

Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований

С.А. Ключников

Обзор посвящен применению в неврологии одного из наиболее хорошо изученных и известных в мире нейропротекторов – Цераксона (цитиколина). Освещены основные фармакологические свойства цитиколина и механизмы его терапевтического действия, приведены результаты многочисленных экспериментальных исследований влияния цитиколина на ишемию и гипоксию мозга, травматическое повреждение и отек мозговой ткани, когнитивные функции, разнообразные нейротрансмиттерные системы. Описаны результаты клинических испытаний цитиколина в ангионеврологии и нейротравматологии, освещено применение цитиколина для лечения когнитивных нарушений инволюционного и сосудистого генеза, наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. Приводятся данные о новейших многоцентровых плацебоконтролируемых испытаниях препарата при остром инсульте и черепно-мозговой травме.

Ключевые слова: фосфолипиды, Цераксон, повреждение клеточных мембран, апоптоз, нейродегенерация, нейропротекция, нейропластичность, инсульт, отек мозга, черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера.

Важнейшими структурными компонентами нейронов и глиальных клеток, как и любых других клеток всех живых организмов, являются мембраны, выполняющие весьма разнообразные функции (барьерную, транспортную, механическую, функцию компартментализации и т.д.). Клеточные мембраны отличаются высоким метаболизмом, обусловленным ферментной активностью встроенных в них энзимных комплексов, которые обеспечивают функционирование рецепторов [125]. Наконец, клеточные мембраны нейронов обладают способностью генерировать биопотенциалы и проводить нервные импульсы, осуществляя нейротрансмиссию [93, 125].

Важнейшей составной частью мембран являются фосфолипиды (фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидилэтаноламин и др.) [94]. Гомеостаз фосфолипидов поддерживается высокой скоростью и непрерывностью их синтеза, что обеспечивает сохранность и быструю репарацию клеточных мембран. При многих патологических состояниях метаболизм фосфолипидов резко снижается, что нередко является ключевым моментом для формирования “порочных кругов” и приводит к развитию целого каскада патофизиологических реакций [68]. Так, повреждение нейрональных мембран и снижение пула фосфолипидов играют важнейшую роль в развитии вазогенного и травматиче-

ского отека головного мозга, ишемии и гипоксии мозга, нейродегенерации и нарушений когнитивных функций [17, 31, 51, 65, 74–77, 81, 83, 95, 97, 131, 163]. Установлено, что нарушения метаболизма фосфолипидов и повреждение клеточных мембран лежат в основе развития эксайтотоксического каскада и запуска механизмов “программируемой” гибели клеток (апоптоза) [45, 56, 100, 109]. Таким образом, становится ясной необходимость фармакологической коррекции нарушений метаболизма фосфолипидов с помощью препаратов, способных оказывать репаративное и нейропротективное действие, модулировать механизмы нейропластичности [40, 41, 138, 169]. Одним из таких препаратов является Цераксон (международное непатентованное название – цитиколин), разработанный испанской фармацевтической группой Ferrer International S.A. Цитиколин – эндогенный мононуклеотид цитидин-5'-дифосфо-

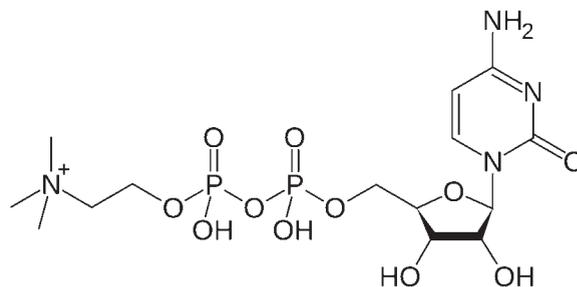


Рис. 1. Химическая структура цитидин-5'-дифосфолина (цитиколина).

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН, Москва.

