

Профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс

Г.З. Суфианова^{1,2}, А.А. Суфианов^{2,3}, А.Г. Шапкин^{1,2}, М.С. Хлесткина^{1,2}, А.М. Машкин^{2,3}, Р.А. Суфианов³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать влияние профилактического и лечебного назначения цитиколина на концентрацию нейроспецифических белков (NSE и S100B) и изменения неврологического статуса при ишемии головного мозга в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено на 51 беспородной лабораторной крысе весом 180–220 г. В первой (экспериментальной) группе, представленной 26 крысами, изучали влияние однократного профилактического (экспериментальная подгруппа профилактического введения – ЭП, n=12) и ежедневного лечебного (экспериментальная подгруппа лечебного введения – ЭЛ, n=14) назначения цитиколина (2000 мг/кг, внутривенно) при моделировании транзиторной 60-минутной ишемии путем окклюзии левой средней мозговой артерии. Вторая, контрольная группа, представлена 25 животными, из которых 8 были ложно оперированы (контроль без ишемии – КБИ), 17 проводилось моделирование ишемии головного мозга (контроль с ишемией – КИ). Во всех подгруппах оценивались неврологический статус по шкале Бедерсона и концентрация нейроспецифических белков (NSE и S100B) в плазме венозной крови до и на 1, 3 и 5-е сутки после моделирования ишемии головного мозга. При сравнении групп использовался критерий Уилкоксона и U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. В подгруппе КИ в 1-е сутки после моделирования ишемии отмечалось значительное возрастание уровня NSE и S100B соответственно до 232 и 309% от исходного ($p < 0,01$) с последующей тенденцией к незначительному снижению. Средний неврологический балл в этой подгруппе по шкале Бедерсона за все 5 сут наблюдения составлял $2,5 \pm 0,1$. В подгруппе ЭЛ статистической разницы в динамике изменений концентраций нейроспецифических белков и неврологическом статусе в первые 5 сут постишемического периода в сравнении с подгруппой КИ не выявлено. У крыс подгруппы ЭП динамика изменений NSE и S100B по сравнению с исходным уровнем характеризовалась увеличением их концентрации до 193 и 253% соответственно. В сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ повышение концентрации было менее выраженным ($p < 0,01$). Средний неврологический балл в этой подгруппе за 5 сут наблюдения был значимо ниже, чем в подгруппах КИ и ЭЛ, и составил $0,8 \pm 0,2$ ($p < 0,01$).

Закключение. При моделировании ишемии головного мозга у крыс эффективность цитиколина более выражена при его профилактическом назначении, чем лечебном. Необходимы дальнейшие клинические исследования эффективности профилактического назначения цитиколина.

Ключевые слова: транзиторная фокальная ишемия головного мозга, нейроспецифические белки, NSE, S100B, цитиколин.

Рубрики MeSH:

ЦИТИДИНДИФОСФАТХОЛИН - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - - ФАРМАКОЛОГИЯ

БЕЛКИ НЕРВНОЙ ТКАНИ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

МОЗГА ГОЛОВНОГО ИШЕМИЧЕСКАЯ АТАКА ТРАНЗИТОРНАЯ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Для цитирования: Суфианова Г.З., Суфианов А.А., Шапкин А.Г. и др. Профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 21–28. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.21-28

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН Минздрава России; доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Адрес: ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

Тел.: +7 (904) 499-10-24

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 19.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Preventive citicoline administration is more effective than therapeutic in model of transient cerebral ischemia in rats

Galina Z. Sufianova^{1,2}, Albert A. Sufianov^{2,3}, Andrei G. Shapkin^{1,2}, Maria S. Khlestkina^{1,2},
Andrei M. Mashkin^{2,3}, Rinat A. Sufianov³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Abstract

Aim. To study changes in the concentration of neurospecific proteins (NSE and S100B) and neurological status in model of focal transient cerebral ischemia in rats with preventive and therapeutic administration of citicoline.

Materials and methods. The work was performed on 51 male rats weighing 180–220 g. We investigated the effectiveness of intraperitoneal injection of citicoline (2000 mg/kg) in model of transient 60-minutes intravascular occlusion of the left MCA in preventive single (EP group, n=12) and daily therapeutic administration (ET group, n=14). The control group was represented by 25 animals, of which 8 were falsely operated (CWI group – control group without ischemia), 17 were simulated cerebral ischemia (CI group – control group with ischemia). In all subgroups was evaluated the neurological status according to the Bederson scale and the concentration of neurospecific proteins (NSE and S100B) in the blood plasma before and at 1, 3 and 5 days after modeling of cerebral ischemia. When comparing groups, the nonparametric Wilcoxon test and the Mann–Whitney U-test were used.

