

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

УДК 615.217.34
DOI 10.25694/URMJ.2018.04.131

Таргетное воздействие цитиколина на ключевые звенья процессов повреждения нервной ткани

1. ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; 2. ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России, г. Тюмень; 3. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва;

Khlestkina M.S., Sufianova G.Z., Shapkin A.G., Sufianov A.A.

Target effects of cytikoline on key elements of nervous tissue damage process

Резюме

Основной современный подход к фармакологической коррекции патобиохимических нарушений при повреждении нервной ткани - применение лекарственных средств с плейотропными эффектами: нейрорепаративным, нейропротективным и возможностью модулировать механизмы нейропластичности. Целевым воздействием на ключевые звенья процессов повреждения нервной ткани различного генеза из группы нейропротекторов обладает препарат цитиколин — аналог естественного эндогенного мононуклеотида цитидин-5-дифосфохолина. Клиническое применение этого препарата оправдано центральными фармакологическими эффектами, поэтому цитиколин рекомендован, как средство выбора для лечения цереброваскулярных заболеваний. Механизмы развития эффектов цитиколина изучены недостаточно и рассматриваются преимущественно в рамках его влияния на синтез фосфолипидов в мембранах нейронов и участия холина в нейрохимических процессах. Перспективным и актуальным направлением является исследование рецепторных мишеней в механизмах нейропротекторного и нейрорепаративного эффектов этого препарата.

Ключевые слова: цитиколин, нейропротекция, нейрорепарация, нейромодуляция

Summary

The main modern approach to pharmacological correction of pathobiochemical disorders in the damage of nervous tissue is the use of drugs with pleiotropic effects: neuroreparative, neuroprotective and the ability to modulate the mechanisms of neuroplasticity. The target effect on the key links in the processes of damage to the nervous tissue from the group of neuroprotectors is citicoline, an analog of the natural endogenous mononucleotide cytidine-5-diphosphocholine. The clinical use of this drug is justified by central pharmacological effects, so citicoline is recommended as a means of choice for the treatment of cerebrovascular diseases. Mechanisms for the development of citicoline effects have not been studied sufficiently and are considered primarily in the context of its effect on the synthesis of phospholipids in neuronal membranes and the participation of choline in neurochemical processes. A promising and topical direction is the study of receptor targets in the mechanisms of neuroprotective and neuroreparative effects of this drug.

Key words: citicoline, neuroprotection, neuroreparation, neuromodulation

Введение

Повреждение клеточных мембран и нарушение метаболизма фосфолипидов играют важную роль в патогенезе целого ряда патологических состояний головного мозга: острой и хронической ишемии, церебральной гипоксии, черепно-мозговой травмы, отека головного мозга, а также некоторых нейродегенеративных заболеваний: сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [1, 2]. Основной современный подход к фармакологической коррекции патобиохимических нарушений при поврежде-

нии нервной ткани - применение лекарственных средств с плейотропным действием, включающем нейрорепаративный и нейропротективный эффекты и модулирование нейропластичности [3, 4, 5]. Таргетным воздействием на ключевые звенья процессов повреждения нервной ткани гипоксического, ишемического, травматического или другого генеза обладает 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 [6]. Химическая структура цитиколина представлена на рис. 1.

Цитиколин был выделен Kennedy и коллегами в 1955 г. и синтезирован в 1956 г., с тех пор успешно исследуется как перспективное лекарственное средство для терапии заболеваний нервной системы, в том числе и ишемического генеза [7, 8, 9].

В организме ЦДФ-холин образуется из цитидин-5'-трифосфата (ЦТФ) и холинфосфата в результате обратимой реакции, катализируемой холинфосфат-цитидилтрансферазой [6, 10]. Впоследствии ЦДФ-холин соединяется с диацилглицерином, образуя фосфатидилхолин, который участвует в трех важных путях метаболизма: синтезе фосфолипидов через фосфорилхолин, синтезе ацетилхолина и окислении до бетаина, который служит донатором метиловых групп [9, 11]. Образование эндогенного цитиколина из холина – это ограниченный процесс на прямую зависящий от синтеза фосфотидилхолина.