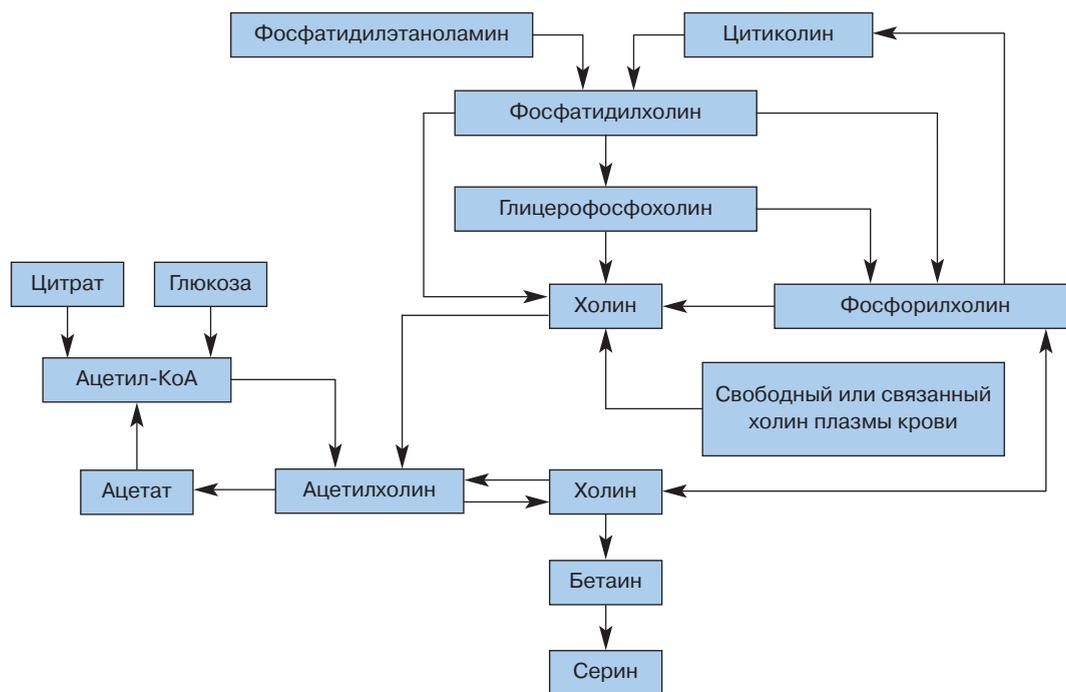


Рис. 2. Метаболизм цитиколина, холина, ацетилхолина и фосфолипидов (по [143], с изменениями).

холин (рис. 1), участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, причем образование цитиколина из фосфорилхолина является реакцией, лимитирующей скорость синтеза фосфатидилхолина [46, 94, 117, 157]. Кроме того, цитиколин важен для синтеза ацетилхолина и может ограничивать уровень последнего. На рис. 2 показано место цитиколина в биосинтезе фосфолипидов клетки и метаболизме ацетилхолина.

Фармакологические свойства цитиколина исследуются на протяжении более чем 40 лет, изучаются его фармакокинетика, токсичность, тератогенность, влияние на различные патологические процессы. Следует подчеркнуть, что, поскольку цитиколин является эндогенным соединением, достоверное фармакокинетическое исследование выполнить невозможно в связи со сложностью количественного определения экзогенного и эндогенного пулов цитиколина. Тем не менее показано, что биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова [15]. Выявлено, что цитиколин в плазме крови сразу же переходит в холин и цитидин; последний после ряда химических трансформаций превращается в нейронах мозга в цитидинтрифосфат [107, 164]. После введения цитиколин быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре большого мозга, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [61, 96, 107, 137]. Препарат практически нетоксичен, тератогенных свойств не выявлено, хотя контролируемые исследования не проводились [141].

Опубликованы результаты многочисленных экспериментальных работ, направленных на изучение влияния ци-

тиколина на гипоксию и ишемию мозга, которые являются одной из ключевых причин повреждения клеточных мембран. На лабораторных животных (крысах, собаках, кошках, морских свинках и др.) установлено, что цитиколин в условиях острой гипоксии и ишемии мозга стабилизирует уровни дофамина и норадреналина в мозге, ослабляя гемодинамические эффекты, вызванные гипоксией, оказывает нейрометаболическое действие, улучшая энергетический метаболизм головного мозга, активно встраивается в поврежденные клеточные мембраны [16, 32, 33]. В различных исследованиях было выявлено, что цитиколин препятствует распаду клеточных мембран во время ишемии мозга, увеличивая синтез структурных фосфолипидов, оказывает нейропротективное действие [57, 84, 87, 118, 130]. Всё это приводит к уменьшению объема ишемического повреждения при экспериментальном инфаркте мозга [11]. В исследовании M.E. Tornos et al. изучено антитоксическое действие цитиколина в экспериментальной модели гипоксии, вызванной цианидом калия [156]. Скармливание цитиколина лабораторным животным в течение 4 дней до индукции гипоксии оказывало защитное действие: получавшие препарат животные выживали достоверно дольше. Авторы связали данный феномен с активацией энергетического метаболизма и повышением активности митохондриальной цитохромоксидазы в головном мозге, вызванными данным препаратом. O. Hurtado et al. установили, что цитиколин достоверно увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ) в мозге как у контрольных животных, так и у животных с ишемией, причем увеличение уровня АТФ коррелировало с положительным влиянием препарата на транспорт глутамата, оказывая, таким образом, антиэксцитотоксическое действие [85]. В другом недавнем исследо-

вании этих авторов, как и в работах других исследователей, показано влияние цитиколина на нейропластичность после экспериментального инсульта, которое способствовало восстановлению двигательных и когнитивных навыков у животных [63, 79, 86]. В ряде экспериментов выявлено синергичное действие цитиколина с другими нейропротекторами и тромболитиками, что вызывало уменьшение зоны ишемического повреждения [26, 28]. Цитиколин хорошо взаимодействовал с МК-801 (дизоцилпином), основным фактором роста фибробластов, ламотриджином, нимодипином. А. Shuaib et al. показали, что нейропротективное действие цитиколина значительно усиливалось при добавлении тромболитика урокиназы [146]. Сравнительно недавно было установлено, что цитиколин оказывает нейропротективное действие при нейротоксическом поражении, вызванном воздействием каиновой кислоты на клетки сетчатки глаза [122, 123]. В ряде работ продемонстрировано, что цитиколин оказывает благоприятное действие при экспериментальной хронической церебральной гипоксии и ишемии, уменьшает агрегацию тромбоцитов, подавляет проявления апоптоза, снижая экспрессию прокаспаз и действуя на другие механизмы [80, 98, 99, 103, 111, 133]. В одном из последних исследований R. Jambou et al. (2009) выявлен благоприятный эффект цитиколина в лечении церебральных проявлений тяжелых форм малярии [90].

