходит повреждение нуклеиновых кислот в мембранах, цитозоле и ядрах и развитие клеточной и сосудистой дисфункций [22, 26, 56, 57]. Имеется связь между травмой нервной ткани и сосудистой дисфункцией, в которой медиатором выступает свободный радикал  $\text{O}_2^-$ . Его образование и повреждение тканей заметно снижались при предварительном введении индометацина, что подтверждает образование свободных радикалов именно в ходе циклооксигеназной реакции [9, 58].

Таким образом, при ишемии головного мозга происходит распад глицерофосфолипидов, в том числе фосфотидилхолина, до СЖК, которые, в свою очередь, являются источником образования свободных радикалов. Образующиеся свободные радикалы и активация ПКС ведут к де-

стабилизации плазматической мембраны нейронов, потенцируя ишемическое повреждение. Для предотвращения фатальной церебральной ишемии с целью терапевтического воздействия необходимо применение такого фармакологического агента, который был бы способен влиять на синтез глицерофосфолипидов и уровень СЖК, а также приводил бы к снижению активности ПКС и ФЛА<sub>2</sub>. На подобную роль может претендовать такой молекулярный органический комплекс, как цитидин-5-дифосфохолин (ЦДФ-холин), который способен функционировать как интермедиат в процессе биосинтеза фосфолипидов (рис. 3).

**Роль цитиколина в стабилизации клеточных мембран**

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является естественным производным нуклеотидов и представляет собой сложную органическую молекулу, которая функционирует в качестве промежуточного соединения в процессе биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны, способную уменьшать ишемическое повреждение центральной нервной системы за счет стабилизации клеточных мембран и снижения образования свободных радикалов. ЦДФ-холин состоит из рибозы, пиродифосфата, цитозина и холина. ЦДФ-холин и продукты его гидролиза (цитидин и холин) играют важную роль в формировании фосфолипидов, которые входят в состав клеточных мембран, а также участвуют в репарационных процессах мембраны [59]. При соединении цитиколина с ДАГ в ходе реакции, катализируемой фосфотрансферазой, образуется фосфатидилхолин [60].

Цитиколин восстанавливает уровень фосфолипидного компонента митохондриальной мембраны (кардиолипина). Механизм этого в настоящее время не известен, но существуют данные, указывающие на то, что он ингиби-

рует ферментативный гидролиз кардиолипина, осуществляемый ФЛА<sub>2</sub>, а также высвобождение арахидоновой кислоты. Концентрация арахидоновой кислоты, содержащейся в фосфатидилхолине, снижается при последующей постишемической реперфузии в результате гидролиза фосфолипидов. Цитиколин предотвращает активацию ФЛА<sub>2</sub>, а не подавляет ее активность [61]. В исследованиях на животных было отмечено, что введение цитиколина приводило к уменьшению образования гидроксильных радикалов после развития ишемии; было высказано предположение, что цитиколин влияет на активацию фосфолипазы [62].

Цитиколин эффективно используется в клетках головного мозга в процессе синтеза мембранных липидов, где он не только усиливает синтез фосфолипидов, но также ингибирует деградацию фосфолипидов [60]. Проведенные исследования влияния цитиколина на животных моделях ишемического инсульта и гипоксии показали его благотворный эффект. Кроме того, было показано, что цитиколин способствует восстановлению активности митохондриальной АТФазы и мембраной Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, ингибирует активацию определенных фосфолипаз, а также ускоряет реабсорбцию ряда соединений при отеке мозга. В ходе рандомизированных клинических испытаний при лечении инсульта, выполненных за пределами США, получены многообещающие результаты применения цитиколина [63].