Results. In the CI subgroup, on the first day after ischemia modeling, there was a significant increase in the level of NSE and S100B, respectively, to 232 and 309% from baseline ($p<0.01$) with a subsequent tendency to a slight decrease. The average neurological score in this subgroup on the Bederson scale for all 5 days of observation was 2.5 ± 0.1 . In the ET subgroup, there was no statistical difference in the dynamics of changes in the concentrations of neurospecific proteins and neurological status in the first 5 days of the postischemic period compared to the CI subgroup. In rats of the EP subgroup, the dynamics of changes in NSE and S100B in compared with the initial level, was characterized by an increase in their concentration to 193 and 253%, respectively. In comparison with the subgroups of CI and ET, the increase in concentration was less pronounced ($p<0.01$). The average neurological score in this subgroup for 5 days of observation was significantly lower than in the CI and ET subgroups and was 0.8 ± 0.2 ($p<0.01$).

Conclusion. In model of cerebral ischemia in rats the effectiveness of citicoline is more pronounced with its preventive than the therapeutic using. Further clinical studies are needed on the efficacy of citicoline prophylactic use.

Keywords: transient focal brain ischemia, neurospecific proteins, NSE, S100B, citicoline.

MeSH terms:

CYTIDINE DIPHOSPHATE CHOLINE - THERAPEUTIC USE - - PHARMACOLOGY

NERVE TISSUE PROTEINS - DRUG EFFECTS

ISCHEMIC ATTACK, TRANSIENT - DRUG THERAPY

For citation: Sufianova G.Z., Sufianov A.A., Shapkin A.G. et al. Preventive citicoline administration is more effective than therapeutic in model of transient cerebral ischemia in rats. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 21–28.

DOI: 10.26442/22187332.2019.2.21-28

CONTACT INFORMATION:

Andrei G. Shapkin, Ph.D. in Medicine, neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery; Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University

Address: 54 Odesskaya st., Tyumen, 625023, Russian Federation

Tel.: +7 (904) 499-10-24

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com

The article received: 19.03.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений

в/б – внутривенно

КИ – контрольная подгруппа с ишемией

КБИ – контрольная подгруппа без ишемии

СМА – средняя мозговая артерия

Исследования последних десятилетий показали, что изучение ведущих ишемических метаболических каскадов может определить дальнейшую направленность патогенетической терапии церебрального ишемического инсульта [1–3]. Основной современный подход к фармакологической коррекции патофизиологических нарушений при повреждении нервной ткани – применение лекарственных средств с плейотропным действием, включающем нейрорепаративный и нейропротективный эффекты и модулирование нейропластичности [3–5]. Этим требованиям соответствует препарат из группы нейропротекторов – цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, ЦДФ-холин) – естественный эндогенный мононуклеотид, идентичный фосфатидилхолину и состоящий из холина, пирофосфата и цитидина, нуклеозида, образованного соединением рибозного кольца и цитозина [5–9]. Применение данного препарата в клинической практике входит в основные стандарты лечения острой сосудистой патологии головного мозга, в основном уже в постишемический период. В то же время профилактическое защитное действие цитиколина практически не исследовано. Также недостаточно изучены механизмы профилактической нейропротекторной активности этого препарата.

Цель исследования: исследовать влияние профилактического и лечебного назначения цитиколина на концентрацию нейроспецифических белков (NSE и S100B) и изменения неврологического статуса при ишемии головного мозга в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 51 беспородной лабораторной крысе весом 180–220 г. Опыты на животных проводили согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Исследование одобрено Комитетом по этике (протокол №14/2016 от 30.04.2016).

Ишемия головного мозга создавалась путем транзиторной 60-минутной окклюзии левой средней мозговой артерии (СМА) по разработанной нами методике [4]. Для изготовления окклюдера использовался доступный синтетический рассасы-

ЭЛ – экспериментальная подгруппа с лечебным введением цитиколина

ЭП – экспериментальная подгруппа с профилактическим введением цитиколина

NSE – нейронспецифическая енолаза

вающийся монофиламентный шовный материал на основе полигликона [Caprosyn 5.0, Covidien (Медтроник), США]. Моделирование ишемии головного мозга осуществлялось под адекватным обезболиванием путем введения препарата Золетил 100 (250 мг тилетамина гидрохлорида, 250 мг золазепама гидрохлорида) 7,5 мг/кг внутривенно (в/в).