Экзогенный цитиколин, независимо от пути введения вне ЦНС превращается в два основных циркулирующих метаболита - цитидин и холин. В ходе дальнейших метаболических превращений фракция цитидина превращается в уридин. Циркулирующие в плазме крови пиримидины (цитидин и уридин) транспортируются через гематоэнцефалический барьер с помощью натрий-зависимых транспортеров- CNT1-3 [12, 13, 14], при этом, наибольшее сродство к уридину обнаружено именно у CNT-2 [15]. Нейроны и глиальные клетки также принимают уридин из внеклеточного пространства через нуклеозид- транспортеры [16, 17]. В головном мозге происходит повторный ресинтез цитидин- 5-дифосфохолина при участии фермента холинфосфат-цитидилтрансферазы: уридин трансформируется в уридин-5-трифосфат (УТФ), а затем в цитидин-5-трифосфат (ЦТФ). Кроме того последние необходимы для образования РНК и ДНК [18, 19]. Учитывая, что концентрация уридина в ЦНС превалирует над другими пиримидиновыми основаниями [20], предполагается, что цитиколин, кроме непосредственного участия в метаболизме фосфолипидов, может является пролекарством, т.е. часть его эффектов связана с повышением в головном мозге концентрации уридина со стимуляцией специфических пиримидиновых рецепторов [6], что в конечном итоге может объяснять нейропротекторный и репаративный эффекты за счет подавления вторичных механизмов ишемического повреждения нейронов, увеличения дифференцировки нервных клеток и образования новых связей [21, 22, 23].

В настоящее время, несмотря на недостаточно изученные механизмы, в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показан выраженный нейропротекторный и нейрорепаративный потенциал цитиколина [24, 25].

Защитное действие цитиколина описано на различных моделях повреждения нервной ткани (гипоксии, ишемии, травматическое повреждение). Было показано влияние этого препарата на развитие глутаматной экс-

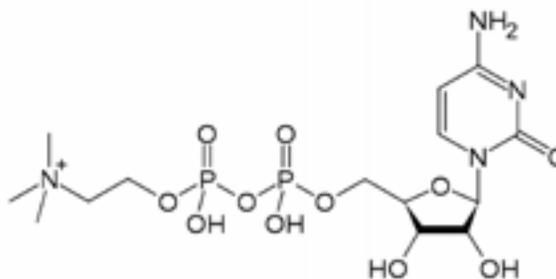


Рис. 1. Химическая структура цитидин-5-дифосфохолина

айтотоксичности за счет снижения выделения глутамата и увеличения его обратного захвата при острой ишемии. В раннем и позднем постишемическом периодах цитиколин, наоборот, увеличивал концентрацию глутамата, тем самым способствуя улучшению когнитивных функций и нейропластичности [26, 27]. Согласно данным литературы, цитиколин, кроме прямого репаративного и нейропротекторного действия, ингибирует некоторые внутриклеточные сигналы, участвующие в отсроченной гибели клеток при ишемии [28]. В целом ряде экспериментов продемонстрировано влияние ЦДФ-холина на процессы активации нейроглии, усиление постишемического нейрогенеза, ангиогенеза и нейропластичности [28, 29, 30]. Восстанавливая функционирование мембранной натрий-калиевой и митохондриальной аденозинтрифосфатазы, цитиколин нормализует энергетические процессы в митохондриях [31]. Помимо этого, ЦДФ-холин вовлечен в процессы синтеза ацетилхолина, дефицит которого имеет большое значение в развитии расстройств нейромедиаторного баланса при нейродегенеративных заболеваниях и когнитивных нарушениях [32]. В исследованиях на животных цитиколин показал свою биологическую активность, улучшая репарацию после ишемического повреждения нейронов, в том числе и за счет повышения содержания ацетилхолина [33]. Цитиколин также модулирует нейротрансмиссию ряда катехоламинов. В частности, ЦДФ-холин увеличивает уровни норадреналина в коре и гипоталамусе, а также дофамина в полосатом теле [34]. Исследователями отмечено, что повышение синтеза дофамина может быть связано с воздействием цитиколина на активность тирозингидроксилазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза дофамина [35]. У животных с возрастными изменениями головного мозга цитиколин увеличивал высвобождение дофамина, приводил к улучшению обучения и памяти, предотвращая развитие когнитивных нарушений на модели хронической церебральной гипоперфузии у крыс [36, 37]. Также ЦДФ-холин увеличивал содержание серотонина в церебральной коре, стриатуме и гипоталамусе [38].