Ряд исследований посвящены действию цитиколина при экспериментальной травме и отеке головного мозга. Так, в исследовании M. Le Poncin-Lafitte et al. установлено, что препарат снижает проявления вазогенного отека мозга и восстанавливает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [101]. В эксперименте M. Yasuhara et al. показано, что цитиколин уменьшает порог активации мозга (по данным электроэнцефалографии) и порог мышечной разрядки, что весьма ценно для лечения травм мозга в плане влияния на сознание и моторную функцию пирамидной системы [166]. В ряде исследований отмечается положительное влияние цитиколина на течение травматической комы, контузии мозга, эпидуральной гематомы, криогенного отека мозга [18, 19, 52, 119]. Положительный эффект цитиколина при отеке головного мозга обусловлен восстановлением включения ферментов в клеточные мембраны и усилением их активности, а также уменьшением проникновения воды в паренхиму головного мозга, нормализацией трансмембранного транспорта натрия, калия, воды и белков как на уровне ГЭБ, так и на уровне нейронов и глии. Благоприятное действие цитиколина при мозговых травмах также связано с его способностью блокировать процессы апоптоза, активировать энергетический метаболизм клеток, в том числе за счет усиления захвата и метаболизма глюкозы, влиять на нейропластичность, оказывать нейропротективное действие [162]. А. Menku et al. показали потенциальный антиоксидантный эффект комбинации пропофола и цитиколина при экспериментальной травме мозга у крыс [113]. Продемонстрировано более быстрое восстановление когнитивных функций после тя-

желой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [64]. Кроме того, изучалось действие цитиколина при экспериментальной спинальной травме, травме зрительного нерва, восстановлении после хирургических операций на периферических нервах [39, 121, 142, 158]. Результаты экспериментальных исследований действия цитиколина при травмах и отеке мозга свидетельствуют о несомненной пользе этого препарата и необходимости его включения в комплексную схему интенсивного и восстановительного лечения данной тяжелой патологии.

Особый интерес представляет экспериментальное изучение действия цитиколина на нейротрансмиттерные системы, в частности на центральную дофаминергическую передачу. Показано, что цитиколин достоверно увеличивает концентрацию дофамина в полосатом теле, что связывают с увеличением активности тирозингидроксилазы (фермента, лимитирующего скорость синтеза дофамина), приводящим к подавлению обратного захвата дофамина в синапсе [110, 135]. Снижение обратного захвата дофамина синапсом С. Saligaut et al. объясняют структурным изменением нейрональных мембран на уровне фосфолипидов [135]. Этими же авторами экспериментально продемонстрировано усиление активности леводопы на фоне введения цитиколина [134]. Представляют интерес данные S. Stanzani, установившего в эксперименте на крысах, что цитиколин оказывает нейропротективное действие на черную субстанцию, защищая эту область от поражений, вызванных пероксидазой хрена [150]. Трофическое и нейропротективное действие цитиколина в отношении nigrostriатных дофаминергических нейронов было также выявлено в работах других авторов [91, 92, 126]. Изучалось действие цитиколина и в отношении других нейротрансмиттеров. M. Cansev et al. обнаружили увеличение плазменных концентраций адреналина и норадреналина под влиянием цитиколина [42]. Выявлена способность цитиколина вызывать центральную холинергическую активацию [44, 88, 153]. Помимо этого цитиколин влияет и на другие нейротрансмиттерные системы, в частности на серотонин, глутамат, ГАМК-рецепторы и опиоидные рецепторы, оказывает антигипералгический эффект при невропатических болях в эксперименте [29]. Несомненно, нас ждут новые исследования, посвященные нейрохимии цитиколина.

Учитывая многообразное действие цитиколина на клетки мозга и их функции, предпринимались эксперименты по изучению влияния препарата на когнитивные функции, включая память, обучаемость и др. В частности, в экспериментальной модели когнитивного дефицита у крыс, вызванного гипобарической гипоксией, цитиколин частично восстанавливал у животных способность к обучению [136]. Выявлено, что цитиколин может уменьшать когнитивный дефицит на фоне хронической церебральной гипоперфузии как модели сосудистой деменции у человека [103, 151]. Кроме того, был проведен ряд исследований, показавших благоприятное действие цитиколина на когнитивные функции у животных пожилого возраста, что связывают с увели-

чением под влиянием препарата холинергической трансмиссии и улучшением метаболизма фосфолипидов [35, 60, 73, 155]. Учитывая также способность цитиколина благоприятно влиять на нейропластичность, модулировать нейротрансмиттерные системы, оказывать нейропротективный эффект, было предложено использовать препарат при некоторых нейродегенеративных заболеваниях (болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера) и в гериатрии. В то же время результаты единственного исследования нейропротективного действия цитиколина на экспериментальной фенотипической модели болезни Гентингтона, воспроизводящей нейрометаболический дефект и эксайтотоксическую реакцию, не подтвердили потенциальную пользу применения препарата при данном наследственном нейродегенеративном заболевании [114].