Методом случайного выбора сформированы 2 группы: экспериментальная (n=26) и контрольная (n=25). Животные экспериментальной группы разделены на 2 подгруппы: в 1-й подгруппе (экспериментальная подгруппа с лечебным введением – ЭЛ, n=14) сразу после реперфузии в/в вводили 2000 мг/кг цитиколина (препарат Цераксон, Ferrer Internacional S.A., Испания) с последующим ежедневным в/в-назначением данного препарата в аналогичной дозировке в течение 5 дней; во 2-й подгруппе цитиколин вводился в/в однократно профилактически в дозе 2000 мг/кг (экспериментальная подгруппа с профилактическим введением – ЭП, n=12). С учетом литературных данных о фармакокинетике цитиколина [10] его профилактическое введение осуществлялось за 60 мин до окклюзии СМА (рис. 1).

Контрольная группа (n=25) представлена ложнооперированной и основной контрольной подгруппами. В 1-й, ложнооперированной, подгруппе (контроль без ишемии – КБИ, n=8) выполнялся оперативный доступ к брахицефальным артериям без последующего моделирования ишемии головного мозга. Вторая контрольная подгруппа (конт-



РИС. 1. Схема исследования.

FIGURE 1. Design of the study.

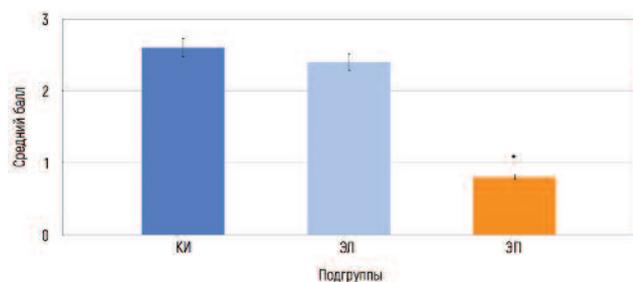


РИС. 2. Средний неврологический балл в течение первых 5 сут наблюдения после моделирования ишемии головного мозга.

* $p < 0,01$ – в сравнении с группами КИ и ЭЛ.

FIGURE 2. The average neurological score during the first 5 days after modeling of brain ischemia.

* $p < 0.01$ compared with CI and ET groups.

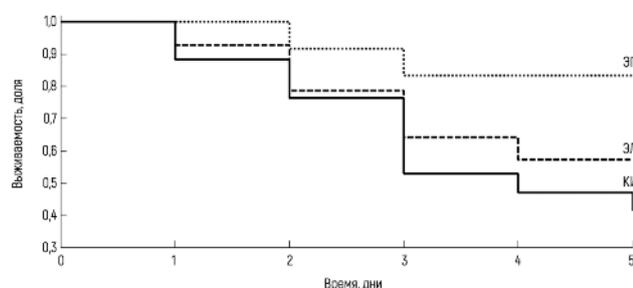


РИС. 3. Кривая выживаемости Каплана–Мейера после моделирования ишемии головного мозга.

FIGURE 3. Kaplan–Meier survival curve after modeling of brain ischemia.

роль с ишемией – КИ, $n=17$) представлена животными, у которых моделировали транзиторную 60-минутную ишемию головного мозга.

Оценку неврологического дефицита проводили до ишемии и в последующие 5 сут после моделирования повреждения с применением 4-балльной шкалы Бедерсона (0 – норма, 1 – умеренное расстройство, 2 – выраженное расстройство, 3 – грубые нарушения, хождение по кругу).

Для определения концентрации нейроспецифических белков (NSE и S100B) производилось исследование образцов плазмы венозной крови до и на 1, 3 и 5-е сутки после моделирования ишемии головного мозга. Содержание нейроспецифических белков определяли на анализаторе Elecsys 1010 (ROCHE, Швейцария). Концентрацию нейроспецифической енолазы (NSE) в плазме крови выражали в мкг/мл, концентрацию белка S100B – в нг/мл.