В течение последних десятилетий цитиколин активно изучается и широко используется при ишемическом инсульте в некоторых странах Западной Европы, Японии, России. В ряде исследований показана эффективность его применения в раннем и восстановительном периодах инсульта, при лечении хронической ишемии мозга, сопро-

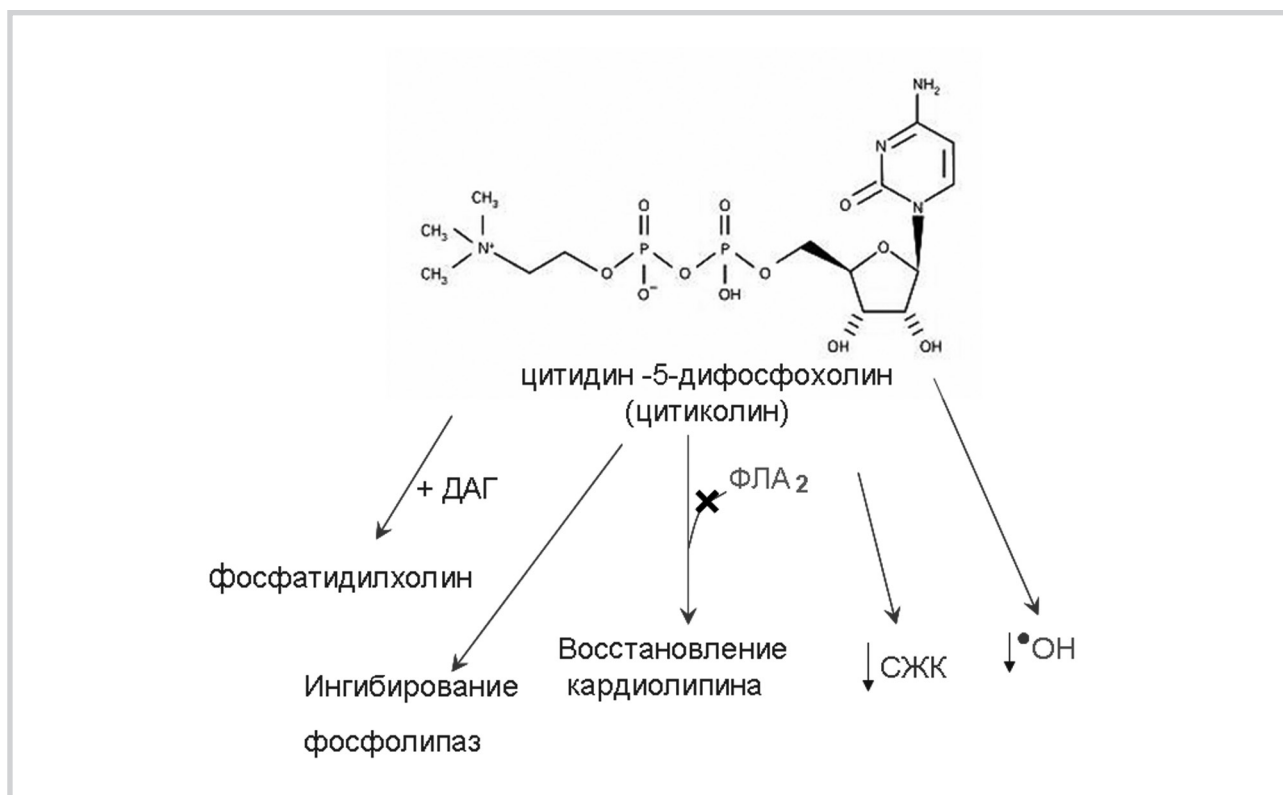
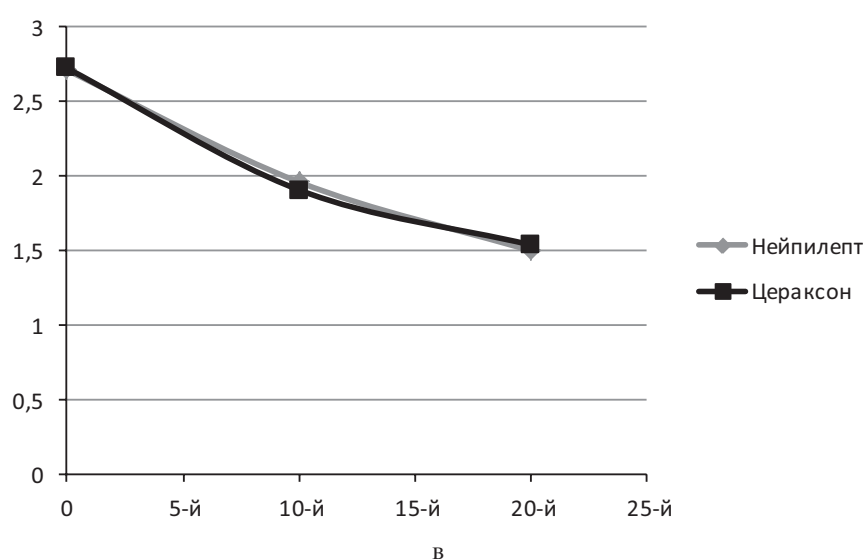
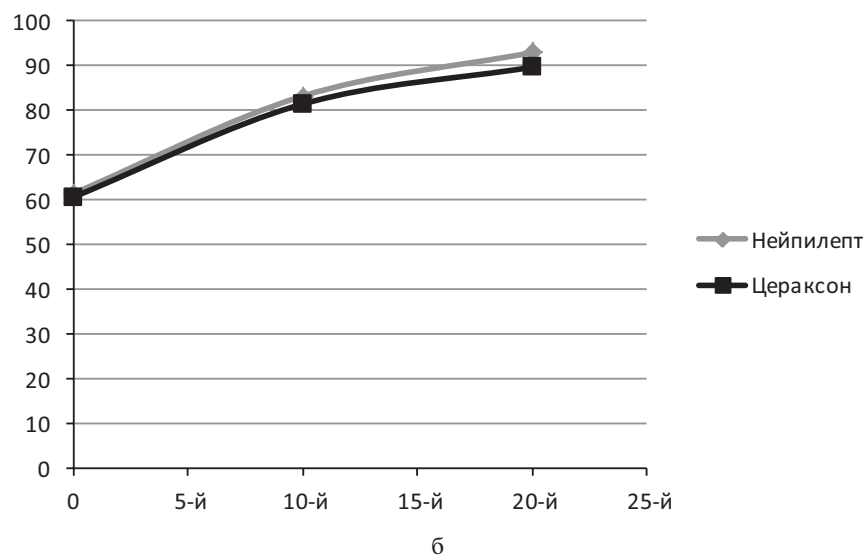
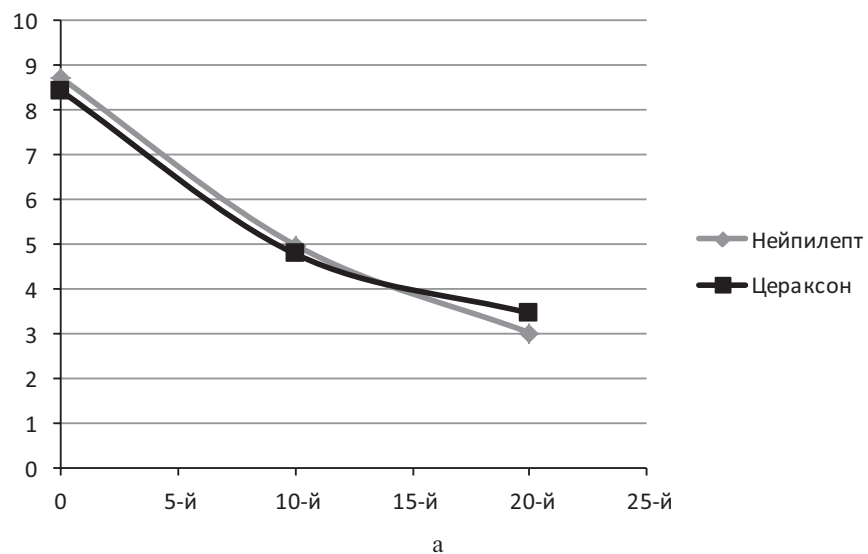