Клинический опыт применения цитиколина в неврологии имеет многолетнюю историю. Одни из первых исследований цитиколина при церебральной ишемии, в которых была показана его эффективность, были проведены в Японии в конце 1960-х годов, непосредственно после того, как цитиколин стал доступен в качестве лекарственной формы [112, 115]. Позднее Т. Hazama et al. установили, что терапия цитиколином в дозе 1000 мг/сут в течение 8 нед эффективнее в сравнении с использованием плацебо в восстановлении моторной функции нижних конечностей после ишемического инсульта [82]. Первое двойное слепое многоцентровое плацебоконтролируемое исследование по изучению действия цитиколина при инфаркте мозга было также проведено в Японии в 1988 г. [154]. Клинические испытания проводились в 63 центрах по всей Японии с включением 272 пациентов, которым внутривенно вводился 1 г/сут цитиколина или плацебо в течение 14 дней. Было продемонстрировано, что цитиколин эффективен для лечения острого инсульта и дает меньше осложнений, чем плацебо. Сходные результаты были также получены позднее в исследовательских центрах других стран [21, 70]. В 1997 г. в США было начато первое двойное слепое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с применением перорального цитиколина для лечения острого ишемического инсульта и оценкой эффективности различных доз [48]. Сравнивали 3 дозы цитиколина (500, 1000 и 2000 мг перорально), всего в исследование было включено 259 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии в течение 24 ч от появления первых симптомов. Результаты исследования свидетельствовали о клинической эффективности перорального приема цитиколина в плане восстановления нарушенных функций, причем доза 500 мг, по мнению исследователей, являлась наиболее эффективной и оправданной. Сходные данные были получены этой же исследовательской группой и в более поздней работе [50]. Еще одно крупное исследование по изучению эффективности перорального приема цитиколина при ишемическом инсульте было проведено в США в 2000–2001 годах (ЕССО 2000) и включало 899 пациентов с инсультом умеренной и тяжелой степени [49]. Пациенты

принимали цитиколин в дозе 2 г/сут в течение 6 нед. В группе цитиколина по сравнению с группой плацебо была отмечена тенденция к достижению полного неврологического восстановления и существенно менее частое ухудшение течения заболевания. В ряде исследований, включая и ЕССО, оценивалось влияние цитиколина на объем очага поражения при инфаркте мозга, что стало возможным благодаря появлению новейших методов нейровизуализации (Т2-взвешенная, диффузионно- и перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография) [49, 159, 160]. Результаты исследований были неоднозначными, однако в целом у большего числа пациентов, леченных цитиколином, отмечалось уменьшение объема поражения, достоверно коррелировавшее с клиническим улучшением. В 2009 г. в Южной Корее было закончено отдельное исследование по изучению безопасности применения цитиколина при остром ишемическом инсульте, в котором была показана отличная переносимость препарата с минимумом побочных эффектов (всего 0,73% у 4191 пациента, леченного цитиколином) [47]. В последние годы появились также первые данные об эффективности цитиколина при первичных мозговых кровоизлияниях, свидетельствующие о том, что препарат может играть важную роль в лечении этой острой церебральной патологии [20, 89, 145]. Клинические исследования эффективности действия цитиколина при острой сосудистой цереброваскулярной патологии и в постинсультном восстановительном периоде проводились и в России [1, 3–8]. Результаты метаанализа испытаний цитиколина при инсультах были обобщены в ряде обзоров, сделаны выводы об адекватности назначения цитиколина при данной патологии, его безопасности и хорошей переносимости пациентами [59, 139, 140, 161]. Цитиколин является единственным нейропротектором, включенным в Европейские рекомендации 2008 г. по лечению инсульта [78]. В настоящее время в 59 центрах Испании, Германии и Португалии завершено набор пациентов (всего 2298) в крупнейшее многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование ICTUS по оценке эффективности лечения цитиколином (1 г/сут внутривенно в течение 3 дней с переходом на пероральный прием препарата в эквивалентной дозе до 6 нед) острого среднетяжелого и тяжелого ишемического инсульта [34]. Исследование ICTUS явилось одним из самых значительных по своему объему испытаний нейропротектора при инсульте. Первые предварительные его итоги свидетельствовали о несущественном различии результатов терапии в группах цитиколина и плацебо, однако эффект препарата был более выраженным в подгруппах пациентов старше 70 лет, с умеренной тяжестью инсульта, а также не получавших сопутствующее лечение тканевым активатором плазминогена. Подведения же окончательных итогов исследования после детального анализа данных с нетерпением ждут ангионеврологи всего мира. Стоит также отметить, что результаты обновленного метаанализа, включающего в себя и исследование ICTUS с его

чались более высокие уровни интерлейкина-1 в плазме, чем во всех остальных группах, что свидетельствует об определенной роли нейроиммунных нарушений в патофизиологии болезни Альцгеймера [38]. После лечения цитиколином плазменные уровни интерлейкина-1 нормализовались, возможно, в связи со способностью препарата оказывать иммуномодулирующее действие. При этом цитиколин не только улучшал когнитивную функцию, но и увеличивал кровоток в головном мозге. Этой же группой исследователей в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было установлено, что применение цитиколина в дозе 1 г/сут в течение 12 нед достоверно улучшает когнитивные способности пациентов, у которых выявлен аллель $\epsilon 4$ гена апополипротеина E (*ApoE*), являющийся главным генетическим фактором риска болезни Альцгеймера [23]. В исследовании С.И. Гавриловой и соавт. изучалась эффективность и безопасность перорального приема цитиколина в дозе 1000 мг/сут в лечении когнитивных расстройств у пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения (20 пациентов в возрасте от 50 до 90 лет, получавших препарат на протяжении 90 дней) [2]. Были получены достоверные данные, свидетельствующие о клиническом эффекте препарата в отношении когнитивных расстройств и о хорошей переносимости Цераксона. Цитиколин рекомендуется для превентивной терапии болезни Альцгеймера у лиц с высоким риском развития этого заболевания. Ряд авторов рекомендуют комплексное применение цитиколина для лечения деменций альцгеймеровского типа и отмечают позитивный эффект таких комбинаций [37, 148].