При сравнении групп использовался критерий Уилкоксона и U-критерий Манна–Уитни; взаимосвязь признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При моделировании транзиторной фокальной ишемии головного мозга у всех крыс подгруппы КИ наблюдались гиподинамия, правосторонний гемипарез и атаксия. В 35% случаев (6 крыс из 17) вследствие окклюзии а. ophthalmica выявлялись признаки ишемии глазного яблока на стороне поражения. Средний неврологический балл по шкале Бедерсона за все 5 сут наблюдения у крыс подгруппы КИ составлял $2,5 \pm 0,1$ (рис. 2). Данные изменения существенно отличались от неврологического статуса у крыс ложнооперированной серии (подгруппа КБИ), где клинические проявления ишемии мозга не выявлялись.

Общая летальность животных в подгруппе КИ составила $59 \pm 13\%$ (рис. 3), средняя продолжительность жизни с учетом выведения их из эксперимента на 5-е сутки – $3,6 \pm 0,5$ сут. Коэффициент корреляции летальности с суммарными неврологическими нарушениями составил $0,57$ ($p < 0,05$).

У всех животных подгруппы КИ в 1-е сутки отмечалось значительное возрастание уровня NSE до $232 \pm 8\%$ от исходного ($p < 0,01$) с последующим снижением до $195 \pm 10\%$ ($p < 0,01$ – в сравнении с уровнем до ишемии; $p < 0,01$ – в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии); рис. 4, а. Концентрация белка S100B в данной подгруппе увеличилась в 1-е сутки после моделирования ишемии до $309 \pm 9\%$ от исходного значения ($p < 0,01$); рис. 4, б. В последующие периоды наблюдения отмечалась тенденция к постепенному снижению концентрации данного белка, содержание которого к 5-м суткам составило $270 \pm 13\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$ – в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии). Однако статистически значимой разницы между изменениями на 1 и 3-и сутки не наблюдалось. Значимой корреляции между уровнями нейроспецифических белков в плазме крови и выраженностью неврологических нарушений мы не отмечали. Выявлялась средняя взаимосвязь между максимальными уровнями нейроспецифических белков в плазме крови в 1–5-е сутки после ишемии и летальностью экспериментальных животных контрольной группы: коэффициенты корреляции для NSE и S100B составили соответственно $0,48$ ($p < 0,05$) и $0,57$ ($p < 0,05$).

У крыс экспериментальной подгруппы – ЭЛ, на фоне ежедневного в/б-введения цитиколина, несмотря на некоторую тенденцию к более низким значениям показателей, существенных отличий неврологических проявлений и общей летальности животных от группы КИ не было (см. рис. 2, 3). Средний неврологический балл с использованием шкалы Бедерсона у крыс данной группы в первые 5 сут эксперимента составлял $2,4 \pm 0,2$, общая летальность – $42,9 \pm 0,1\%$. Средняя продолжитель-

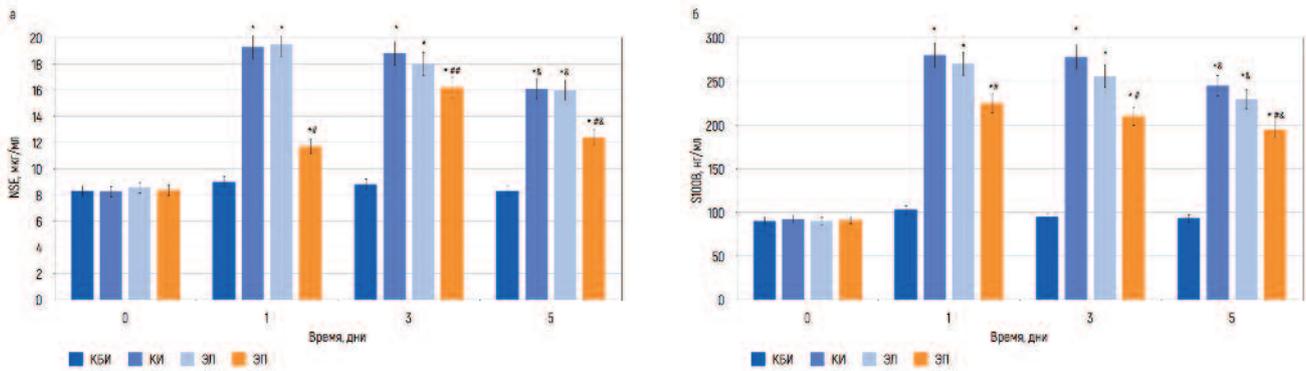


РИС. 4. Концентрация NSE (а) и S100B (б) в плазме крови исходно и на 1, 3 и 5-е сутки после моделирования ишемии головного мозга.