Рис. 3. Основные свойства цитиколина.



**Рис. 4.** Сопоставление эффективности нейпилепта и препарата сравнения цераксона.

а — эффект от терапии по шкале инсульта NIHSS; б — эффект от терапии по шкале Бартел; в — эффект от терапии по шкале Рэнкина. По оси ординат — баллы, по оси абсцисс — дни исследования.

вождающейся когнитивными нарушениями, терапии сосудистой деменции и деменции при нейродегенеративных заболеваниях (болезнях Альцгеймера, Паркинсона). Имеется опыт применения цитиколина у наркозависимых больных и лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и здоровых добровольцев отмечена безопасность применения цитиколина, без каких-либо серьезных нежелательных явлений, изменений анализа крови, электрокардиограммы, электроэнцефалограммы. По результатам анализа нежелательных явлений при приеме цитиколина в группе пожилых больных (2817 человек) отмечены сравнительно редкое их возникновение, легкое течение, не требующее прекращения лечения [64]. Также отмечена безопасность сочетания цитиколина с препаратами других групп.

Таким образом, сочетание эффективности и безопасности применения цитиколина позволяет рекомендовать его как препарат выбора для нейропротекции у пациентов, перенесших инсульт, пожилых пациентов, больных с тяжелым течением ишемии мозга, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [10]. Обновлено данные метаанализа крупного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [10], который выявил общий достоверный эффект цитиколина (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,00—1,30) и достоверную ( $p=0,0029$ ) гетерогенность эффектов между предыдущими исследованиями и исследованием ICTUS.

В обзоре A. Davalos и соавт. [10] приводятся несколько возможных объяснений такого расхождения результатов, исходя из значимых различий между двумя выборками пациентов. Исследования были проведены с интервалом в 10 лет, за этот период существенно улучшились стандарты помощи при ишемическом инсульте. Пациенты, рандомизированные в исследовании ICTUS, были в среднем на 4 года старше, тяжесть инсульта у них была больше, чем в предыдущих исследованиях, а частота применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП) — значительно выше (47% в исследовании ICTUS против 13% в предыдущих исследованиях). Авто-

ры также не исключают «эффекта потолка», когда на фоне использования рТАП уже было достигнуто максимально возможное улучшение состояния больного, а также факт, что лечение в первые 24 ч после начала инсульта способно «размыть» любой благоприятный эффект цитиколина [10].

Объединение результатов исследования ICTUS с данными других многоцентровых плацебо-контролируемых исследований демонстрирует достоверное уменьшение степени инвалидизации у больных с ИИ при использовании цитиколина.