В клинической практике, согласно выводам многочисленных метаанализов [39] цитиколин является препаратом выбора для лечения цереброваскулярных заболеваний, особенно в его хронической форме, поскольку его клиническое применение оправдано фармакологическими эффектами, которые он оказывает на центральную нервную систему.

Дополнительно необходимо отметить антиагрегантные свойства цитиколина [30], что может иметь преимущество при лечении сосудистых заболеваний ЦНС. В ряде работ на модели острой боли отмечены антиноцицептивные эффекты ЦДФ-холина, реализуемые путем модуляции супраспинальных опиоидных и GABA рецепторов [22]. А также описаны его анксиолитический, антидепрессивный [40] и противосудорожный [7] эффекты, выявлена способность влиять на процессы сна как промоутер [41].

Заключение

Таким образом, можно сделать выводы, что цитиколин улучшает энергетический метаболизм мозга, модулирует центральную нейротрансмиссию и активирует процессы репарации клеток. Большинство исследователей, как в эксперименте, так и в клинике продемонстрировали, что длительное лечение цитиколином в постишемическом периоде приводит к улучшению функционального и морфологического восстановления за счет преимущественного влияния на синтез фосфолипидов в мембранах нейронов и участия холина в нейрохимиче-

ских процессах. Малоизученными остаются вопросы об нейропротекторной эффективности профилактического (до ишемии) назначения цитиколина и исследование его потенциальных рецепторных мишеней. ■

Суфианова Г.З., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. **Шапкин А.Г.**, к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, врач-нейрохирург ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии (г. Тюмень) Минздрава России. **Хлёткина М.С.**, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. **Суфианов А.А.**, д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии (г. Тюмень) Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии ФГАОВ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор, ответственный за переписку - Суфианова Г.З., 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Кафедра фармакологии Тел. 8(3452)200534, e-mail: sufarm@mail.ru

Литература:

1. Scheinberg P. *The biologic basis for the treatment of acute stroke. Neurology* 1991; 41: 1867-73.
2. Суфианова Г.З., Шапкин А.Г. *Повреждение нервной ткани: механизмы, модели, методы оценки. М: Издательство РАМН; 2014.*
3. Candelario-Jalil E. *Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10(7):644-54.
4. Cansev M., Wurtman R.J., Sakamoto T., Ulus I.H. *Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. Alzheimers Dement.* 2008;4(1, Suppl 1):S153-68.
5. Morton C.C., Aitchison A.J., Gehrig K., Ridgway N.D. *A mechanism for suppression of the CDP-choline pathway during apoptosis. J Lipid Res.* 2013; 54(12):3373-84
6. Grieb P. *Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. CNS Drugs.* 2014; 28(3): 185-93.
7. Borbely A. A., Tobler I. *Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. Physiol Rev.* 1989; 69(2): 605-70.
8. Zaleska M.M., Mercado M.L., Chavez J., Feuerstein G.Z., Pangalos M.N., Wood A. *The development of stroke therapeutics: promising mechanisms and translational challenges. Neuropharmacology.* 2009;56(2):329-41.
9. Kennedy E.P., Weiss S.B. *The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids. J Biol Chem.* 1956; 222(1):193-214.
10. Li Z., Vance D.E. *Phosphatidylcholine and choline homeostasis. J Lipid Res.* 2008;49(6):1187-94.
11. Шавловская О.А. *Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии. Практикующий врач сегодня.* 2012; 3: 39-44.
12. Rose J. B., Coe I. R. *Physiology of nucleoside transporters: back to the future. Physiology (Bethesda).* 2008 Feb;23:41-8.
13. King A. E., Ackley M. A., Cass C. E., Young J. D., Baldwin S. A. *Nucleoside transporters: from scavengers to novel therapeutic targets. Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(8): 416-25.
14. Cansev M. *Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. Brain Res Rev.* 2006;52(2):389-97.
15. Zhang J., Smith K.M., Tackaberry T. et al. *Uridine binding and transportability determinants of human concentrative nucleoside transporters. Mol Pharmacol.* 2005;68(3):830-9.
16. Guillen-Gomez E., Calbet M., Casado J., de Lecea L., Soriano E., Pastor-Anglada M., Burgaya F. *Distribution of CNT2 and ENT1 transcripts in rat brain: selective decrease of CNT2 mRNA in the cerebral cortex of sleep-deprived rats. Neurochem.* 2004; 90(4): 883-93.
17. Nagai K., Nagasawa K., Fujimoto S. *Transport mechanisms for adenosine and uridine in primary-cultured rat cortical neurons and astrocytes. Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334(4):1343-50.
18. Genchev D. D., Mandel P. *CTP synthetase activity in neonatal and adult rat brain. Neurochem.* 1974; 22(6):1027-30.
19. Lecca D., Ceruti S. *Uracil nucleotides: From metabolic intermediates to neuroprotection and neuroinflammation. Biochem Pharmacol.* 2008; 75(10):1869-81.