Накоплен большой клинический опыт применения цитиколина в лечении ЧМТ и их последствий. Результаты первого исследования цитиколина у 25 пациентов с ЧМТ и угнетением сознания были опубликованы в 1967 г. в Японии, они продемонстрировали эффективность препарата в устранении неврологических симптомов и возвращении сознания (в 70% случаев) [116]. В дальнейшем было проведено большое количество клинических исследований, включая двойные слепые, у пациентов, перенесших ЧМТ, с различными нарушениями уровня сознания [53, 62, 102, 104, 105, 108, 119, 128]. Суммируя результаты этих исследований, можно отметить, что применение цитиколина при ЧМТ клинически и патогенетически обосновано, препарат ускоряет нивелирование отека головного мозга и восстановление как сознания, так и неврологических функций, способствует сокращению длительности госпитализации и улучшению результатов реабилитации. В случаях ЧМТ легкой или умеренной степени цитиколин достоверно снижает длительность и тяжесть постконтузионного синдрома и уменьшает когнитивный дефицит.

Учитывая нейропротективный эффект цитиколина, его способность положительно влиять на дофаминергическую передачу, изучали эффективность применения препарата в комплексной терапии БП при его сочетании с леводопой. Итальянские авторы первыми провели целую серию двой-

ных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности Цераксона при БП, сравнивая лечение цитиколином в дозах 500–600 мг/сут внутривенно на протяжении 10–20 дней с применением плацебо [12, 13, 132]. Было выявлено достоверное уменьшение выраженности брадикардии и ригидности, причем снижение последней достигло порога статистической значимости в группе пациентов, ранее уже получавших терапию леводопой в течение не менее 2 мес до начала исследования. В последующие годы было проведено большое количество исследований с различным дизайном и схемами приема препарата, в которых было показано, что применение цитиколина у больных БП позволяет существенно снизить дозу леводопы и отдалить появление потребности в назначении леводопы на ранних стадиях заболевания [10, 30, 66]. Эти работы подтвердили эффективность цитиколина как адьювантного средства при лечении леводопой, продемонстрировали стабилизацию клинического эффекта с уменьшением частоты феноменов *wearing off* и *on-off*, а также благоприятные сдвиги нарушенных электрофизиологических параметров коры головного мозга у больных БП с сопутствующими когнитивными нарушениями [55, 72, 106]. При этом все авторы отмечали улучшение общего состояния и моторных функций по основным оценочным шкалам при БП. Таким образом, применение цитиколина для комбинированной терапии БП является клинически оправданным.

В последние годы сохраняется устойчивый интерес к препарату, предлагаются новые лекарственные формы и способы введения (цитиколин, инкапсулированный в липосомы, стереотаксическая доставка препарата к ишемическому очагу и т.д.), выходят клинические и фармакологические обзоры, продолжаются клинические испытания, упоминавшиеся выше [27, 36, 129, 143, 144, 165]. Цераксон (цитиколин), в основе которого лежит естественный незаменимый метаболит организма, является безопасным нейропротектором, эффективность которого доказана при целом ряде неврологических заболеваний и проверена временем. Данный препарат обоснованно занял свое место в современном терапевтическом арсенале невролога.

Список литературы

1. Ваизова О.Е. и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2012. № 3. С. 7.
2. Гаврилова С.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 12. С. 16.
3. Галкин А.С. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 10. С. 47.
4. Ершов В. И. // Журн. неврол. и психиатр. Прилож. "Инсульт". 2011. № 8. Вып. 2. С. 41.
5. Мартынов М.Ю. и др. // Журн. неврол. и психиатр. Прилож. "Инсульт". 2012. № 3. Вып. 2. С. 21.
6. Пирадов М.А. и др. // Анн. экспер. и клин. неврол. 2012. № 3. С. 31.
7. Путилина М.В., Нахлас М.С. // *Consilium Medicum*. Прилож. "Неврология". 2011. № 9. С. 85.
8. Шамалов Н.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. Прилож. "Инсульт". 2010. № 9. Вып. 2. С. 13.
9. Шахпаронова Н.В. и др. // Неврол. нейропсихиатр. психосом. 2011. № 3. С. 56.