* $p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; # $p < 0,01$ – в сравнении с КИ и ЭЛ, ## $p < 0,05$ – в сравнении с КИ и ЭЛ; & $p < 0,05$ – в сравнении с максимальным уровнем концентрации.

FIGURE 4. Concentration of NSE (a) and S100B (b) in the blood plasma initially and on 1st, 3d and 5th days after modeling of brain ischemia.

* $p < 0,01$ compared to baseline; # $p < 0,01$ compared with the CI and ET groups, ## $p < 0,05$ compared with the CI and ET groups; & $p < 0,05$ compared to maximum concentration level.

ность жизни на 8,3% превышала аналогичные значения в подгруппе КИ и составляла $3,9 \pm 0,4$ дня ($p > 0,1$). Статистически значимой разницы в динамике изменений концентраций нейроспецифических белков в подгруппе ЭЛ в первые 5 сут пост-ишемического периода в сравнении с подгруппой КИ также выявлено не было. Концентрация NSE, аналогично подгруппе КИ, в 1-е сутки после ишемии увеличилась до $229 \pm 7\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$) с постепенным статистически значимым снижением до $188 \pm 8\%$ от исходного уровня к 5-м суткам после ишемии ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$ – в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии). Увеличение сывороточной концентрации S100B в этой подгруппе составило в 1-е сутки $307 \pm 14\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$). К 5-м суткам концентрация этого белка снизилась до $260 \pm 14\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$ – в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии).

Наиболее значимый нейропротекторный эффект цитиколина по данным неврологического тестирования и оценки изменений сывороточной концентрации нейроспецифических белков наблюдался при его однократном профилактическом назначении за 60 мин до ишемии у крыс подгруппы ЭП. Средний неврологический балл у животных данной подгруппы за 5 сут наблюдения составил $0,8 \pm 0,2$ ($p < 0,01$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ); см. рис. 2. В данной подгруппе наблюдалась минимальная летальность (см. рис. 3) – за все время эксперимента погибли 2 из 12 крыс на 2 и 3-и сутки наблюдения, общая летальность составила $16,7 \pm 11,7\%$ ($p < 0,01$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ), а средняя продолжительность жизни –

$4,6 \pm 0,3$ дня ($p < 0,05$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ).

Динамика изменений концентрации NSE у крыс подгруппы ЭП характеризовалась максимальным уровнем только на 3-и сутки после окклюзии левой СМА, когда концентрация этого белка превысила исходное значение до $193 \pm 6\%$ ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем и 1-ми сутками после моделирования ишемии; $p < 0,01$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ). На 5-е сутки отмечалось статистически значимое снижение концентрации данного белка в сыворотке крови до $148 \pm 4\%$ от исходного значения ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем и 3-ми сутками после моделирования ишемии; $p < 0,01$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ). Динамика изменений концентрации белка S100B была подобна изменениям в подгруппе КИ с максимальным уровнем на 1-е сутки после моделирования ишемии головного мозга. Концентрация этого белка в плазме крови в 1-е сутки в данной подгруппе составила $253 \pm 14\%$ ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,01$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ). На 5-е сутки отмечалось снижение концентрации S100B до $216 \pm 11\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,01$ – в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время для коррекции ишемических повреждений нервной ткани активно используются препараты, способные модулировать механизмы нейропластичности и обладающие плеiotропными эффектами: нейропротективным и нейрорепаративным [1, 3, 5, 11].