Эффективность цитиколина показана в проведенных исследованиях с использованием препарата цераксон («Ferrer Internacional S.A.», Испания). В последнее время широко внедряются в практику новые воспроизведенные лекарственные формы. Среди них — отечественный препарат нейпилепт (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия). Препарат выпускается из итальянской субстанции в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 125 и 250 мг/мл. Проведенное открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения нейпилепта и цераксона у больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе продемонстрировало безопасность, переносимость и эффективность препаратов цитиколина у 152 пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Выявлена не меньшая эффективность изучаемого нейпилепта по сравнению с препаратом сравнения цераксоном (рис. 4), что позволяет рекомендовать использование его нейропротективных свойств в клинической практике. При этом необходимо отметить, что инсульт — это не только повреждение и гибель нейронов, а болезнь головного мозга в целом, когда целесообразна защита не столько нейронов, сколько условной нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга. На практике это означает необходимость подбора не одного нейропротективного препарата, а комплекса нейропротективного лечения, включающего мембранопротекторы, антиоксиданты, регуляторы синаптической передачи, нейротрофические средства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская Л.В. Интервью с и.о. директора НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, д.м.н., проф. Людмилой Витальевной Стаховской. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):69-71.
2. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. М.: Мир; 1997.
3. Neuronal cell signal transduction and second messengers in cerebral ischemia. Ed. Bazan NG. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1990.
4. Neurobiology of Essential Fatty Acids. Ed. Bazan NG., Nicolas G, Murphy MG, Toffano G. Springer: USA; 1992.
5. Siesjö BK, Ekholm A, Asplund B. Transmitter release, ion and water fluxes, and ischemic brain damage. In: Fuxe K, Agnati L, eds. Volume transmission in the brain: novel mechanisms for neural transmission. New York: Raven Press; 1991:539-547.
6. Bazan NG. Free arachidonic acid and other lipids in the nervous system during early ischemia and after electroshock. *Adv Exp Med Biol* 1976;72:317-335. doi: 10.1007/978-1-4684-0955-0\_26.
7. Sun G, Su K, Der O, Tang W. Enzymic regulation of arachidonate metabolism in brain membrane phosphoglycerides. *Lipids*. 1979;14:229-235. doi: 10.1007/BF02533874.
8. Siesjö BK, Ingvar M, Westerberg E. The influence of bicuculline-induced seizures on free fatty acid concentrations in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum. *Neurochem J*. 1982;39:796-802. doi: 10.1111/j.1471-4159.1982.tb07962.x.
9. Kontos H. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ Res*. 1985;57:508-516. doi: 10.1161/01.RES.57.4.508
10. Dávalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380:349-357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
11. Goracci G, Francescangeli E, Horrocks LA, Porcellati G. The reverse reaction of cholinephosphotransferase in rat brain microsomes, a new