10. Acosta J. et al. // *New Trends in Clinical Neuropharmacology: Calcium Antagonists, Acute Neurology, Headache and Movement Disorders* / Ed. by D. Bartko et al. London, 1988. P. 289.
11. Adibhatla R.M. // *Brain Res.* 2005. V. 1058. P. 193.
12. Agnoli A. et al. // *Current Concepts of Parkinson Disease and Related Disorders* / Ed. by M.D. Yahr. Amsterdam, 1983. P. 124.
13. Agnoli A. et al. // *Neuropsychobiology.* 1982. V. 8. P. 289.
14. Agnoli A. et al. // *Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine* / Ed. by V. Zappia et al. Amsterdam, 1985. P. 305.
15. Agut J. et al. // *Arzneimittelforschung.* 1983. V. 33. P. 1045.
16. Alberghina M. et al. // *J. Neurosci. Res.* 1981. V. 6. P. 421.
17. Alberghina M., Giuffrida A.M. // *J. Neurosci. Res.* 1981. V. 6. P. 403.
18. Alberghina M., Giuffrida Stella A.M. // *J. Neurochem.* 1988. V. 51. P. 15.
19. Algate D.R. et al. // *Arzneimittelforschung.* 1983. V. 33. P. 1013.
20. Ali Mousavi S. et al. // *ARYA Atheroscler.* 2010. V. 6. P. 122.
21. Alvarez E., Gonzalez M. // *Arch. Venez. Farmacol. Terap.* 2007. V. 26. P. 127.
22. Alvarez X.A. et al. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1997. V. 19. P. 201.
23. Alvarez X.A. et al. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1999. V. 21. P. 633.
24. Alvarez-Sabin J. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* 2010. V. 29. Suppl. 2. P. 268.
25. Alvarez-Sabin J., Roman G. // *Stroke.* 2011. V. 42. P. S40.
26. Andersen M. et al. // *Stroke.* 1999. V. 30. P. 1464.
27. Arenth P.M. et al. // *PM R.* 2011. V. 3. Suppl. 1. P. S123.
28. Ataus S.A. et al. // *Int. J. Neurosci.* 2004. V. 114. P. 183.
29. Bagdas D. et al. // *Behav. Pharmacol.* 2011. V. 22. P. 589.
30. Birbamer G. et al. // *N. Trends Clin. Neuropharmacol.* 1990. V. 4. P. 29.
31. Blusztajn J.K., Wurtman R.J. // *Science.* 1983. V. 221. P. 614.
32. Boismare F. et al. // *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.* 1978. V. 172. P. 651.
33. Boismare F. et al. // *Pharmacology.* 1978. V. 17. P. 15.
34. Bolland K. et al. // *Pharm. Stat.* 2008. V. 8. P. 136.
35. Bruhwylter J. et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1998. V. 22. P. 115.
36. Bustamante A. et al. // *J. Neurochem.* 2012. V. 123. P. 217.
37. Cacabelos R. et al. // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2000. V. 176. P. 12.
38. Cacabelos R. et al. // *Ann. Psychiatr.* 1992. V. 3. P. 233.
39. Cakir E. et al. // *J. Clin. Neurosci.* 2005. V. 12. P. 924.
40. Candelario-Jalil E. // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2009. V. 10. P. 644.
41. Cansev M. et al. // *Alzheimers Dement.* 2008. V. 4. Suppl. 1. P. S153.
42. Cansev M. et al. // *Auton. Autacoid. Pharmacol.* 2008. V. 28. P. 41.
43. Capurso A. et al. // *Clin. Drug. Investig.* 1996. V. 12. P. 26.
44. Cavun S. et al. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004. V. 18. P. 71.
45. Challis R.A. et al. // *Neuropharmacology.* 1994. V. 33. P. 15.
46. Chida N., Shimizu Y. // *Tohoku J. Exp. Med.* 1973. V. 111. P. 41.
47. Cho H.J., Kim Y.J. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2009. V. 31. P. 171.
48. Clark W.M. et al. // *Neurology.* 1997. V. 49. P. 671.
49. Clark W.M. et al. // *Neurology.* 2001. V. 57. P. 1595.
50. Clark W.M. et al. // *Stroke.* 1999. V. 30. P. 2592.
51. Cohadon F. // *Rev. Neurol. (Paris).* 1987. V. 143. P. 3.
52. Cohadon F. et al. // *Neurochirurgie.* 1982. V. 28. P. 287.
53. Cohadon F., Richer E. // *Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine* / Ed. by V. Zappia et al. Amsterdam, 1985. P. 299.
54. Cohen R.A. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* 2003. V. 16. P. 199.
55. Cubells J.M., Hernando C. // *Clin. Ther.* 1988. V. 10. P. 664.
56. Cui Z. et al. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 14668.
57. D'Orlando K.J. et al. // *Neurol. Res.* 1995. V. 17. P. 281.
58. Davalos A. et al. // *Lancet.* 2012. V. 380. P. 349.
59. Davalos A. et al. // *Stroke.* 2002. V. 33. P. 2850.