20. Traut T. W. *Physiological concentrations of purines and pyrimidines.* *Mol Cell Biochem.* 1994;140(1):1-22.
21. Dobolyi A., Juhasz G., Kovacs Z., Kardos J. *Uridine function in the central nervous system.* *Curr Top Med Chem.* 2011; 11(8): 1058-67.
22. Каркищенко Н.Н., Страдомский Б.В. *Психофармакологические свойства эндогенных пиримидиновых нуклеозидов.* *Хим. фарм. журнал.* 1991; 25: 4-6.
23. Connolly G.P. *Abnormal pyrimidine metabolism is the basis of some neurological diseases.* *Trends Pharmacol Sci.* 1998 Jul;19(7):252.
24. Cotroneo A.M., 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.
25. Мушба А.В., Иванова Д.С., Виноградов О.И. *Влияние цитиколина на эффективность восстановительных мероприятий у больных с ишемическим инсультом.* *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(2):71-75.
26. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J. et al. *Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats.* *Stroke.* 2012; 43(7): 1931–40.
27. Ulus I.H., Wurtman R.J., Mauron C., Blusztajn J.K. *Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum.* *Brain Res.* 1989;484(1-2):217-27.
28. Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. *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.
29. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. *A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke.* *Neurobiol. Dis.* 2007; 26(1): 105–11.
30. Gutierrez-Fernandez M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B. et al. *CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke.* *Neurochem Int.* 2012; 60(3): 310–7.
31. Kitazaki T., Ohta Y., Tsuda M. *Inhibition of membrane-associated phospholipase A2 by CDP-choline.* *Jpn Pharmacol Ther* 1985; 13: 159-64.
32. Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P. *Effect of CDPcholine on brain acetylcholinesterase and Na⁺/K⁺-ATPase in adult rats.* *Clin Biochem.* 2000; 33(5):351–7.
33. Giralt D, Garcia-Bonilla L, Campos M, Sosti V, Rosell A, Montaner J. *Selecting the optimal dose of citicoline treatment in animal models of focal cerebral ischaemia through a meta-analysis.* *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29: 16.
34. Cansev M., Ilcol Y.O., Yilmaz M.S., Hamurtekin E., Ulus I.H. *Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations.* *Auton Autacoid Pharmacol.* 2008 Jan;28(1):41-58.
35. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. *Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDPcholine administration.* *Biochem Pharmacol.* 1981; 30(5): 539–41.
36. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. *Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain betaamyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats.* *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1999;21(8):535–40.
37. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. *Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion.* *J Clin Neurol.* 2009;5(1):33-8.
38. Mir C., Clotet J., Aledo R. *CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons.* *J Mol Neurosci.* 2003; 20(1): 53–60.
39. Hamurtekin E., Bagdas D., Gurun M.S. *Possible involvement of supraspinal opioid and GABA receptors in CDPcholine-induced antinociception in acute pain models in rats.* *Neurosci Lett.* 2007; 420(2):116–21.
40. Piccoli F., Camarda R., Bonavita V. *The brain nucleotide pattern of the rat after injection of uracil, uridine and uridine phosphate.* *Acta Neurol (Napoli).* 1971 Jan-Feb;26(1):109-17.
41. Inoue S. *Sleep and sleep substances.* *Brain Dev.* 1986; 8(4): 469-73.