Целевым воздействием на ключевые звенья патогенеза повреждения нервной ткани сосудистого,

травматического, токсического или другого генеза из группы нейропротекторов обладает препарат цитиколин, являющийся естественным метаболитом, играющим важную роль в синтезе фосфолипидов [5, 8]. В последние годы цитиколин – объект особого интереса как эффективное нейропротекторное средство [5, 8, 9, 12]. Защитное действие цитиколина описано на различных моделях повреждения нервной ткани (гипоксии, ишемии, травматическое повреждение). Показано влияние этого препарата на развитие глутаматной эксайтотоксичности за счет снижения выделения глутамата и увеличения его обратного захвата при острой ишемии [7, 13]. Согласно данным литературы, цитиколин кроме прямого репаративного и нейропротекторного действия ингибирует некоторые внутриклеточные сигналы, участвующие в отсроченной гибели клеток при ишемии [8, 13]. Промонстрировано влияние этого препарата на процессы постишемической репарации и нейропластичности [5, 7, 8, 13]. Данные экспериментов на животных неоднократно подтверждены во многих клинических исследованиях [5, 9]. При этом установлено, что наиболее раннее назначение цитиколина при острых нарушениях мозгового кровообращения существенно улучшает функциональные исходы и реабилитацию пациентов [9, 14]. Несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных оценке защитного действия данного препарата при церебральной ишемии, механизмы действия цитиколина рассматриваются преимущественно в рамках его влияния на синтез фосфолипидов в мембранах нейронов при лечебном, пост-ишемическом назначении [7, 10]. Учитывая, что ключевым моментом фармакокинетики цитиколина является его трансформация в уридин с последующим значительным повышением концентрации этого метаболита в центральной нервной системе, предполагается, что часть эффектов связана с повышением в головном мозге концентрации уридина и стимуляцией специфических пиримидиновых P2Y-рецепторов [10], что в конечном итоге может объяснять рецепторный нейропротекторный и репаративный эффекты [11, 15, 16].

В нашем исследовании для подтверждения нейропротекторной активности профилактического введения цитиколина мы использовали неврологическую оценку и определение концентрации в сыворотке крови известных биохимических маркеров повреждения нервной ткани – нейроспецифических белков NSE как маркера повреждения нейронов и S100B, отражающего повреждение глиальных клеток и гематоэнцефалического барьера [17–19].

Как видно из полученных в нашем исследовании результатов, моделирование ишемии головного мозга сопровождается выраженным увеличением концентрации нейроспецифических белков в плазме крови, что подтверждает повреждение нейронов и структур гематоэнцефалического барьера. Наблюдается средняя корреляция сывороточной концентрации нейроспецифических белков с летальностью экспериментальных животных.

При назначении цитиколина в постишемическом периоде практически не отмечается улучшения неврологического дефицита и значимых изменений концентрации NSE и S100B в плазме крови в сравнении с контрольной группой. Отсутствие статистически значимых различий с контрольной группой возможно связано с тем, что препарат вводился в относительно короткий период после ишемии, в то время как для оценки репаративных эффектов требуется более длительный период наблюдения [10].