60. De Medio G.E. et al. // *J. Neurosci. Res.* 1984. V. 11. P. 49.
61. De Rosa M. et al. // *Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine* / Ed. by V. Zappia et al. Amsterdam, 1985. P. 139.
62. Deleuze R. et al. // *C.R. Ther.* 1985. V. 4. P. 11.
63. Diederich K. et al. // *Stroke.* 2012. V. 43. P. 1931.
64. Dixon C.E. et al. // *J. Neurotrauma.* 1997. V. 14. P. 161.
65. Dvorkin V.Y. // *Nature.* 1966. V. 212. P. 1239.
66. Eberhardt R. et al. // *Clin. Ther.* 1990. V. 12. P. 489.
67. Eberhardt R., Dehrr I. // *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 1989. V. 24. Suppl. 1. P. S73.
68. Farooqui A.A. et al. // *Chem. Phys. Lipids.* 2000. V. 106. P. 1.
69. Fioravanti M., Yanagi M. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. V. 2. CD000269.
70. Fridman E.A. et al. // *Rev. Neurol.* 2001. V. 32. P. 818.
71. Garcia-Cobos R. et al. // *J. Neurol. Sci.* 2010. V. 299. P. 188.
72. Garcia-Mas A. et al. // *Clin. Ther.* 1992. V. 14. P. 718.
73. Gimenez R. et al. // *J. Neurosci. Lett.* 1999. V. 273. P. 163.
74. Ginsberg L. et al. // *Brain Res.* 1993. V. 615. P. 355.
75. Goldberg W.J. et al. // *Neurochem. Pathol.* 1985. V. 3. P. 237.
76. Goldberg W.J. et al. // *Neurochem. Pathol.* 1983. V. 1. P. 225.
77. Goto Y. et al. // *Stroke.* 1988. V. 19. P. 728.
78. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack of the European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2008 // http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf
79. Gutierrez-Fernandez M. et al. // *Neurochem. Int.* 2012. V. 60. P. 310.
80. Hamdorf G., Cervos-Navarro J. // *Arzneimittelforschung.* 1990. V. 40. P. 519.
81. Hayaishi O. et al. // *Jpn. J. Med. Prog.* 1961. V. 48. P. 519.
82. Hazama T. et al. // *Int. J. Neurosci.* 1980. V. 11. P. 211.
83. Homayoun P. et al. // *Neurochem. Res.* 2000. V. 25. P. 269.
84. Horrocks L.A. et al. // *Prog. Lipid. Res.* 1981. V. 20. P. 531.
85. Hurtado O. et al. // *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 18. P. 336.
86. Hurtado O. et al. // *Neurobiol. Dis.* 2007. V. 26. P. 105.
87. Hurtado O. et al. // *Stroke.* 2011. V. 42. Suppl. 1. P. S33.
88. Ilcol Y.O. et al. // *Arch. Physiol. Biochem.* 2007. V. 113. P. 186.
89. Iranmanesh F., Vakilian A. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2008. V. 17. P. 153.
90. Jambou R. et al. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009. V. 41. P. 1467.
91. Jia X.J. et al. // *J. Jilin Univ. Med. Ed.* 2008. V. 34. P. 53.
92. Jiang X.Y. et al. // *J. Jilin Univ. Med. Ed.* 2006. V. 32. P. 224.
93. Kandel E.R. et al. *Principles of Neural Science.* N.Y., 2000.
94. Kennedy E.P., Weiss S.B. // *J. Biol. Chem.* 1956. V. 222. P. 193.
95. Klein J. // *J. Neural. Transm.* 2000. V. 107. P. 1027.
96. Knapp S., Wurtman R.J. // *Brain Res.* 1999. V. 822. P. 52.
97. Knusel B. et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990. V. 37. P. 799.
98. Krupinski J. et al. // *Neurochem. Res.* 2005. V. 30. P. 1067.
99. Krupinski J. et al. // *Neuropharmacology.* 2002. V. 42. P. 846.
100. Lagace T.A., Ridgway N.D. // *Biochem. J.* 2005. V. 392. P. 449.
101. Le Poncin-Lafitte M. et al. // *Agressologie.* 1986. V. 27. P. 413.
102. Lecuire J., Duplay J. // *G. Ital. Ric. Clin. Ter.* 1982. V. 3. P. 51.
103. Lee H.J. et al. // *J. Clin. Neurol.* 2009. V. 5. P. 33.
104. Leon-Carrion J. et al. // *Neurorehabilitation.* 2000. V. 14. P. 33.
105. Levin H.S. // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. Suppl. P. S39.
106. Loeb C. et al. // *Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine* / Ed. by V. Zappia et al. Amsterdam, 1985. P. 339.
107. Lopez-Coviella I. et al. // *J. Neurochem.* 1995. V. 65. P. 889.
108. Lozano R. // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. Suppl. P. S43.
109. Lynch M.A., Voss K.L. // *J. Neurochem.* 1990. V. 55. P. 215.
110. Martinet M. et al. // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1979. V. 239. P. 52.
111. Masi I. et al. // *Pharmacol. Res. Commun.* 1986. V. 18. P. 273.