- pathway for degradation of phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta*. 1981;664: 373-379.  
doi:10.1016/0005-2760(81)90059-X.
12. Horrocks L, Dorman R, Dabrowiecki Z, Goracci G, Porcellati G. CDPcholine and CDPethanolamine prevent the release of free fatty acids during brain ischemia. *Prog Lipid Res*. 1982;20:531-534.  
doi: 10.1016/0163-7827(81)90093-X.
  13. Burgoyne R, Cheek TR, Sullivan AJ. Receptor-activation of phospholipase A<sub>2</sub> in cellular signalling. *Trends Biochem Sci*. 1987;12:332-333.  
doi:10.1016/0968-0004(87)90155-1.
  14. Nicoletti F, Meek JL, Iadarola MJ, Chuang DM, Roth BL, Costa E. Coupling of inositol phospholipid metabolism with excitatory amino acid recognition sites in rat hippocampus. *Neurochem J*. 1986;46:40-46.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb12922.x.
  15. Sladeczek F, Recasens M, Bockaert J. A new mechanism for glutamate receptor action: phosphoinositide hydrolysis. *Trends Neurosci*. 1988;11: 545-549.  
doi: 10.1016/0166-2236(88)90183-X.
  16. Braquet P, Touqui L, Shen TS, Vargaftig BB. Perspectives in platelet activating factor research. *Pharmacol Rev*. 1987;39: 97-145.
  17. Kumar R, Harvey SAK, Kester MK, Hanahan DJ, Olson MS. Production and effects of platelet-activating factor in the rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 1988;963:375-383.  
doi: 10.1016/0005-2760(88)90304-9.
  18. Snyder F. Biochemistry of platelet-activating factor: a unique class of biologically active phospholipids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190:125-135.  
doi: 10.3181/00379727-190-42839.
  19. Edgar A, Strosznajder J, Horrocks L. Activation of ethanolamine phospholipase A<sub>2</sub> in brain during ischemia. *Neurochem J*. 1982;39:1111-1116.  
doi:10.1111/j.1471-4159.1982.tb11503.x.
  20. Avelaño M, Bazan NG. Rapid production of diacylglycerols enriched in arachidonate and stearate during early brain ischemia. *Neurochem J*. 1975;25:919-920.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1975.tb04432.x.
  21. Banschbach MW, Geison RL. Post-mortem increase in rat cerebral hemisphere diglyceride pool size. *Neurochem J*. 1974;23:875-877.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1974.tb04418.x.
  22. Abe K, Yuki S, Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke*. 1988;19:480-485.  
doi: 10.1161/01.STR.19.4.480.
  23. Ikeda M, Yoshida S, Busto R, Santiso M, Ginsberg MD. Polyphosphoinositides as a probable source of brain free fatty acids accumulated at the onset of ischemia. *Neurochem J*. 1986;47:123-132.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb02839.x.
  24. Abe K, Kogure K, Yamamoto H, Imazawa M, Miyamoto K. Mechanism of arachidonic acid liberation during ischemia in gerbil cerebral cortex. *Neurochem J*. 1987;48:503-509.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1987.tb04121.x.
  25. Pediconi M, Rodriguez de Turco E. Free fatty acid content and release kinetics as manifestations of cerebral lateralization in mouse brain. *Neurochem J*. 1984;43:1-7.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb06671.x.
  26. Chan P, Fishman R. Transient formation of superoxide radicals in polyunsaturated fatty acid-induced brain swelling. *Neurochem J*. 1980;35:1004-1007.  
doi:10.1111/j.1471-4159.1980.tb07100.x.
  27. Silver IA, Erecinska M. Intracellular and extracellular changes of [Ca<sup>2+</sup>] in hypoxia and ischemia in rat brain in vivo. *Gen Physiol J*. 1990;95:837-866.  
doi: 10.1085/jgp.95.5.837
  28. Rehncrona S, Siesjö BK, Smith DS. Reversible ischemia of the brain: Biochemical factors influencing restitution. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1980;492:135-140.  
doi: 10.1085/jgp.95.5.837.
  29. Rehncrona S, Westerberg E, Akesson B, Siesjö BK. Brain cortical fatty acids and phospholipids during and following complete and severe incomplete ischemia. *Neurochem J*. 1982;38:84-93.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1982.tb10857.x.
  30. Yoshida S, Harik SK, Busto R, Santiso M, Martinez E, Ginsberg MD. Free fatty acids and energy metabolites in ischemic cerebral cortex with noradrenaline depletion. *Neurochem J*. 1984;42:711-717.  
doi:10.1111/j.1471-4159.1984.tb02741.x.
  31. Yoshida S, Inoh S, Asano T, Kubota M, Shimasaki H, Uera N. Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. *Neurosurg J*. 1980;53:323-331.  
doi: 10.3171/jns.1980.53.3.0323.
  32. Gaudet R, Alam I, Levine L. Accumulation of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion. *Neurochem J*. 1980;35:653-658.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb03704.x.
  33. Moskowitz M, Kiwak K, Heikimian K, Levine L. Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science*. 1984;224:886-889.  
doi: 10.1126/science.6719118.
  34. Gilboe DD, Kintner D, Fitzpatrick JH, Emoto SE, Esanu A, Braquet PG, Bazan NG. Recovery of postischemic brain metabolism and function following treatment with a free radical scavenger and platelet-activating factor antagonists. *Neurochem J*. 1991;56:311-319.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb02597.x.
  35. Lindsberg PJ, Yue T-L, Frerichs KU, Hallenbeck JM, Feuerstein G. Evidence for platelet-activating factor as a novel mediator in experimental stroke in rabbits. *Stroke*. 1990;21:1452-1457.  
doi: 10.1161/01.str.21.10.1452.
  36. Siesjö BK. Hypoglycemia, brain metabolism, and brain damage. *Diabetes Metab Rev*. 1988;4(2):113-144.  
doi:10.1161/01.STR.21.10.1452.
  37. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988;1:623-634.  
doi: 10.1016/0896-6273(88)90162-6.
  38. Siesjö BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med*. 1988;16:954-963.  
doi: 10.1097/00003246-198810000-00006.
  39. Siesjö BK. Calcium, excitotoxins, and brain damage. *News in Physiological Science*. 1990;5:120-125.
  40. Orrenius S, McConkey D, Jones D, Nicotera P. Ca<sup>2+</sup>-activated mechanisms in toxicity and programmed cell death. *ISI Atlas Sci Pharmacology*. 1988;2:319-324.  
doi: 10.1016/0378-4274(92)90208-2.
  41. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following transient ischemia. *Brain Res*. 1982;239:57-69.  
doi: 10.1007/BF00695577.
  42. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol*. 1982;11:491-498.  
doi: 10.1002/ana.410110509.
  43. Deshpande JK, Siesjö BK, Wieloch T. Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *Cereb Blood Flow Metab J*. 1987;7:89-95.  
doi: 10.1038/jcbfm.1987.13.
  44. Manev H, Costa E, Wroblewski J, Guidotti A. Abusive stimulation of excitatory amino acid receptors: a strategy to limit neurotoxicity. *FASEB J*. 1990;4:2789-2797.
  45. Manev H, Favaron M, Guidotti A, Costa E. Delayed increase of Ca<sup>2+</sup> influx elicited by glutamate: Role in neuronal death. *Mol Pharmacol*. 1989;36:106-112.
  46. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Power R, Pietronigro DD, Ransohoff J. Molecular pathology of lipids in CNS membranes. In: Jobsis FF, eds. *Oxygen and physiological function* Dallas: Professional Information Library; 1977:491-508.
  47. Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Radic Res Commun*. 1989;5:315-318.  
doi: 10.3109/10715768909073413.
  48. Martz D, Rayos G, Schielke GP, Betz AL. Allopurinol and dimethylthiourea reduce brain infarction following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke*. 1989;20:488-494.  
doi: 10.1161/01.STR.20.4.488.
  49. Patt A, Harken AH, Burton LK, Rodell TC, Piermattei D, Schorr WJ, Parker NB, Berger EM, Horesh IR, Terada LS, Linas SL, Cheronis JC, Repine JE. Xanthine oxidase-derived hydrogen peroxide contributes to