Более эффективно с целью нейропротекции, по данным неврологического тестирования и определения содержания сывороточных нейроспецифических белков, использование цитиколина с профилактической целью путем его однократного введения за 60 мин до моделирования ишемии головного мозга. Более выраженное защитное действие цитиколина при этом нельзя однозначно объяснить его влиянием на синтез фосфолипидов. Логичным объяснением данного явления может быть активация метаболитами цитиколина (в частности, уридином) специфических P2Y-рецепторов (P2Y₂, P2Y₆) на мембранах нервных клеток [11, 15, 16]. Однако данное предположение нуждается в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое назначение цитиколина, в сравнении с его лечебным действием, при моделировании транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс сопровождается меньшей степенью неврологических нарушений, снижением летальности и уменьшением выраженности ишемического повреждения головного мозга по данным оценки уровня нейроспецифических белков в плазме крови. Это создает предпосылки для дальнейших клинических исследований эффективности профилактического назначения цитиколина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2002; 1: 3–7.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии Consilium Medicum (Прил.). 2005; 1: 10–2.
3. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. Crit Care 2015; 19 (1): 186. DOI: 10.1186/s13054-015-0887-8
4. Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А. и др. Малоинвазивная модель фокальной ишемии головного мозга у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001; 64 (4): 63–7.
5. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci 2013; 3 (3): 1395–414. DOI: 10.3390/brainsci3031395
6. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18 (2): 336–45. DOI:10.1016/j.nbd.2004.10.006
7. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. Stroke 2012; 43: 1931–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654806
8. Bustamante A, Giralte D, Garcia-Bonilla L et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012; 123 (2): 217–25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
9. Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2016; 116 (2): 71–5. DOI: 10.17116/jnevro20161162171-75
10. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. CNS Drugs 2014; 28 (3): 185–93. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8
11. Cansev M, Minbay Z, Goren B et al. Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neurosci Lett 2013; 542: 65–70. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.035
12. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17 (Suppl. B): 1–54.
13. Mir C, Clotet J, Aledo R et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci 2003; 20 (1): 53–60. DOI: 10.1385/JMN:20:1:53
14. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–7. DOI: 10.2147/CIA.S38420
15. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. Restor Neurol Neurosci 2015; 33 (5): 777–84. DOI: 10.3233/RNN-150549
16. Von Kügelgen I, Hoffmann K. Pharmacology and structure of P2Y receptors. Neuropharmacology 2016; 104: 50–61. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.030
17. Cheng F, Yuan Q, Yang J et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9 (9): e106680. DOI: 10.1371/journal.pone.0106680
1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Neiroprotektivnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. Atmosfera. Nervnye bolezni. / Neuroprotective therapy of ischemic stroke. Atmosfera. Nervous diseases. 2002; 1: 3–7. [in Russian]
2. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiologiya insul'ta v Rossijskoj Federacii / Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Sistemnie Hypertension. Consilium Medicum (Suppl.). 2005; 1: 10–2. [In Russian]
3. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. Crit Care 2015; 19 (1): 186. DOI: 10.1186/s13054-015-0887-8
4. Sufianova G.Z., Usov L.A., Sufianov A.A. et al. Maloinvazivnaya model' fokal'noj ishemii golovnogogo mozga u krys. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya / Minimum-invasive model of the rat brain focal ischemia. Eksp Klin Farmakol. 2001; 64 (4): 63–7. [in Russian]
5. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci 2013; 3 (3): 1395–414. DOI: 10.3390/brainsci3031395
6. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18 (2): 336–45. DOI:10.1016/j.nbd.2004.10.006
7. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. Stroke 2012; 43: 1931–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654806
8. Bustamante A, Giralte D, Garcia-Bonilla L et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012; 123 (2): 217–25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
9. Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2016; 116 (2): 71–5. DOI: 10.17116/jnevro20161162171-75
10. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. CNS Drugs 2014; 28 (3): 185–93. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8
11. Cansev M, Minbay Z, Goren B et al. Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neurosci Lett 2013; 542: 65–70. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.035
12. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17 (Suppl. B): 1–54.
13. Mir C, Clotet J, Aledo R et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci 2003; 20 (1): 53–60. DOI: 10.1385/JMN:20:1:53
14. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–7. DOI: 10.2147/CIA.S38420
15. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. Restor Neurol Neurosci 2015; 33 (5): 777–84. DOI: 10.3233/RNN-150549
16. Von Kügelgen I, Hoffmann K. Pharmacology and structure of P2Y receptors. Neuropharmacology 2016; 104: 50–61. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.030
17. Cheng F, Yuan Q, Yang J et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9 (9): e106680. DOI: 10.1371/journal.pone.0106680

18. *Kanavaki A, Spengos K, Moraki M et al.* Serum Levels of S100B and NSE Proteins in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia as Biomarkers of Brain Ischemia and Cerebral Vasculopathy. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (12): E2724. DOI: 10.3390/ijms18122724
19. *Strathmann FG, Schulte S, Goerl K et al.* Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clin Biochem* 2014; 47 (10–11): 876–88. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.028
18. *Kanavaki A, Spengos K, Moraki M et al.* Serum Levels of S100B and NSE Proteins in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia as Biomarkers of Brain Ischemia and Cerebral Vasculopathy. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (12): E2724. DOI: 10.3390/ijms18122724
19. *Strathmann FG, Schulte S, Goerl K et al.* Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clin Biochem* 2014; 47 (10–11): 876–88. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.028

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Суфианова Галина Зиновьевна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, глав. врач ФГБУ ФЦН, зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-0825>

Хлесткина Мария Сергеевна, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Машкин Андрей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, зам. глав. врача по перспективному развитию ФГБУ ФЦН, профессор кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-2818>

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Galina Z. Sufianova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pharmacology Department, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Albert A. Sufianov, Doctor of Medicine, Professor, Chief of the Federal Center of Neurosurgery, Head of the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Andrei G. Shapkin, Ph.D. in Medicine, neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-0825>

Maria S. Khlestkina, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Andrei M. Mashkin, Doctor of Medicine, Professor, Deputy chief doctor Federal Center of Neurosurgery; professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-2818>

Rinat A. Sufianov, Assistant Professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>