112. Matsuoka K. et al. // Gendai no Rinsho. 1967. V. 1. P. 184.
113. Menku A. et al. // Turk. Neurosurg. 2010. V. 20. P. 57.
114. Mievis S. et al. // Neurobiol. Aging. 2007. V. 28. P. 1944.
115. Miyazaki M. // Gendai no Rinsho. 1967. V. 1. P. 169.
116. Moriyama M. et al. // Gendai no Rinsho. 1967. V. 1. P. 114.
117. Murphy E.J., Horrocks L.A. // Phospholipids and Signal Transmission / Ed. by R. Massarelli et al. Berlin, 1993. P. 353.
118. Nagaoka A. // Jpn. Pharmacol. Ther. 1985. V. 13. P. 229.
119. Ogashiwa M. et al. // Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine / Ed. by V. Zappia et al. Amsterdam, 1985. P. 317.
120. Oviagele B. et al. // Curr. Treat. Options Neurol. 2003. V. 5. P. 367.
121. Ozay R. et al. // Surg. Neurol. 2007. V. 68. P. 615.
122. Park C.H. et al. // Exp. Eye Res. 2005. V. 81. P. 350.
123. Park C.H. et al. // Curr. Eye Res. 2007. V. 32. P. 1055.
124. Parnetti L. et al. // J. Neurol. Sci. 2007. V. 257. P. 264.
125. Peters A. et al. The Fine Structure of the Nervous System. Oxford, N.Y., 1991.
126. Porceddu M.L., Concas A. // Farmaco Sci. 1985. V. 40. P. 617.
127. Putignano S. et al. // Clin. Interv. Aging. 2012. V. 7. P. 113.
128. Raggueneau J.L., Jarrige B. // Agressologie. 1988. V. 29. P. 439.
129. Ramos-Cabrer P. et al. // Int. J. Pharm. 2011. V. 405. P. 228.
130. Rao A.M. et al. // J. Neurosci. Res. 1999. V. 58. P. 697.
131. Rigoulet M. et al. // J. Neurochem. 1979. V. 32. P. 535.
132. Ruggieri S. et al. // Clin. Ter. 1976. V. 78. P. 515.
133. Sahin S. et al. // J. Clin. Neurosci. 2010. V. 17. P. 227.
134. Saligaut C. et al. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1985. V. 7. P. 5.
135. Saligaut C. et al. // Circ. Metab. Cerv. 1984. V. 2. P. 33.
136. Saligaut C., Boismare F. // Med. Clin. (Barc.). 1986. V. 87. Suppl. 1. P. S19.
137. Savci V., Wurtman R.J. // J. Neurochem. 1995. V. 64. P. 378.
138. Saver J.L. // Pharmacotherapy. 2010. V. 30. P. S62.
139. Saver J.L. // Rev. Neurol. Dis. 2008. V. 5. P. 167.
140. Saver J.L., Wilterdink J. // Stroke. 2002. V. 33. P. 353.
141. Schauss A.G. et al. // Int. J. Toxicol. 2009. V. 28. P. 479.
142. Schuettauf F. et al. // Exp. Eye Res. 2006. V. 83. P. 1128.
143. Secades J.J. // Rev. Neurol. 2011. V. 52. Suppl. 2. P. S1.
144. Secades J.J. // Rev. Neurol. 2012. V. 54. P. 173.
145. Secades J.J. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2006. V. 21. P. 380.
146. Shuaib A. et al. // Exp. Neurol. 2000. V. 161. P. 733.
147. Silveri M.M. et al. // NMR Biomed. 2008. V. 21. P. 1066.
148. Soto A. et al. // Recent Advances in Aging Science / Ed. by E. Beregi et al. Bologna, 1993. P. 723.
149. Spiers P.A. // Arch. Neurol. 1996. V. 53. P. 441.
150. Stanzani S. // Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1980. V. 57. P. 1830.
151. Takasaki K. et al. // J. Pharmacol. Sci. 2011. V. 116. P. 232.
152. Tanaka Y. et al. // Rinsho Shinkeigaku. 1994. V. 34. P. 877.
153. Tayebati S.K. et al. // J. Neurol. Sci. 2011. V. 302. P. 49.
154. Tazaki Y. // Stroke. 1988. V. 19. P. 211.
155. Teather L.A., Wurtman R.J. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. V. 27. P. 711.
156. Tornos M.E. et al. // Arzneimittelforschung. 1983. V. 33. P. 1022.
157. Tronchere H. et al. // Biochim. Biophys. Acta. 1994. V. 1212. P. 137.
158. Turkkan A. et al. // Acta Neurochir. (Wien). 2010. V. 152. P. 1033.
159. Warach S. et al. // Ann. Neurol. 1996. V. 40. P. 527.
160. Warach S. et al. // Ann. Neurol. 2000. V. 48. P. 713.
161. Warach S., Harnett K. // Stroke. 2002. V. 33. P. 354.
162. Watanabe S. et al. // Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 1975. V. 29. P. 67.
163. Wurtman R.J. et al. // Adv. Neurol. 1990. V. 51. P. 117.
164. Wurtman R.J. et al. // Biochem. Pharmacol. 2000. V. 60. P. 989.
165. Xu F. et al. // Drug Deliv. 2011. V. 18. P. 461.
166. Yasuhara M. et al. // Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine / Ed. by V. Zappia et al. Amsterdam, 1985. P. 259.
167. Zafonte R. et al. // J. Neurotrauma. 2009. V. 26. P. 2207.
168. Zapadnyuk B.V., Kopchak O.O. // Pro Neuro. 2010. V. 4. P. 77.
169. Zweifler R.M. // Curr. Med. Res. Opin. 2002. V. 18. Suppl. 2. P. S14. ●

Дорогие читатели!

Наше издание наряду с другими журналами издательства “Атмосфера” входит в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Полнотекстовые номера журнала размещены на платформе eLIBRARY.RU. База данных РИНЦ – один из главных источников информации для оценки научных организаций на основе цитирования, кладезь библиографической информации по российской научной периодике. Отыщите наше издательство на сайте eLIBRARY.RU, создайте персональные подборки журналов и статей, настройте панель навигатора и пользуйтесь всеми предоставляемыми сервисом удобствами.