- ischemia reperfusion-induced edema in gerbil brains. *Clin Invest J*. 1988;81:1556-1562.  
doi: 10.1172/JCI113488.
50. Siesjö BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1:165-211.
51. Del Maestro RF, Thaw HH, Bjork J, Planker M, Arfors KE. Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1980;492: 43-57.
52. Siesjö BK. Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *Cereb Blood Flow Metab J*. 1981;1:155-185.  
doi: 10.1038/jcbfm.1981.18.
53. Floyd R. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J*. 1990;4:2587-2597.
54. Koide T, Asano T, Matsushita H, Takakura K. Enhancement of ATPase activity by a lipid peroxide of arachidonic acid in rat brain microvessels. *Neurochem J*. 1986;46:235-242.  
doi: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb12952.x.
55. Koide T, Gotoh O, Asano T, Takakura K. Alterations of the eicosanoid synthetic capacity of rat brain microvessels following ischemia: Relevance to ischemic brain edema. *Neurochem J*. 1985;44:85-93.  
doi:10.1111/j.1471-4159.1985.tb07116.x.
56. Chan P, Fishman R. The role of arachidonic acid in vasogenic brain edema. *Fed Proc*. 1984;43:210-213.
57. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 1982;47:412-422.
58. Kontos HA, Wei EP, Povlishock JT, Dietrich WL, Majiera CM, Ellis EF. Cerebral arteriolar damage by arachidonic acid and prostaglandin G<sub>2</sub>. *Science*. 1980;209:1242-1245.  
doi: 10.1126/science.7403881.
59. Agut J, Font E, Sacristan A, Ortiz JA. Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of <sup>14</sup>C methyl CDP-choline. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1048-1050.
60. D'Orlando KJ, Sandage BW Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res*. 1995;17:281-284.  
doi:10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.
61. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? *Brain Res*. 2001;893(1-2):268-272.  
doi:10.1016/S0006-8993(00)03280-7.
62. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A<sub>2</sub> stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *Neurosci Res J*. 2003;73:308-315.  
doi: 10.1002/jnr.10672.
63. Zweifler RM. Membrane stabilizer: citicoline. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(2):14-17.  
doi: 10.1185/030079902125000679.
64. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforsch*. 1983;33:1073-1080.